

**Verlaufskontrolle der Multiplen Sklerose anhand MRT-
Untersuchungen unter Therapie mit Interferon- β -1b und Beurteilung
der Therapieeffizienz.
Vergleich der klinischen und kernspintomographischen
Ausprägung der Erkrankung.**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Henrik Georg Diehl
aus Gießen

Gießen 2010

Aus dem Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie des Klinikums
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Neurologische Klinik

Leiter: Prof. Dr. med. Kaps

Gutachter: Prof. Dr. med. Oschmann

Gutachter: Prof. Dr. med. Krombach

Tag der Disputation: 13. Oktober 2010

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen

Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Meiner Mutter und Erwin
Meinem Vater und Brigitte
Meiner Großmutter und meinem Großvater (†)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Die Multiple Sklerose als Krankheitsbild

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

1.1.2 Klinik und Verlaufsformen

1.1.2.1 *Klinik*

1.1.2.2 *Verlaufsformen*

1.1.3 Prognose

1.1.4 Diagnose

1.1.5 Therapie

1.2 Magnetresonanztomographie

1.3 Aktivitätsparameter

1.4 Bisherige Ergebnisse bei der Untersuchung der Multiplen Sklerose in der MRT

2. Fragestellungen

2.1 Welche Veränderungen zeigen Patienten mit / ohne Interferon- β -1b-Therapie im Zeitverlauf?

2.1.1 Bezogen auf die Aktivität der Erkrankung in der MRT

2.1.2 Bezogen auf die Gesamtfläche der Herde („disease burden“) in der MRT

2.1.3 Bezogen auf den Gesamtzuwachs / Gesamtabnahme der Herdflächen in der MRT

2.2 Gibt es eine Korrelation zwischen der Klinik der MS und der Befunde in der MRT?

2.2.1 Bezogen auf die Aktivität in der MRT und der klinischen Schubfrequenz

2.2.2 Bezogen auf die Gesamtherdfläche in der MRT und dem EDSS

2.3 Lässt sich durch Einsatz der MRT eine Aussage zur Therapieeffizienz unter Interferon- β -1b-Therapie machen?

2.3.1 Bezogen auf die Gesamtherdfläche im Beobachtungszeitraum

2.3.2 Bezogen auf den Gesamtzuwachs im Beobachtungszeitraum

2.3.3 Bezogen auf die Gesamtabnahme im Beobachtungszeitraum

2.3.4 Bezogen auf die Fläche der neuen Herde im Beobachtungszeitraum

2.4 Ist die MRT als Mittel zur Therapiekontrolle einzusetzen; welche Parameter könnten dazu herangezogen werden?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.2 Auswertung der Magnetresonanztomographie

3.2.1 Technische Daten des Tomographen

3.2.2 Auswertung der MRT-Daten

3.3 Statistische Analyse

4. Ergebnisse

4.1 Darstellung der MRT-Befunde bei Patienten mit / ohne Interferon- β -1b-Therapie im Verlauf

4.1.1 Bezogen auf die Aktivität der Herde in der MRT

4.1.2 Bezogen auf die Gesamtfläche der Herde in der MRT

4.1.3 Bezogen auf den Gesamtwuchs bzw. die Gesamtabnahme der Herdflächen in der MRT

4.2 Korrelation zwischen Befunden in der MRT und der Klinik der Multiplen Sklerose

4.3 Aussagen zur Kontrolle der Therapieeffizienz durch die MRT durch Differenzierung der Therapiepatienten in „Non-Responder“ und „Responder“ anhand bestimmter MRT-Parameter

5. Diskussion

5.1 Bewertung der Methodik

5.1.1 Studiendesign

5.1.2 Bewertung manuelle und computerunterstützte Herderfassung

5.2 Bewertung der Interferon- β -1b-Therapie

5.2.1 Bezogen auf die Aktivität der Herde in der MRT

5.2.2 Bezogen auf die Gesamtfläche der Herde in der MRT

5.2.3 Bezogen auf den Gesamtwuchs / die Gesamtabnahme der Herde und das Auftreten neuer Herde in der MRT

5.3 Bewertung der Korrelation zwischen der MRT und der Klinik

5.4 Bewertung der MRT als Parameter zur Verlaufskontrolle der Erkrankung und als Hilfsmittel zur Beurteilung der Therapieeffizienz durch Einteilung der Therapiegruppe in „Non-Responder“ und „Responder“

5.5 Bewertung der MRT als Parameter zur Verlaufskontrolle und als Hilfsmittel zur Prognose der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose

Anhand welcher Parameter und in welchen Zeitabständen kann eine Beurteilung sinnvoll sein?

6a. Zusammenfassung

6b. Summary

7. Literaturverzeichnis

8. Anhang

1. Einleitung

1.1 Die Multiple Sklerose als Krankheitsbild

Die Multiple Sklerose (Encephalomyelitis disseminata) ist eine chronisch verlaufende, entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems¹.

Als Erstbeschreiber der Multiplen Sklerose wird heute Jean Cruveilhier (1791-1873) genannt, der als Professor der pathologischen Anatomie in Paris erstmals detaillierte Abbildungen der Erkrankung erstellte und besonders auf die harte Konsistenz der Flecken (sclerose en plaque) hinwies. Cruveilhier betrachtete die Multiple Sklerose, wie auch den Rheumatismus, als Folge der unterdrückten Schweißabsonderung. Umfassend wird die Multiple Sklerose von Jean Marie Charcot (1825-1893) beschrieben. Die nach ihm bezeichnete Symptomentrias von Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache, wird noch als Diagnosehilfe herangezogen, wobei Charcot schon darauf hinwies, dass das Fehlen eines oder auch aller drei dieser Symptome die Diagnose keineswegs ausschließt². Die intensive Forschungstätigkeit, die mit Cruveilhier und Charcot begann, wird heute mit immunologischen und bildgebenden Verfahren fortgesetzt und wird auch in den nächsten Jahren nicht abgeschlossen werden.

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prävalenzrate der Multiplen Sklerose eine deutliche Abhängigkeit von dem geographischen Breitengrad zeigt. Es ergibt sich ein Nord-Süd-Gefälle, wobei in Äquatornähe die Prävalenz der Multiplen Sklerose extrem gering ist, mit Abstand zum Äquator in nördlicher Richtung jedoch zunimmt. In Nord-Europa ist eine hohe Prävalenz zwischen dem 44. und dem 64. Breitengrad mit über 30 Fällen auf 100.000 Einwohner festzustellen, zwischen dem 32. und 47. Breitengrad eine mittlere Prävalenz mit 4 - 30 Fällen auf 100.000 Einwohner. In den Vereinigten Staaten von Amerika zeigt sich die hohe Prävalenz bereits ab dem 37. Breitengrad mit über 60 Fällen auf 100.000 Einwohner³. Bei Untersuchungen in Asien bestätigte sich der Nord-Süd-Gradient, wobei hier im Vergleich zu Amerika und Europa die Prävalenzrate um den Faktor 10 niedriger liegt⁴. In Australien und Neuseeland zeigt sich ebenso ein Süd-Nord-Gradient, mit einer hohen

Prävalenz zwischen 34. und 44. südlichen Breitengrad⁵ mit 69 Fällen auf 100.000 Einwohner⁶. Weltweit finden sich also in Äquatornähe sehr selten Fälle von Multipler Sklerose, wobei die Anzahl der Erkrankten auf beiden Hemisphären polwärts zunimmt.

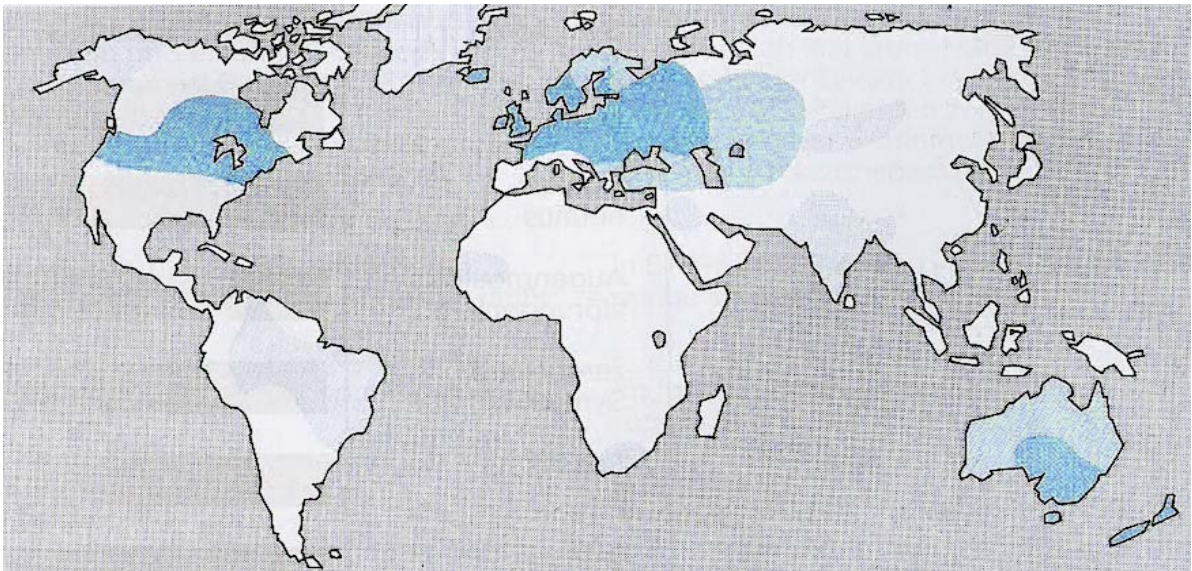


Abb.1.1 Weltweite Verbreitung der Multiplen Sklerose (nach epidemiologischen Untersuchungen von Kurtzke, 1980, nach K.F. Masuhr und M. Neumann, 1992). Es zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle, zum Äquator nimmt die Prävalenz ab, auf der Südhalbkugel steigt die Prävalenz jenseits des 40. Breitengrades wieder an.

Auffällig sind Fallhäufungen der Multiplen Sklerose, die an eine Epidemie denken lassen. So wurde auf den Faröer-Inseln bis 1942 kein Fall von Multipler Sklerose bekannt, in den Jahren 1942-1960 wurden 24 Erkrankungen festgestellt, später jedoch wieder nur ein Fall im Jahr 1970⁷. Diese Phänomene haben unter anderem auch Einfluss auf die Interpretation der Pathogenese.

Die genaue Ursache, die zur Entstehung der Multiplen Sklerose führt, ist auch heute noch nicht geklärt, allerdings kann man davon ausgehen, dass es sich um einer Erkrankung multifaktorieller Genese handelt. So müssen zur Erklärung der Pathogenese sowohl Umweltfaktoren als auch eine genetische Disposition berücksichtigt werden. Es konnte in Migrationsstudien gezeigt werden, dass Einwanderer, die vor ihrem 15. Lebensjahr in ein neues Gastland emigrierten, die Prävalenz des Gastlandes an-

nahmen, unabhängig von dem Erkrankungsrisiko, welches sie in ihrem Herkunftsland getragen hätten⁸. Lag das Alter der Einwanderer über 15 Jahren, behielten sie das heimatische Erkrankungsrisiko. Dies zeigte sich an Studien zur Migration nach Israel, wobei Emigranten aus Nordeuropa und Nordamerika das höchste, aus Afrika und Asien das niedrigste Erkrankungsrisiko aufwiesen. In der nachfolgenden Generation gleicht sich die Inzidenz der Zuwanderer der Inzidenz der einheimischen Bevölkerung an, was durch Untersuchung über Einwanderer aus West-Indien nach Großbritannien in den fünfziger Jahren belegt werden konnte⁹.

Die Hypothese, dass ein infektiöses Agens in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung der Multiplen Sklerose steht, wird schon seit längerer Zeit untersucht, allerdings konnten sich dafür bislang keine Beweise finden lassen. Adams und Imagawa konnten schon 1962 eine Erhöhung der Masern-Antikörper in Serum und Liquor von MS-Patienten feststellen, allerdings muss berücksichtigt werden, dass auch bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Lupus erythematoses ähnliche Phänomene vorkommen¹⁰. Auch konnte bislang kein Virus isoliert werden oder die Erkrankung experimentell übertragen werden. Ein 1971 in Schweden gestartetes Impfprogramm gegen Masern konnte bisher keinen signifikanten Rückgang der Multiple Sklerose-Inzidenz zeigen, weitergehende Aussagen über den Einfluss der Ausrottung der Masern auf die Multiple Sklerose werden aber erst in einigen Jahren zu treffen sein¹¹.

Wichtige Erkenntnisse zur genetischen Disposition konnten in Zwillingsstudien erarbeitet werden. Hier zeigte sich, dass die Konkordanzrate bei monozygote Zwillingen im Mittel bei 25%, bei dizygoten Zwillingen, ähnlich wie bei anderen Geschwistern, bei 3% liegt¹².

Darüber hinaus lässt sich auch eine eindeutige Beziehung zwischen dem HLA-System und der Multiplen Sklerose erkennen, insbesondere HLA-DR 2, welches bei nur 25% der Gesamtbevölkerung jedoch 70% der MS-Kranken positiv ist¹³. Die Manifestation der Multiplen Sklerose findet in zwei Drittel der Fälle zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr statt, selten tritt die Krankheit nach dem 50. Lebensjahr auf, das verbleibende Drittel erleidet die Erkrankung bereits in der zweiten Lebensdekade¹⁴.

Frauen sind im Verhältnis 1,2-2 : 1 häufiger betroffen als Männer¹⁵. Ebenso weist die Prävalenzrate im Vergleich verschiedener Rassen und ethnischen Gruppen Unterschiede auf. So tritt die Multiple Sklerose bei orientalischen Völkern zehnmal seltener als bei nordeuropäischen Bevölkerungsgruppen vergleichbarer geographischer Lage

auf¹⁶ und bei einigen Gruppen, wie der schwarzen Bevölkerung Nordamerikas, den Indianern und Eskimos gar nicht oder extrem selten.

Es zeigt sich also, dass die Multiple Sklerose ein Krankheitsbild ist, das sich einem Mosaik ähnlich, aus vielen Komponenten zusammensetzt, wobei epidemiologische Besonderheiten in ihrer geographischen Verteilung, Umweltfaktoren, genetische Disposition und wahrscheinlich auch infektiöse Einflüsse berücksichtigt werden müssen. Pathologisch betrachtet ist die Multiple Sklerose eine Entmarkungskrankheit der weißen Substanz, wobei die Axone, wenn sie nicht durch die Entzündungsreaktion zerstört wurden, bestehen bleiben. Makroskopisch fallen multiple, tastbar verhärtete Plaques auf, die disseminiert, allerdings bevorzugt periventrikulär, im Kleinhirn und im Rückenmark, auftreten. Seltener finden sich Herde in den Stammganglien und in der Hirnrinde. Die frische Läsion ist histologisch gekennzeichnet durch eine zellulär-entzündliche Reaktion mit massenhaft aktivierten T-Lymphozyten und Makrophagen mit phagozytierten Myelinabbauprodukten. Zu diesem Zeitpunkt ist die Blut-Hirn-Schranke gestört, was sich in der Magnetresonanztomographie in einer fokalen Anreicherung des Kontrastmittels zeigt. Außerdem ist oftmals ein perifokales Ödem als Zeichen einer Entzündung vorhanden. Im weiteren Verlauf restauriert sich die Blut-Hirn-Schranke wieder, die entzündliche Reaktion geht zurück und über eine Astrozytenproliferation kommt es zu einer dichten Fasergliose, wodurch die Verhärtung eintritt, die der Erkrankung ihren Namen gegeben hat¹⁷.

1.1.2 Klinik und Verlaufsformen

Sowohl in der klinischen Manifestation als auch in der Verlaufsform zeigt sich die Multiple Sklerose mit einer ausgeprägten individuellen Variation. Die verschiedenartige Symptomatologie erklärt sich durch die deutliche Streubreite der Herdlokalisationen im Zentralnervensystem. Trotzdem treten zu Beginn und im weiteren Verlauf der Erkrankung Symptome auf, die in ihrer Kombination und Ausprägung für die Multiple Sklerose typisch sind. So führt die multilokuläre Symptomatik und der schubweise Verlauf zur Diagnose.

1.1.2.1 Klinik

Im folgenden sollen einige Symptome erläutert werden, die gehäuft bei Patienten mit Multipler Sklerose auftreten. Ein typisches Erstsymptom ist die retrobulbäre Optikusneuritis, die bei dem Patienten zu einem vorübergehenden Visusverlust führt, das zentrale Sehen leidet und er kann beispielsweise keine kleine Druckschrift mehr lesen. Im akuten Stadium ist der ophthalmoskopische Befund normal. Bei einer Defektheilung bleibt ein Zentralskotom bestehen, bei der augenärztlichen Untersuchung fällt jetzt eine temporale Abblassung der Sehnervenpapille auf. Die Nn. optici können in größeren Zeitabständen auch beidseitig befallen werden. Auch bei einer subjektiven restitutio ad integrum lässt sich meist eine Latenzverzögerung der visuell evozierten Potentiale (VEP) feststellen. In ungefähr 30% der Fälle ist die retrobulbäre Neuritis ein Vorpostensymptom der Multiplen Sklerose¹⁸. Das Risiko, an einer Multiplen Sklerose, nach einer durchgemachten Neuritis N. optici, zu erkranken, ist um so höher, je jünger der Patient ist. Schließt sich eine Multiple Sklerose an, geschieht das meist innerhalb der ersten vier, selten innerhalb der ersten sechs Jahre. Auch andere Hirnnerven können in der Frühsymptomatik befallen werden. So kommt es nicht selten zu Augenmotilitätsstörungen bei meist einseitiger Parese des N. abducens, N. trochlearis und inkomplett auch des N. oculomotorius und N. facialis. Die Multiple Sklerose kann auch Ursache einer Trigeminalneuralgie sein.

Ein sehr häufig auftretendes Erstsymptom ist die zentrale Parese, die distal stärker als proximal auftritt. Hier zeigt sich die gesamte Bandbreite der spastischen Lähmung, von Beeinträchtigung der Feinmotorik und Steifigkeit des Ganges bis zur totalen Para- oder Hemiplegie. Die Muskelsehnenreflexe sind gesteigert mit einer Verbreiterung ihrer Reflexzone und es treten Reflexkloni auf. Bei 70% sind die Bauchhautreflexe abgeschwächt bzw. erloschen, ein charakteristisches Frühsymptom, was jedoch auch bei 20%-30% der Gesunden auftritt.

Ebenso tritt zu Krankheitsbeginn oftmals eine Sensibilitätsstörung auf, die sich mit Taubheit, Kribbeln und einem pelzigen Gefühl äußert. Von dem Patienten wird typischerweise ein "Bandagengefühl" angegeben; die Berührungen werden wie durch eine enganliegende zweite Haut empfunden. Diese Störungen sind am Rumpf querschnittsartig, an den Extremitäten handschuh- bzw. strumpfförmig angeordnet. Das Nackenzeichen nach Lhermitte ist nicht selten positiv, bei Vornüberbeugen des

Kopfes empfindet der Patient ein elektrisierendes Gefühl entlang der Wirbelsäule und in die Arme.

Gehäuft kommt es bei den Patienten zu einer Urge-Inkontinenz oder Harnretention mit großer Restharnbildung und rezidivierenden Zystitiden, der Sphincter ani ist relativ selten betroffen.

Für die Charcot-Trias, die als charakteristische Symptomkombination der Multiplen Sklerose betrachtet wird, ist ein Befall des Kleinhirns verantwortlich. Es kommt zur skandierenden Sprache, Nystagmus und Intentionstremor, der oft zu einer starken funktionellen Behinderung führt.

Typisch im psychischen Befund der Patienten ist eine außergewöhnliche Euphorie, die mit einem Verleugnen der Erkrankung einhergeht. Im weiteren Verlauf kann es zu kognitiven Einbußen oder einer ausgeprägten Demenz kommen.

Diese Symptome können unabhängig voneinander und in den verschiedensten Ausprägungen auftreten, allerdings gibt es typische Kombinationen, die eine Diagnose wahrscheinlich machen.

Dies sind beispielsweise Gefühlsstörungen an den Händen und spastische Paraparese der Beine oder inkomplettes Querschnittssyndrom mit Nystagmus und skandierendem Sprechen. Pathognomisch für die Multiple Sklerose ist das Syndrom der paroxysmalen Dysarthrie und Ataxie.

Die Ausprägung der Symptomatik hängt stark von der Körpertemperatur ab, wobei es bei erhöhter Temperatur zu einer Verschlechterung, bei Abkühlung zu einer Verbesserung kommt (Uhthoff-Phänomen)¹⁹.

Die am weitesten verbreitete Skala zur Beschreibung des neurologischen Defizits ist die "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) nach Kurtzke et al.²⁰. Es werden acht Funktionssysteme beurteilt, die zusammengesetzt einen Wert von 0 (normaler neurologischer Befund) bis 10 (Tod durch MS) erreichen können. Dabei sind Zwischenschritte von 0,5 möglich. Trotz einiger Kritikpunkte an der EDSS, wie Überbewertung des Gehvermögens, geringer Sensitivität bezüglich neuropsychologischer Beeinträchtigungen und der oberen Extremitäten²¹ und der Vernachlässigung der inter- und intraindividuellen Variabilität bei der Zuordnung des Scores zu dem Patienten²², wird der Kurtzke-Score zur Klassifikation der neurologischen Behinderung und als klinischer Parameter eingesetzt.

Behinderungsgrad	
0	Normaler neurologischer Befund
1	Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde
2	Minimale Behinderung in nur einem der folgenden funktionellen Systeme: Muskelkraft, Koordination, Sensibilität, Blase, Sehen, mental
3	Unabhängig gehfähig, aber mäßiggradige Behinderung in einem der funktionellen Systeme
4	Unabhängiges Gehen mindestens 500 m, aber schwere Behinderung in einem der funktionellen Systeme
5	Gehfähig, ohne Hilfe über 200 m, aber Behinderung so schwer, daß nicht voll arbeitsfähig
6	Gehhilfe benötigt, um 100 m zu gehen
7	Gehfähigkeit höchstens 5 m mit Hilfe, aktiver Rollstuhlfahrer, Transfer ohne Hilfe
8	An Rollstuhl gebunden, Transfer nur mit Hilfe, Arme funktionell einsetzbar
9	Hilflos, weitgehend bettlägerig, Arme funktionell nicht einsetzbar
10	Tod infolge MS

Tab. 1.1 Behinderungsskala nach Kurtzke (EDSS, 1983), vereinfachte Darstellung

1.1.2.2 Verlaufsformen

Charcot unterschied schon 1884 die zwei wesentlichen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose, der schubförmige und der chronisch-progrediente Verlauf²³. Schübe sind definiert als akute, episodisch auftretende neurologische Zeichen und Symptome oder eine Verschlechterung vorbestehender Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten und nicht durch Fieber, Infektion oder Erhöhung der Umgebungstemperatur erklärt sind²⁴. Durch Erhöhung der Körpertemperatur bei Fieber oder körperlicher Anstrengung, oder auch der Umgebungstemperatur, kommt es zu einem Leitungsblock der geschädigten Nervenfasern mit einer Verschlechterung der bereits bestehenden Symptomatik oder Auftreten neuer Symptome, die nicht als Schub interpretiert werden dürfen (Uhthoff-Phänomen)²⁵.

Symptome, die innerhalb von vier Wochen auftreten werden als ein Schub gezählt, ein Schub dauert selten länger als acht Wochen. Je länger die Symptome eines Schubes bestehen bleiben, um so unwahrscheinlicher wird eine vollständige restitutio ad integrum²⁶. Der schubförmige Verlauf ist definiert durch klare Schübe mit vollständiger Restitution oder verbleibenden Residuen, in den Intervallen zwischen den Schüben findet keine Krankheitsprogression statt.

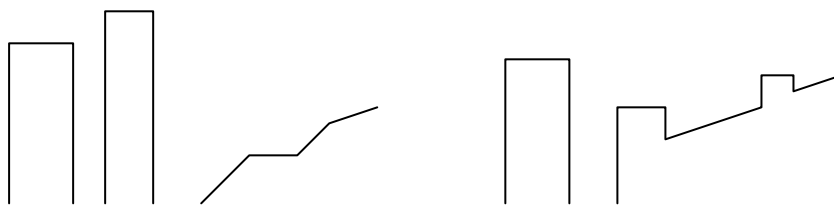
Der primär chronisch-progrediente Verlauf zeichnet sich durch eine progrediente Verschlechterung von Krankheitsbeginn an aus, wobei gelegentliche Plateaus und geringfügige Verbesserungen möglich sind. Die sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose ist charakterisiert durch einen initial schubförmigen Verlauf, gefolgt von einer Phase der progressiven Verschlechterung mit oder ohne gelegentliche Schübe, geringfügiger Remissionen oder Plateaus²⁷. In Studien mit großem Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass Patienten mit hoher Schubrate im Anfangsstadium der MS auf eine rasche nachfolgende Progredienz hinweisen²⁸.



a, b schubförmig-remittierender Verlauf



c, d primär chronisch-progredienter Verlauf



e, f sekundär chronisch-progredienter Verlauf

Abb. 1.2 Skizze der verschiedenen Verlaufsformen der MS (Nach Lublin et al., 1996)

In welcher der oben erwähnten Formen die Multiple Sklerose abläuft, ist nicht unerheblich vom Alter des Patienten zu Krankheitsbeginn abhängig. Kesselring et al. konnten in Studien zeigen, dass das Lebensalter zu Beginn der Krankheit bei der schubförmig-remittierenden Form bei 28,8 (+/- 9,3) Jahren, bei der primär chronisch-progredienten Form bei 40,3 (+/- 11,3) Jahren lag. Dennoch ist der schubförmig-remittierende Verlauf zu Krankheitsbeginn mit einer Häufigkeit von 77% bis 94% der am häufigsten anzutreffende Verlaufstyp^{29, 30, 31}. Nach etwa 10 bis 15 Jahren geht bei einem großen Teil der Patienten mit primär schubförmigen Verlauf die Krankheit in eine chronisch-progredienten Form über³². Hierbei scheint sich der Erholungsprozess, der als reparativer Mechanismus von den Oligodendrozyten ausgeht, im Verlauf zu erschöpfen³³.

1.1.3 Prognose

Die Todesursachen bei Multipler Sklerose sind zu ungefähr 50% sekundäre Komplikationen³⁴, wie Bronchopneumonie, Lungenembolie, Urosepsis. Selten ist die Folge eines Schubes ursächlich, eventuell bei einer großen Läsion im Zervikalmark. Allerdings ist die Suizidrate bei MS-Patienten wesentlich höher als bei der Normalbevölkerung, so dass dies auch als Todesursache berücksichtigt werden muss. Die Mortalität ist im Verlauf der letzten 30 Jahre stark gesunken, in Großbritannien bis zu 25%³⁵. Der Rückgang der Sterblichkeit ist der verbesserten Therapiemöglichkeiten, gerade der sekundären Komplikationen zuzuschreiben. Poser et al. fanden in einer Bevölkerungsstudie 1989 eine mediane Überlebenszeit von 35 bis 42 Jahren nach Diagnosestellung, damit wich die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht wesentlich von der Sterbetafel der Allgemeinbevölkerung ab³⁶.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Krankheitsbeginn im höheren Lebensalter am höchsten^{37, 38}. Liegt der Symptombeginn in frühen Jahren haben die Patienten eine günstigere Prognose, ebenso wenn die Erstsymptomatik in einer Optikusneuritis oder Sensibilitätsstörungen besteht³⁹. Ist das Intervall zwischen dem ersten und dem zweiten Schub lang, so ist mit einer höheren Lebenserwartung zu rechnen³⁷.

Die größte Angst des Patienten besteht in der zu befürchtenden Behinderung. Dies wurde in mehreren Studien untersucht, wobei Weinshenker und Ebers feststellen konnten, dass nach 15 Jahren Krankheitsdauer 50% bis 60% der Patienten einen EDSS-score von 6,0 nicht erreicht hatten, somit ohne Unterstützung gehfähig wa-

ren⁴⁰. 20% bis 40% der Patienten haben eine „benigne“ MS, eine Bezeichnung, die 1961 von McAlpine erstmals eingeführt wurde und von Thompson et al. definiert wurde als EDSS-score kleiner oder gleich 3,0 nach 10 Jahren. Die Bezeichnung „benigne“ kann zuverlässig erst retrospektiv zugeschrieben werden und schließt nicht aus, dass es nach den 10 Jahren zu einer deutlich größeren Behinderung kommen kann⁴¹.

1.1.4 Diagnose

Die Diagnose der Multiplen Sklerose bietet auch heute noch einige Schwierigkeiten. Die flüchtigen und sehr variablen Initialsymptome wie Parästhesien, Seh- oder Miktionsstörungen führen oftmals zu Fehldiagnosen wie „Zervikal- oder Lumbalsyndrom“. Von einer klinisch sicheren Multiplen Sklerose wird ausgegangen, wenn mindestens zwei Krankheitsschübe und eine disseminierte Symptomatik vorliegen⁴², das bedeutet, dass mindestens zwei verschieden lokalisierte Krankheitsherde im Zentralnervensystem der festgestellten Symptomatik zugrunde liegen müssen. Hier gilt die oben erwähnte Definition eines Schubes. Damit zwei Schübe als separat betrachtet werden können, müssen vier Wochen⁴³ oder, bei vorsichtiger Betrachtung sechs Monate⁴⁴, dazwischen liegen. Dies bedeutet aber, dass insbesondere auf frühe Krankheitsstadien der Multiplen Sklerose noch kein Einfluss, sei es in therapeutischer oder ätiologischer Hinsicht, genommen werden kann.

Ist dieser Weg der Diagnosefindung auf die Anamnese und die neurologische Untersuchung beschränkt, haben heute verstärkt technische Hilfsmittel zusätzlich Einfluss auf die Diagnosestellung. Einen großen Stellenwert hat hier die Liquor-Untersuchung. In 60%-80% der Fälle findet sich eine mäßige Pleozytose (meist < 30/3 Zellen) mit überwiegend aktivierten Lymphozyten und Plasmazellen, in über 90% finden sich oligoklonale Banden, die eine autochthone IgG-Produktion nachweisen. Dies sind zwar charakteristische Indikatoren für eine Multiple Sklerose, allerdings sind sie wenig spezifisch, da sie bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems ebenfalls auftreten können¹³. Desweiteren zeigt sich bei der Ableitung visuell evozierter Potentiale (VEP), besonders bei einer isoliert auftretenden Optikusneuritis, eine Latenzverzögerung, die dauerhaft bestehen bleibt und auch nach Abklingen der subjektiven Symptome noch nachzuweisen ist.

Gerade zu Krankheitsbeginn ist die Magnetresonanztomographie als gezielte Zusatzdiagnostik ein außerordentlich sensitives Verfahren. Die Sensitivität liegt in einigen Studien bei bis zu 98,5%⁴⁵ und besonders der Nachweis klinisch „stummer“ Herde ist mit der MRT durchführbar geworden. Anhand folgender Tabelle zeigt sich die überlegene Treffsicherheit der Magnetresonanztomographie gerade zu Beginn der Erkrankung.

Diagnostik der MS	MRT	CT	Liquorbefund	VEP
zu Beginn	85%	10%	60%	10%
im Verlauf	95%	40%	80%	80%

Tab.1.2 Treffsicherheit von Zusatzuntersuchungen bei der Multiplen Sklerose

Die Anamnese und neurologische Untersuchung ist bei einem Verdacht auf eine Multiple Sklerose nicht zu ersetzen und sicher der erste Schritt zur Diagnosefindung, es zeigt sich aber, dass zur Verifizierung und auch Objektivierung der Diagnose heute eine gezielte Zusatzdiagnostik eingesetzt werden kann. Gerade die Magnetresonanztomographie hat in den letzten Jahren einen großen Stellenwert erreicht. Heute ist die Empfehlung des „Poser-Komitees“ der am weitesten verbreitete Leitfaden zur Diagnosestellung.

Kategorie	Schübe	Nachweis von Läsionen Klinisch	Paraklinisch	Liquor oligokl. Banden
Klinisch sicher				
1)	2	2		
2)	2	1	und	1
Laborunterstützt sicher				
1)	2	1	oder	1
2)	1	2		+
3)	1	1	und	1
Klinisch wahrscheinlich				
1)	2	1		
2)	1	2		
3)	1	1	und	1
Laborunterstützt wahrscheinlich				
1)	2			+

Tab.1.3 Kriterien zur Diagnosestellung der Multiplen Sklerose (nach Poser et al., 1983)

1.1.5 Therapie

Eine kurative Therapie der Multiplen Sklerose ist nach dem heutigen Forschungsstand noch nicht möglich. Das Ziel sowohl der symptomatischen als auch der kausalen Therapie, ist die Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung der Patienten. An erster Stelle der symptomatischen Therapie steht die Krankengymnastik, aber auch ergotherapeutische Ansätze, um den Patienten ein möglichst eigenständiges, unabhängiges Leben zu ermöglichen, gewinnen immer mehr an Stellenwert. Komplikationen, die bisher oft zu einem frühen Tod geführt haben, wie Bronchopneumonien, Harnwegsinfekte und Nierenversagen, können heute durch Einsatz von Antibiotika, gezielter Medikation bei Blasenentleerungsstörungen und Durchbrechung der krankheitsbedingten Inaktivität beherrscht werden². Ein Einfluss der Ernährung auf den Krankheitsverlauf ist eher fragwürdig und auch nur in der Annahme eines Mangels an essentielle Fettsäuren bei MS-Patienten wissenschaftlich begründet⁴⁶.

Zur Behandlung eines akuten Schubes sind i.v.-Glukokortikoide das Mittel der Wahl. Durch ihre antiinflammatorische, antiödematöse und immunsuppressive Wirkung führen sie zu einer beschleunigten Verbesserung der Schubsymptomatik⁴⁷, haben aber scheinbar keinen Einfluss auf die Langzeitprognose, da ein Effekt nach 6 bis 12 Monaten nicht mehr nachweisbar war⁴⁸. In einer nordamerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass orales Prednison nicht besser abschnitt als Placebo, eine intravenöse Steroidtherapie zwar eine akute Besserung bewirkte, nach 3 bis 6 Monaten aber die Ergebnisse für alle drei Gruppen sehr ähnlich waren⁴⁹. Die Steroide führen zu einer Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im Zentralnervensystem⁵⁰, es konnte aber kein Einfluss auf die nicht Kontrastmittel aufnehmenden Herde in T₂-Bildern festgestellt werden⁵¹.

Andere Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Methotrexat oder Cyclophosphamid sind in ihrer Wirkung eher fraglich und mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet, so dass noch nicht geklärt werden konnte, ob der Nutzen den Risiken überwiegt.

Der Einsatz von Interferon- β , respektive Interferon- β -1b (IFN β 1b), führte zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate und auch zur Abschwächung des Schweregrades der Schübe. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass IFN β 1b eine Reduktion der Herdflächen in der Magnetresonanztomographie (MRT) bewirkt und die Krankheitsaktivität, anhand Kontrastmittel aufnehmender Herde in der MRT untersucht,

vermindert⁵². Die anfänglich auftretenden Nebenwirkungen der Behandlung, grippe-ähnliche Symptome, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, milde Lymphopenie und Leberenzymerrhöhung, reduzierten sich im Verlauf der Therapie, so dass IFN β 1b zum jetzigen Zeitpunkt bei der schubförmig-remittierenden Form der Multiplen Sklerose einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat. Offene Fragen im Bezug auf das Dosierungsschema und den genauen Wirkungsmechanismus müssen in weiteren Studien geklärt werden.

Substanz	Wirkung auf :	
	Gad. Aufnahme	T ₂ - Läsionen
Steroide (hochdosiert)	+	-
IFNβ1b	(+)	+
IFNβ1a	+	(+)
Azathioprin	?	(+) / ?
Cyclophosphamid	?	?

Tab. 1.4 Wirkung verschiedener therapeutischer Substanzen auf MRT-Parameter

(aus Kesselring, J.: Multiple Sklerose, 3. Auflage, 1997, Auszug)

+ nachgewiesene Wirkung

(+) Hinweise auf Wirkung, meist aus kleinen kontrollierten Studien

- kein Effekt

? keine ausreichenden Daten verfügbar

1.2 Magnetresonanztomographie

Die Computertomographie ist von der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der Multiplen Sklerose weitestgehend verdrängt worden. Am ehesten findet sich in der CT eine über die Altersnorm hinausgehende Minderung des Hirnvolumens mit verschmälerten Rindenwindungen und verbreiterten Furchen. Die Läsionen sind nur teilweise als hypodense Areale zu erkennen. Zwar lassen sich aktive Herde über eine intensive Kontrastmittelaufnahme erkennen, allerdings bilden sich auch große Herde in wenigen Wochen mit meist sehr geringen Residuen zurück. Die CT wird

eher zur Differentialdiagnose herangezogen, es gibt keine CT-morphologischen Befunde, die die Diagnose einer „Multiplen Sklerose“ beweisen¹⁸. Die Treffsicherheit der Computertomographie im Vergleich zu anderen paraklinischen Untersuchungen zeigt sich in Tabelle 1.2. Young et al. zeigten in einer Studie zur Sensitivität der MRT im Vergleich zur CT, dass bei zehn Patienten (acht mit gesicherte MS, zwei mit wahrscheinlicher MS) insgesamt 19 Herde in der CT festgestellt wurden, durch die MRT 112 zusätzliche Herdläsionen⁵³.

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie besteht darin, dass der Körper einem starken Magnetfeld ausgesetzt wird. Atomkerne mit ungerader Zahl von Protonen bauen aufgrund ihrer elektrischen Ladung ein eigenes kleines Magnetfeld auf. Die Vektoren der kleinen Magnetfelder sind, ohne Einfluss des großen MRT-Magnetfeldes von außen, zufällig im Raum verteilt angeordnet und weisen einen zusätzlichen Drehmoment auf, einen „Spin“. Werden diese Atomkerne nun in ein starkes äußeres Magnetfeld gebracht, richten sie sich parallel dazu aus. Durch einen zusätzlichen Impuls von außen werden sie aus dieser parallelen Anordnung abgelenkt und es tritt eine Präzessionsbewegung auf, die als elektromagnetisches Signal erfasst wird. Vergleichbar ist dies mit einem Kreisel, der sich um seine eigene Achse dreht („Spin“) und mechanisch aus dieser „Ruhebewegung“ abgelenkt wird und zu rotieren beginnt („Präzession“). Die Rückkehr der durch den zusätzlichen Impuls aus der parallelen Ausrichtung abgelenkten Atomkerne in ihren Ruhezustand erfolgt exponentiell und ist durch zwei Zeitkonstanten charakterisiert: T_1 und T_2 .

In der bildgebenden Diagnostik werden meist Wasserstoffatome untersucht, da sie in jedem Körpergewebe reichlich vorhanden sind und ein hohes MR-Signal abgeben. Die Relaxationszeit T_1 ist ein Maß für die Energie, die der Spin auf der Rückkehr in seinen Ruhezustand mit der Umgebung austauscht („spin-lattice relaxation time“). Flüssigkeiten, insbesondere Wasser, weisen lange T_1 -Werte auf, weil für Wasserstoffatome in solch einem homogenen Medium die Chance geringer ist, Energie mit der Umgebung auszutauschen. Gewebe mit kompakter Struktur haben kürzere T_1 -Werte, die Energie kann besser an die Umgebung abgegeben werden. T_1 -Werte sind also sehr gewebespezifisch und erlauben eine Aussage über den Wassergehalt. Die Gewebe werden nun zu bestimmten Zeitpunkten nach Applikation des elektromagnetischen Impulses untersucht. Kurz nach dem Impuls geben Gewebe mit kurzen T_1 -Werten ein hohes Signal ab, hell abgebildet, mit langen T_1 -Werten ein

niedriges Signal, dunkel abgebildet („ T_1 -gewichtete Bilder“). In der T_1 -Zeit wird also die Wechselwirkung des Spins mit der Umgebung, dem Gitterwerk der Materie gemessen, daher ist dieser Prozess als „Spin-Gitter-Relaxation“ zu bezeichnen. Die Wechselwirkung der Spins miteinander werden als „Spin-Spin-Relaxation“ („transverse“) bezeichnet und die Zeitkonstante ist T_2 . T_2 ist immer kürzer als T_1 , in festen Körpern sogar sehr viel kürzer. Zusammenfassend gesagt, geben die Relaxationszeiten T_1 und T_2 die Rate an, mit welcher das MR-Signal nach Abschalten des Impulses abnimmt. Das emittierte Signal wird in verschiedenen Graustufen wiedergegeben, es hängt ab von der Protonendichte des untersuchten Gewebes und von den Zeitkonstanten T_1 und T_2 . Die Impulsfrequenzen werden nun so gewählt, dass das zu untersuchende Gewebe einen möglichst starken Kontrast zur Umgebung bildet^{54, 55}. Die „Protonendichte“ umfasst den Bruchteil der Gewebeprotonen, deren Kernresonanzsignal zum MR-Bildsignal beiträgt. Dieses sind meist Wasserprotonen und Methylenprotonen in mobilen Fettsäuren, das heißt, bewegliche Protonen. Wasserstoff und Protonen in Proteinen sind relativ unbeweglich eingebaut und tragen nicht zum Signal bei.

Alle drei Parameter tragen in bestimmtem Ausmaß zu dem Bild bei, wobei aber durch bestimmte technische Strategien der ein oder andere Parameter dominiert.

An dieser Stelle sollen noch zwei Parameter der MRT kurz erläutert werden, die Einfluss auf die Bildgebung haben, die TR-Zeit und die TE-Zeit. Um ein MRT-Bild zu erhalten, ist die Aufnahme eines Echos nicht ausreichend, es müssen mehrere Echos empfangen werden, also mehrere Anregungen ausgelöst werden. Die Zeit zwischen zwei Anregungen heißt Repetitionszeit (TR). Bei einer sehr kurzen TR erhält man ein T_1 -gewichtetes Bild (TR = 400-800 ms), bei einer langen TR (TR > 2500 ms) ein Protonendichte-gewichtetes Bild.

Die Zeit zwischen Anregung und Aufnahme des Echos ist die Echozeit (TE). Bei einer kurzen Echozeit (< 30 ms) entstehen T_1 - und PD-Wichtungen, bei einer langen TE (70-150 ms) T_2 -Wichtungen.

Die Vorteile der Magnetresonanztomographie liegen unter anderem in dem hohen Weichteilkontrast und der fehlenden Belastung durch ionisierende Strahlung, der somit beliebigen Wiederholbarkeit der Untersuchungen, was man sich gerade in Verlaufsstudien über Multiple Sklerose mit zum Teil monatlichen MRT-Aufnahmen zu Nutze macht.

In der Routinediagnostik der Multiplen Sklerose werden heute meist Protonendichte (PD)-Sequenzen und T₂-gewichteten-Spinecho-Sequenzen benutzt. Hier zeigen sich die MS-Läsionen hyperintens im Vergleich zu der normalen weißen Substanz. Protonendichte-gewichtete Scans können mehr Läsionen darstellen, insbesondere in der periventrikulären Region, da der Kontrast zwischen den Läsionen und dem Liquor ausgeprägter ist, als das bei der T₂-Wichtung der Fall ist⁵⁶.

Für eine Untersuchung des Rückenmarks mit der MRT im Rahmen einer Multiplen Sklerose müssen besondere MR-Techniken angewandt werden, die Probleme wie Bewegungsartefakte durch Herzrhythmus und Blutgefäßen, verarbeiten können⁷⁴. Die derzeit angewandten MRT-Techniken lassen nur eine zufriedenstellende Auswertung von MS-Läsionen oberhalb des mittleren Zervikalmarkes zu⁵⁷.

Die Feldstärken der Tomographen für den klinischen Gebrauch liegen zwischen 0,2 und 2,0 Tesla (T). Bei niedrigen Feldstärken ist die Sensitivität für den Nachweis kleiner Läsionen, wie sie häufig bei der Multiplen Sklerose auftreten, gering. Unsere Studie wurde mit 1,5 Tesla (T) Feldstärke durchgeführt.

Die MRT wird heute als wichtigste paraklinische Untersuchungsmethode zur Bestätigung der Diagnose „Multiple Sklerose“ herangezogen. Die Diagnose wird primär klinisch gestellt, die MRT-Befunde müssen im Zusammenhang mit der Klinik betrachtet werden. Die Dissemination, die ein Diagnose-Kriterium für die MS ist, wird allerdings oft erst durch eine Tomographie verifiziert. Dabei zeigt sich die MRT sensitiver als VEP (Tab.1.2). Die MR-Untersuchung ist am ehesten indiziert bei Patienten mit atypischem Verlauf, aber einem hochgradigen Verdacht auf MS; etwa bei einer primär chronischen progredienten Verlaufsform ohne Schübe oder einer klinischen Symptomatik, die von nur einem funktionellen System ausgeht; trotzdem kann in solch einem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit eine disseminierte Herdverteilung in der MRT erwartet werden⁵⁹.

Das typische Verteilungsmuster der cerebralen MS-Läsionen in der MRT zeigt sich in Form von multiplen Defekten, die sich durch eine herdförmige Signalintensitätsanhebung, überwiegend periventrikulär, cerebellar, im Hirnstamm und in der capsula interna lokalisiert, bemerkbar machen. Einen besonderen Stellenwert hat das corpus callosum, da es im Rahmen der MS häufig befallen ist⁵⁸. Zur Diagnostik von Balkenherden sollte aber eine sagittale Aufnahme herangezogen werden, in der transversalen Aufnahme ist der Balken nur unbefriedigend zu beurteilen. Kortikale Herde kommen in großer Zahl vor, sind aber in der MR-Bildgebung kaum erfassbar, da der Kon-

trast zwischen cortex und Plaques gering ist, Partialvolumeneffekte auftreten und die corticalen Defekte meist auch sehr klein sind⁵⁹.

Die Form der Läsionen ist rund oder oval, was als relativ MS-spezifisch gelten kann⁶⁰. Die Größe der Plaques kann differieren von wenigen Millimetern bis einigen Zentimetern, sogar Hirntumore vortäuschen⁶¹, die zu einem raumfordernden Effekt führen können. Im Verlaufe der Erkrankung bilden sich nicht selten konfluierende Veränderungen, die sich besonders periventrikulär, von den Hinterhörnern ausbreitend, in das Marklager erstrecken (Dawson-Finger). Nach einer langjährigen Krankheit ist oft eine Hirnatrophie festzustellen.

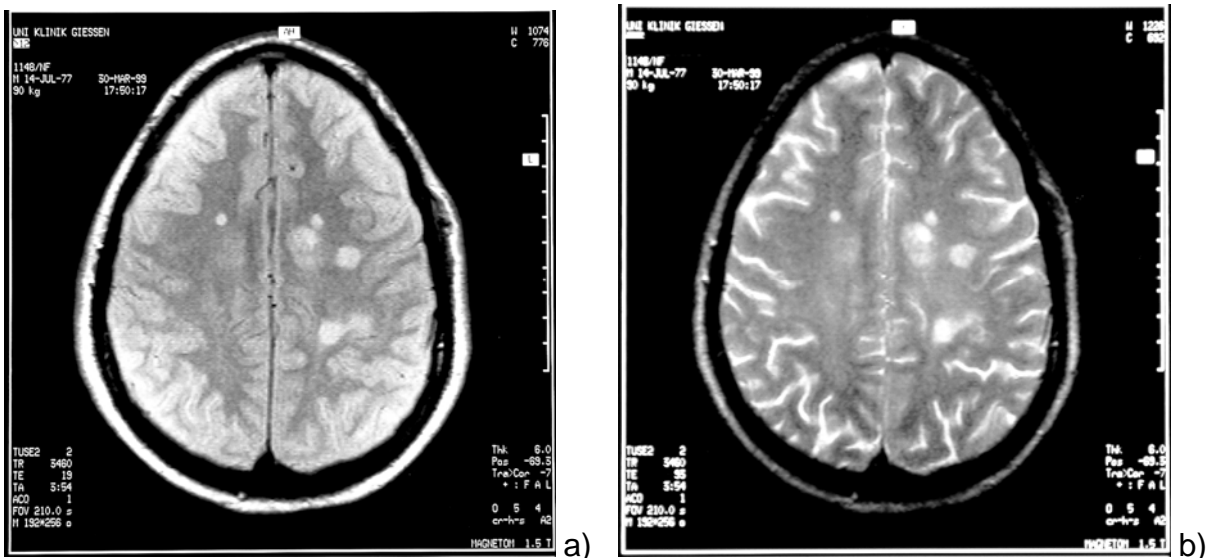


Abb. 1.I MRT-Darstellung der Herde eines Pat. mit schubförmig-remittierender MS

- a) Protonengewichtete Aufnahme
- b) T₂-gewichtete Aufnahme

Es zeigt sich die typische periventrikuläre (cranial und lateral der Seitenventrikel) Lokalisation der Herde.

Serielle Untersuchungen konnten zeigen, dass bei jedem klinischen Schub 5-10 neue Läsionen entstehen, wovon der größere Teil in der Regel asymptomatisch ist^{62,63}. Die Entwicklung der Läsionen ist charakteristisch; über einige Tage bis Wochen vergrößern sich die Herde, bis sie ihre Maximalgröße nach etwa einem Monat erlangt haben, danach verkleinern sie sich wieder, um nach zirka 2-3 Monaten ihre

stabile Größe zu erreichen. In 5%-10% der Fälle können die Herde auch wieder vollkommen verschwinden⁷⁴.

Die Magnetresonanztomographie ist eine außerordentlich sensitive Methode, um Läsionen im Gehirn bei MS-Patienten zu entdecken. Pathologische Befunde des Zentralnervensystems in der MRT kommen bei 98,5% bis 99,0% der Patienten mit einer klinisch gesicherten MS (nach Poser-Kriterien) vor^{56, 64}. Damit ist also bei ungefähr 1% der Patienten mit einem Normalbefund in der MRT zu rechnen. Dies bestätigte sich auch in pathologisch-anatomischen Präparaten, die mit MRT-Bildern verglichen wurden und die Läsionen mit erhöhter Signalintensität histologisch als MS-Herde definierten. Es konnten damit auch klinisch stumme Herde nachgewiesen werden, aber auch eine klinische Symptomatik durch die Lokalisation einzelner Herde exakt nachvollzogen werden².

Ist also die Sensitivität bezüglich der Identifizierung der MS-Läsionen sehr hoch, so muss berücksichtigt werden, dass die Spezifität wesentlich geringer ist, da disseminierte, periventrikuläre Defekte in der weißen Substanz auch bei vaskulären Hirnerkrankungen und Krankheiten wie der Neurosarkoidose, dem Lupus erythematodes, dem Behçet-Syndrom und einer Vielzahl anderer Erkrankungen mit zerebralem Befall nachgewiesen werden können. Von besonderer Bedeutung auch ist die Tatsache, dass den MS-Herden ähnliche Läsionen bei gesunden Personen mit zunehmendem Alter gefunden werden. So konnten Kesselring et al. zeigen, dass bei 2% der unter 50jährigen, 24% der 50-60jährigen, 50% der 60-70jährigen und bei 100% der über 70jährigen Defekte in der weißen Substanz in der MRT nachgewiesen werden konnten⁶⁵. Hier reduziert aber ein erfahrener Neuroradiologe und das Wissen um das Alter der Person die Fehlerwahrscheinlichkeit⁶⁶. Auch können bei fraglicher Diagnose zusätzlich das Zervikalmark und das corpus callosum in der Sagittalebene untersucht werden, Befunde in diesen Aufnahmen sind für die Multiple Sklerose sehr spezifisch; so finden sich bei 93% der MS-Kranken Balkenherde, aber nur bei 2,3% gesunder Kontrollpersonen⁶⁷.

Die Auswertung der in der Kernspintomographie ermittelten Herde basiert auf zwei grundlegenden Schritten: der Identifizierung der Herde und der Umfahrung der Herde, also der Abgrenzung. Es muss dafür gesorgt werden, dass falsch negative (Herde werden übersehen) und falsch positive (Erfassung normalen Hirngewebes, besonders bei Partialvolumeneffekten) Resultate vermieden werden. Desweiteren sollte die Umzeichnung der Läsionen möglichst exakt sein.

Diese beiden Problempunkte wurden in verschiedenen Studien unter der Kontrolle der „intra- und interobserver variabilities“ untersucht^{68, 69}. Zur Erfassung der Herde standen dabei zwei unterschiedliche Techniken zur Verfügung, die manuelle und die computergestützte Auswertung. Es zeigte sich, dass die computerunterstützte Technik eine höhere Übereinstimmung in der intra- und interobserver-variability erreichte als die rein manuelle Methode. In der semi-automatic thresholding technique wurden intraobserver - Übereinstimmungen von 96,3% erreicht, interobserver - Übereinstimmungen von 93,7%. In der manuellen Methode lagen diese Werte bei 95,0% bzw. 93,4%. Es zeigte sich hierbei allerdings auch, dass eine ausschlaggebende Quelle für Abweichungen und Fehler in den verschiedenen Auswertern liegt, so dass ein einzelner Beobachter immer zu bevorzugen sei⁶⁹. Auch ist das menschliche Auge für die Erfassung kleinerer Veränderungen gerade im Randbereich der Läsionen, wo sich scheinbar die Behandlungswirkung am ehesten zeigt, sensitiver als der Computer⁸⁷. Die computergestützte Bearbeitung fordert einen erheblichen Zeitaufwand und ist auch selbst noch in der Entwicklung, so dass sie nur an großen Zentren dem Untersucher zur Verfügung steht. Aufgrund dessen kommen die Studien überein, dass die computer-assistierte Methode nur in multizentrischen oder langfristigen Studien mit unterschiedlichen Auswertern von Vorteil ist^{68, 69, 70}. Es ist allerdings unverzichtbar, dass ein erfahrener Experte die Herde identifiziert, die Auswertung nochmals kontrolliert und gegebenenfalls Korrekturen vornimmt⁷⁴.

An dieser Stelle sollen noch zwei differenzierte Aufnahmetechniken der MRT erwähnt werden, die Modifizierung durch FLAIR und der Magnetisationstransfer (MT-Bilder). Einige Publikationen führen an, dass mit FLAIR (fluid attenuated inversion recovery sequence) wesentlich mehr MS-Läsionen nachgewiesen werden könnten, als mit üblichen PD-/T₂-gewichteten Sequenzen^{71, 72}, in anderen Studien konnte dies aber nicht bestätigt werden⁷³. Die Nachteile der FLAIR sind ein geringes Signal / Rausch-Verhältnis, eine lange Bildgebungszeit, diffuse Hyperintensität der periventrikulären weißen Substanz, die den Nachweis von MS-Läsionen beeinträchtigen und störende Liquorfluß-Artefakte⁷⁴. Allerdings zeigt sich bei raschen FLAIR-Bildern ein stärker ausgeprägter Kontrast zwischen Läsionen und weißer Substanz als dies beispielsweise in Protonengewichteten-Spinecho-Bildern der Fall ist. Unter optimalen NMR-Parametern kann die rasche FLAIR also zu einem verbesserten Nachweis von MS-Läsionen führen⁷⁵. Sie spielt aber bis heute in der Routinediagnostik keine wesentliche Rolle.

Auf konventionellen MRT-Bildern wird das Bild hauptsächlich durch die Protonendichte und die T_1 - bzw. T_2 -Relaxationszeit bestimmt, es findet nur der Nachweis der relativ mobilen oder freien Wasserprotonen statt. Beim Magnetisationstransfer kommt es zu einem Austausch der Magnetisation zwischen freiem und gebundenem Wasser und somit zu einer Aussage über Menge und Komplexität der makromolekularen Strukturen. MT-Bilder werden einerseits mit und andererseits ohne Voranimpuls (pre-pulse), durch welchen selektiv die Resonanz der immobilen makromolekularen Protonen aufgesättigt wird, gewonnen. Man erhofft sich dadurch, das Ausmaß der Gewebeerstörung in Form der Demyelinisierung und auch des Axonverlust im Rahmen der Multiplen Sklerose zu quantifizieren und der Pathogenese der Gewebestruktur näher zu kommen, die ausschlaggebend für die langfristige Behinderung ist^{76, 77}. Auch diese Technik der Bildgebung ist bisher Studien vorbehalten und für die Routineuntersuchung eher unwesentlich. Auf weitere neue MR-Techniken wird in der Diskussion und der Zusammenfassung näher einzugehen sein.

Die konventionelle MRT ist also zur Zeit in der klinischen Untersuchung noch das Standardmittel zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose; sie erlaubt eine Aussage über die Läsionsflächen, die Aktivität der Erkrankung und über irreversible Schäden (in der T_1 -Wichtung als „black holes“ bezeichnet). Funktionelle Defekte innerhalb der Läsionen und perifokal können mit der konventionellen MRT nicht beurteilt werden. Zur genauen Differenzierung der Ausdehnung der Gewebeschäden, der Pathophysiologie, der Therapieeffizienz und Prognose sind zusätzliche Untersuchungen notwendig, wie oben erwähnter Magnetisationstransfer, Diffusions-MRT, Spektroskopie und funktionelle MRT-Untersuchungen⁷⁸.

1.3 Aktivitätsparameter

Es ist für die Diagnostik der Multiplen Sklerose von Bedeutung das Alter der in der Kernspintomographie sichtbaren Läsionen zu definieren. Dies gelingt bei chronischen Defekten nur unzureichend, akute Defekte lassen sich aber durch die Verabreichung paramagnetischer Substanzen intravenös differenzieren. In der klinischen Routine steht hier an erster Stelle Gadolinium-DTPA. Eine Anreicherung in den MS-Läsionen spricht für eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, wie sie typischerweise bei entzündlichen Prozessen auftritt. Tatsächlich ist in der T_1 -Wichtung mit Gadolinium intravenös

bei frischen Plaques eine Kontrastmittelanreicherung festzustellen, 4-6 Wochen später ist dies meist nicht mehr nachzuweisen⁴⁵. Auch ältere Läsionen können mit einer Anreicherung des Kontrastmittels einhergehen, diese verschwindet ebenfalls nach einigen Wochen. Es kann dabei eine Vergrößerung des ursprünglichen Herdes auftreten. Diese späte Anreicherung kann Ausdruck einer Reaktivierung des bereits länger bestehenden Defektes sein. Diese Kontrastmittelanreicherungen auf der T₁-Wichtung können auftreten, bevor eine Läsion auf der PD-/T₂-Wichtung zu erkennen ist⁷⁹.

Harris et al. konnten in Studien zeigen, dass bei Patienten mit monatlichen MRT-Untersuchungen zahlreiche Kontrastmittelanreicherungen unabhängig von der klinischen Aktivität auftraten, wobei die aktiven Läsionen in der MRT wesentlich häufiger festgestellt wurden als eine symptomatische Aktivität. Desweiteren konnte keine Korrelation zwischen einem klinischen Schub oder einer Veränderung der klinischen Symptomatik mit dem Vorkommen von Gadolinium-anreichernden Herden festgestellt werden⁸⁰. Sie kommen daher zu dem Schluss, dass kontrastmittelanreichernde Läsionen als Ausdruck der Krankheitsaktivität in der MRT ein durchaus geeigneter Parameter zur Beurteilung der Therapieeffektivität sind⁸¹, da eine subjektive Beschwerdefreiheit des Patienten eine Progredienz der Erkrankung nicht ausschließt. Auch auf diesen Aspekt werden wir im Folgenden noch näher eingehen.

Ein weiterer Parameter für die Aktivität der Erkrankung ist das Auftreten eines perifokalen Begleitödems, das neben einer Kontrastmittelanreicherung, aber auch eigenständig ohne Anreicherung auftreten kann. Konfluierende Ödeme können im akuten Zustand eine deutliche Größenzunahme des Herdes bewirken, was allerdings nicht als weitgreifende Demyelinisierung interpretiert werden darf. Das Ödem geht in einem ähnlichen Zeitraum wie die Kontrastmittelanreicherung der Defekte zurück⁸² und die eigentliche Gliose bleibt bestehen.

Weiterhin ist das Auftreten neuer Läsionen in einem bestimmten Zeitraum im Vergleich zu vorherigen Scans ein Zeichen einer Aktivität der Erkrankung, das sowohl in der klinischen Beurteilung der Progredienz der Multiplen Sklerose als auch in der Beurteilung einer Therapieeffektivität berücksichtigt werden muß⁵⁷.

Anhand dieser Parameter lässt sich also durch die MRT die Krankheitsaktivität verfolgen und zeigt, dass Krankheitsprozesse mit geringer klinischer Symptomatik sehr viel aktiver sein können, als bisher angenommen wurde. Hierin ergibt sich die Bedeutung der MRT-Untersuchungen, respektive der seriellen MRT-Untersuchungen, in der

Diagnostik der Multiplen Sklerose und auch in deren Verlauf, um ein Urteil über die Krankheitsaktivität und die Therapieeffektivität fällen zu können⁸³.

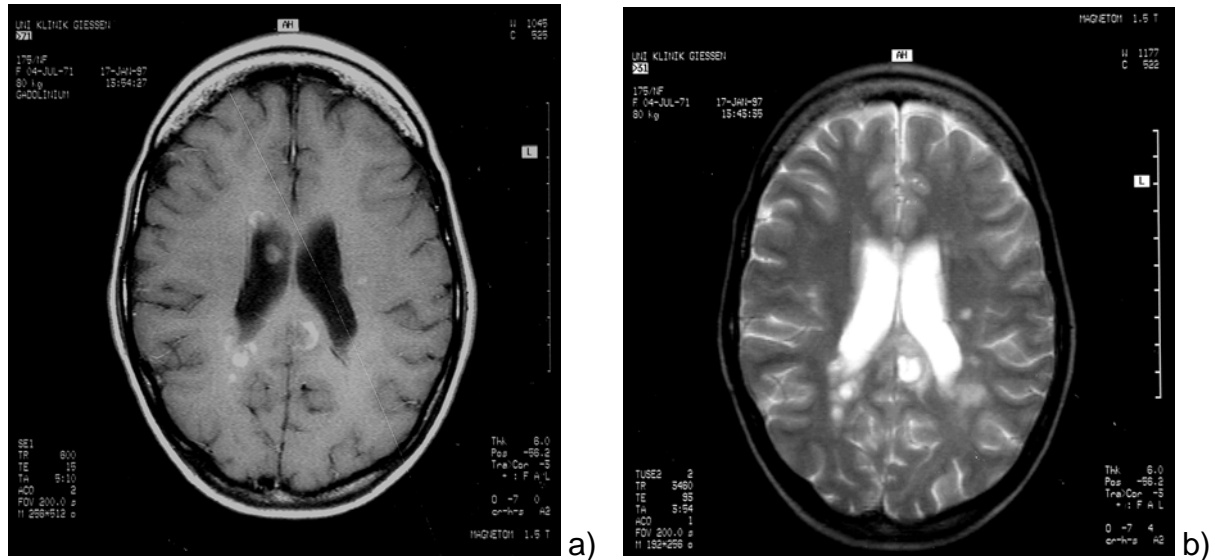


Abb. 1.II MRT-Scan mit Aktivitätsparametern

a) Kontrastmittelanreicherung

b) perifokales Ödem

Abbildung a), T₁-gewichtet, nach i.v.-Injektion von Gadolinium, zeigt mehrere Herde mit Kontrastmittelanreicherung, periventrikulär gelegen; im Seitenventrikel stellen sich Anteile des plexus choroideus kontrastmittelangereicht dar.

Abbildung b), T₂-gewichtet, zeigt ein perifokales Ödem, um einen Herd zwischen den Hinterhörnern der Seitenventrikel gelegen.

1.4 Bisherige Ergebnisse bei der Untersuchung der Multiplen Sklerose in der Magnetresonanztomographie

Dass der Multiplen Sklerose eine entzündliche Pathogenese zu Grunde liegt, ist 1863 erstmals von Rindfleisch festgestellt worden. Nicht zuletzt durch die MRT konnte aber die Entwicklung der Läsionen verifiziert werden. Bei einem Patienten, der 10 Tage nach einer Kernspintomographie mit Gadolinium-DTPA starb, konnte in entzündlichen Läsionen Kontrastmittel nachgewiesen werden, in entzündungsfreien Defekten nicht⁸⁴. Trotzdem dies ein Einzelfall war, weist er darauf hin, dass eine Kontrastmittelanreicherung als Ausdruck einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke zu werten

ist. In der weiteren Entwicklung des Herdes bildet sich ein perifokales Ödem, welches seine maximale Ausprägung nach 4-6 Wochen erreicht hat. Ab diesem Zeitpunkt kommt es zur Reparatur der Blut-Hirn-Schranke mit Resorption des Ödems, es bleibt eine Residualveränderung als Ausdruck einer Glianarbe zurück⁸⁵. Durch die Einführung der Gadolinium-Untersuchungen in die kernspintomographische Verlaufskontrolle der MS konnte annähernd 100% zusätzliche Aussagekraft über die Aktivitätsrate der Krankheit gewonnen werden⁸⁶.

Jede neue Läsion, die in der MRT nachgewiesen werden kann, ist ein Zeichen fortschreitender pathologischer Veränderungen, das heißt ein Zeichen zunehmender oder bestehender Krankheitsaktivität. Daher wird sowohl das Auftreten einer Gadoliniumanreicherung („enhancement“) in der T₁-Wichtung als auch die Bildung eines neuen Herdes in der PD-/T₂-Wichtung als Zeichen einer Aktivität der Multiple Sklerose betrachtet⁸⁷.

Es ist also davon auszugehen, dass Signalveränderungen in der MRT bei einer Multiple Sklerose den Herdläsionen, eine Zunahme der Gebiete mit verändertem Signalverhalten einer Zunahme des pathologischen Gewebes entsprechen.

Eine Korrelation zwischen Ausmaß der Signalanhebungen und der klinischen Symptomatik ist allerdings nur beschränkt festzustellen⁵⁷, was nicht zuletzt daher kommt, dass die Herde überwiegend periventriculär lokalisiert sind, was eher als klinisch „stumme“ Region eingestuft werden kann⁸⁸. So konnten sogar positive Autopsie-Befunde bei lebenslang unauffälligen Personen nachgewiesen werden⁸⁹. Fällt eine chronische Läsion in einem vulnerablen Gebiet auf, beispielsweise dem Sehnerv, lässt sich auch nur eine schwache Korrelation zur Klinik herstellen, da die MRT primär eine Auskunft über die Verteilung des Wassers im Zentralnervensystem gibt, also keine direkte Auskunft über den Zustand der Myelinscheide oder des Axons, der für die elektrophysiologische Eigenschaft der Hirnregion ausschlaggebend ist. Daher ist eine Vorhersage des nach mehreren Jahren Krankheitsverlaufes zu erwartende Behinderungsgrades mit der zur Zeit durchgeführten MRT-Technik nur unbefriedigend zu treffen, da die Axonerstörung für den Behinderungsgrad ausschlaggebend ist und diese in der T₂- und PD-Wichtung nicht ausreichend beurteilbar ist.

Eine gute Korrelation ergibt sich jedoch bei einem akuten Ausfall eines funktionellen Systems (Sehnerv, Pyramidenbahn) und einer Gadoliniumanreicherung in entsprechendem System. Es zeigt sich also, dass die Kernspintomographie bezüglich eines Therapieeffektes auf die Behinderung nur sehr begrenzt aussagefähig ist, da über

die Integrität des Axons und der Myelinscheide durch die konventionelle MRT keine konkrete Aussage getroffen werden kann, ein Therapieeffekt auf die akute Situation der Multiplen Sklerose ist über die MRT allerdings gut beurteilbar^{90, 57}.

Thompson et al. konnten in verschiedenen Studien zeigen, dass nur 10%-20% der neuen Läsionen von klinischen Symptomen begleitet werden, aber 70%-80% der klinischen Schübe aktive Läsionen in der MRT aufweisen^{91, 92}. Dies zeigte sich auch in Untersuchungen von Paty et al., die anhand von seriellen MRT-Untersuchungen feststellten, dass während der vermeintlichen Ruhephase oder Krankheitsstabilität der MS in schubfreien Zeiträumen der schubförmig-remittierenden Form eine Aktivität in der MRT nachweisbar war^{93, 45}. Die wichtige Rolle der MRT zeigt sich also in der Aussage über eine Progredienz und Aktivität der Erkrankung, da diese ausschließlich durch die klinische Bewertung nicht zufriedenstellend zu treffen ist. Man kann die MRT also als paraklinische Zusatzdiagnostik zur Erfassung einer Multiple Sklerose-Erkrankung und als Quantifizierungsmethode zur Beurteilung der Aktivität und Progredienz der MS heranziehen.

Von der Kernspintomographie geht keine Strahlenbelastung aus, daher ist sie in der Form auch in kurzen Abständen wiederholbar, allein der hohe Kostenfaktor einer Untersuchung schränkt die MRT in ihrer Alltagstauglichkeit ein. So wird bisher die Diagnose Multiple Sklerose in der Routine über die klinische Diagnostik und eventueller Zusatzuntersuchungen wie der Liquorentnahme oder visuell evozierter Potentiale gestellt. Zur Bestätigung einer unsicheren Multiplen Sklerose nach den Poser-Kriterien oder einer MS im Frühstadium mit unspezifischen Zeichen der Erkrankung sollte die Magnetresonanz jedoch herangezogen werden.

In der Möglichkeit, die Aktivität und die Progredienz der Erkrankung an oben genannten Parametern zu kontrollieren, liegt die Schlüsselrolle der MRT für ein Studium der Therapieeffekte. Sie liefert ein vorläufiges Maß für die Wirkung des entsprechenden Medikamentes auf pathologischer Ebene, lange bevor die klinische Wirkung erfasst werden kann. Hier können neue Läsionen in der PD-/T₂-Wichtung als wichtigster Parameter eines Progredienznachweises angesehen werden und eine effektive Therapie sollte in der Lage sein, die Bildung neuer Läsionen zu stoppen oder zumindest zu verlangsamen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die MRT-Aktivität und die klinischen Behinderung nur schlecht korrelieren, ein hochaktives MR-Bild also nicht immer eine akute Klinik bedeutet. Da in der palliativen Therapie aber gerade die

subjektive Beeinträchtigung des Patienten eine wichtige Rolle spielt, sollte noch immer die Behinderung primär über Indikation und Wirkung entscheiden⁸⁷.

In Therapiestudien zur Wirksamkeit von Interferon- β -1b in der Behandlung der schubförmig-remittierenden Form der Multiplen Sklerose ist die serielle MRT-Untersuchung eine objektive Unterstützung für die Beurteilung von Therapieeffekten und daher ein essentieller Bestandteil der klinischen Multiple-Sklerose-Forschung.

2. Fragestellungen

2.1 Welche Veränderungen zeigen Patienten mit / ohne Interferon- β -1b-Therapie im Zeitverlauf?

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, findet die MRT ihre Hauptaufgabe in der Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose. Mit ihrer Hilfe lässt sich über eine Progredienz oder eine Stagnation der Erkrankung eine differenziertere Aussage treffen als anhand der reinen klinischen Beurteilung. Unter diesem Aspekt untersuchten wir die Aktivität der Erkrankung sowohl bei einer Gruppe MS-Patienten, die mit β -1b-IFN therapiert wurden, als auch bei einer Gruppe unbehandelter Patienten.

Desweiteren soll beobachtet werden, wie unter einer β -1b-IFN-Therapie die Schädigungsfläche der MS-Herde („disease burden“) beeinflusst wird. Um dies weiter zu differenzieren teilten wir im Verlauf die Herdflächen in einen Gesamtzuwachs (neue Herde und größer gewordene Herde) und eine Gesamtabnahme (verschwundene Herde und kleiner gewordene Herde) auf, um somit beurteilen zu können, auf welche Veränderung dieser beiden Parameter eine Veränderung des Gesamtflächenverlaufs zurückzuführen ist.

2.1.1 Bezogen auf die Aktivität der Erkrankung in der MRT

Ist unter einer Therapie mit β -1b-IFN ein Rückgang der aktiven Herde in der MRT, die nach vorher definierten Parametern klassifiziert wurden, im Verlauf der Studie im Gegensatz zu der Patientengruppe, die nicht mit Interferon behandelt wurde, zu verzeichnen, lässt sich diese statistisch untermauern?

2.1.2 Bezogen auf die Gesamtfläche der Herde („disease burden“) in der MRT

Hat die Interferon-Therapie einen Einfluss auf die Gesamtfläche der Vernarbungs-herde im Beobachtungszeitraum im Vergleich beider Gruppen miteinander und wie stellt sich eine eventuelle Flächenveränderung dar?

2.1.3 Bezogen auf den Gesamtwuchs / die Gesamtabnahme der Herdflächen in der MRT

Während der gesamten Beobachtungszeit wurde in jedem MRT-Scan jeder einzelne Herd nummeriert und in den folgenden Untersuchung jeweils wieder aufgesucht, um seine Flächenveränderung festzustellen. Gibt es einen Unterschied zwischen einer mit β -1b-IFN behandelten Gruppe und einer nicht behandelten Gruppe hinsichtlich der Flächenzunahme oder der Abnahme bei den einzelnen Herden und im gesamten Flächenbild?

2.2 Gibt es eine Korrelation zwischen der Klinik der MS und der Befunde in der MRT?

Um eine eventuelle Korrelation zwischen den MS-Befunden in der Kernspintomographie und der klinische Krankheitsbeurteilung erkennen zu können, zogen wir zum einen die „expanded disability status scale“ (EDSS) nach Kurtzke (1983) heran, zum anderen verglichen wir die klinischen Schübe, die ein Patient im Verlauf der Beobachtung erlitt, mit einer Veränderung in der MRT.

2.2.1 Bezogen auf die Aktivität in der MRT und der klinischen Schubfrequenz

Wir versuchen eine Korrelation zwischen der Aktivität anhand der bestimmten Parameter und der klinischen Schubfrequenz unter der Beobachtung der Patienten aufzuzeigen.

2.2.2 Bezogen auf die Gesamtherdfläche in der MRT und dem EDSS

Hier soll untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen der Herdfläche („disease burden“) und dem erhobenen Kurtzke-Score (EDSS) festzustellen ist. Lassen sich Ansätze erstellen, die Rückschlüsse von der flächenhaften Ausbreitung auf die klinische Symptomatik bzw. den Grad der klinischen Behinderung erlauben?

2.3 Lässt sich durch Einsatz der MRT eine Aussage zur Therapieeffizienz unter Interferon- β -1b-Therapie machen?

Um ein Urteil über einen Effekt der β -1b-IFN-Therapie in der Gruppe der Patienten mit β -1b-IFN-Therapie fällen zu können, mussten wir Grenzbereiche erstellen, anhand derer die Patienten in „Responder“ oder „Non-Responder“ eingeteilt werden konnten. Wir untersuchten dies in Bezug auf die Gesamtherdfläche, den Gesamtzuwachs, die Gesamtabnahme und die Fläche der neu aufgetretenen Herde im Beobachtungszeitraum. Zeigte ein Patient nicht die Verbesserung der Befundsituation in der MRT, die in einer medianabhängigen Grenze mindestens erreicht wurde, so wurde er als „Non-Responder“ bezeichnet, lag er innerhalb der Grenzen der Befundverbesserung, wurde er in die Gruppe der „Responder“ eingeteilt.

2.3.1 Bezogen auf die Gesamtherdfläche im Beobachtungszeitraum

Sind die Gesamtherdflächen als Parameter zur Einteilung in „Responder“ und „Non-Responder“ heranzuziehen?

2.3.2 Bezogen auf den Gesamtzuwachs im Beobachtungszeitraum

Erlaubt der Gesamtzuwachs der Flächen eine Aussage über „Non-Responder“ und „Responder“?

2.3.3 Bezogen auf die Gesamtabnahme im Beobachtungszeitraum

Erlaubt die Gesamtabnahme eine Aussage über „Responder“ und „Non-Responder“?

2.3.4 Bezogen auf die Fläche der neuen Herde im Beobachtungszeitraum

Lässt sich über die Gesamtfläche von neuen Herden, die im Beobachtungszeitraum auftreten, eine Aussage über „Non-Responder“ und „Responder“ treffen?

2.4 Ist die MRT als Mittel zur Therapiekontrolle einzusetzen; welche Parameter könnten dazu herangezogen werden?

Ist eine Einteilung in „Responder“ und „Non-Responder“ einer β -1b-IFN-Therapie möglich, so sollte frühzeitig eine Entscheidung getroffen werden können, ob ein Patient den entsprechenden Nutzen aus einer β -1b-IFN-Therapie ziehen kann oder ob eine andere Medikation notwendig ist bzw. die Interferon-Therapie ineffizient ist. Hier soll geklärt werden, ob die MRT als ein Hilfsmittel zur Erfolgsbeurteilung herangezogen werden kann, anhand welcher Parameter diese Beurteilung erfolgen kann und in welchen Zeiträumen eine radiologische Untersuchung durch die Kernspintomographie notwendig ist, um ein entsprechendes Urteil fällen zu können.

3. Material und Methoden

Die Ergebnisse, die im Folgenden vorgestellt werden sollen, wurden in Zusammenarbeit mit der neuroradiologischen Abteilung der Radiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, der neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen und der Praxis de Boor, Facharzt für Neurologie in Rabenau-Geilshausen, erarbeitet.

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie mit Integration der MRT-Untersuchung wurden 53 Patienten aufgenommen, 13 Männer und 40 Frauen, die zum Zeitpunkt der Eintrittsuntersuchung durchschnittlich 36,4 Jahre (Median) alt waren (zwischen 20 und 59 Jahren, Standardabweichung $s = 9,1$). Die erste Untersuchung durch die Kernspintomographie im Rahmen der Studie erfolgte im Januar 1996, die letzte im Mai 1998.

Alle Patienten hatten eine klinische gesicherte schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, es waren bei allen Patienten mindestens zwei Schübe in 2 Jahren aufgefallen (Aufnahmekriterium).

Die durchschnittliche Schubfrequenz lag in der Therapiegruppe bei 0,09 Schüben pro Monat vor Beobachtung und 0,08 Schüben pro Monat unter Beobachtung, in der Kontrollgruppe bei 0,09 Schüben pro Monat vor Beobachtung und 0,11 Schüben pro Monat unter der Studienbeobachtung.

Ein Schub wurde definiert als das Auftreten von neuen oder die Verschlechterung bereits bestehender MS-Symptome über mindestens 24 Stunden. Ein fieberhafter Infekt musste ausgeschlossen sein.

Als klinische Einstufung wurde die EDSS („expanded disability status scale“) nach Kurtzke herangezogen. Der EDSS-score der Therapiepatienten lag bei der Erstuntersuchung im Durchschnitt bei 2,0 (Median, Standardabweichung $s = 1,3$), der höchste Skalenwert lag bei 4,5, das bedeutet, es bestand eine Gehfähigkeit bis mindestens 300m und eine ganztägige Arbeitsfähigkeit mit geringen Einschränkungen. Der EDSS-score bei den Kontrollpatienten lag bei 1,5 (Median, Standardabweichung $s = 1,15$), der höchste Skalenwert lag hier bei 4,0.

Die Krankheitsanamnese zeigte eine große Bandbreite und lag zwischen 12 Monaten und 429,6 Monaten in der Therapiegruppe und zwischen 1,2 Monaten und 307,2 Monaten in der Kontrollgruppe; im Median war die Krankheitsdauer bei den Therapiepatienten 64,8 Monate (Standardabweichung $s= 104,9$), in der Kontrollgruppe 31,2 Monate (Standardabweichung $s= 71,8$).

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen klinisch und laborchemisch untersucht. Alle 6 Monate wurde im Rahmen einer klinischen Untersuchung eine neuroradiologischen Untersuchung durch eine Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittelinjektion vorgenommen. Von jedem Patient der Studie wurden im Durchschnitt 4 MRT-Aufnahmen in 6-monatigem Abstand gemacht, sowohl in transversaler als auch bei einigen Patienten in sagittaler Aufnahmeführung, wobei in unserer Studie nur die transversalen Schnittführungen berücksichtigt wurden. Die Erstuntersuchung wird im Folgenden mit t_0 bezeichnet, die Folgeuntersuchungen mit t_2 , t_4 , t_6 .

Die Therapiepatienten wiesen bei der Erstuntersuchung durch die MRT eine maximale Herdzahl von 81 Herden auf, mindestens 1 Herd wurde festgestellt (Median 41,5 Herde, Standardabweichung $s= 22,13$). In der Kontrollgruppe wurden maximal 79 Herde identifiziert, wobei bei einer Patientin mit klinisch gesicherter Multipler Sklerose kein Herdnachweis in der kernspintomographischen Untersuchung zu führen war (Median 31,0 Herde, Standardabweichung $s= 23,43$). Die aufgenommenen Herdflächen zum Eintrittstermin bei den Therapiepatienten lagen zwischen $65,65 \text{ mm}^2$ und $7918,26 \text{ mm}^2$ (Median $1532,81 \text{ mm}^2$, Standardabweichung $s= 1750,54$), bei den Kontrollpatienten zwischen 0 mm^2 und $4673,58 \text{ mm}^2$ (Median $890,04 \text{ mm}^2$, Standardabweichung $s= 1112,89$).

Zu Beginn der Studie erfolgte eine Einteilung der Patienten in eine Therapiegruppe und eine Nicht-Therapiegruppe, wobei aus ethischen Gründen den Patienten beide Gruppierungen offenstanden. In der Nicht-Therapiegruppe befanden sich zum Zeitpunkt t_0 28 Patienten, in der Therapiegruppe wurden zum Zeitpunkt t_0 ebenfalls 28 Patienten untersucht, wobei 3 dieser Patienten zu vorherigen Terminen bereits in der Kontrollgruppe geführt wurden, dann aber einen Wechsel zur Therapiegruppe durchführten. Ein Patient wurde in der Nicht-Therapiegruppe dreimal, die beiden anderen Patienten zweimal untersucht. Bei der Übernahme in die Therapiegruppe wurden sie ab diesem Zeitpunkt erneut mit t_0 in den weiteren Verlauf der Therapiepatienten integriert.

Zum Zeitpunkt der abschließend in die Studie noch einfließende Daten (t6) waren in der Therapiegruppe 18 Patienten und in der Nicht-Therapiegruppe noch 10 Patienten zu verzeichnen.

In dieser Studie soll der Einfluss von Interferon- β -1b auf kernspintomographisch festgestellte Läsionen im Zentralnervensystem, wobei aus im ersten Kapitel erwähnten Gründen das cervicale Spinalmark unberücksichtigt blieb, untersucht werden. Das verwendete Präparat ist ein aus 165 Aminosäuren bestehendes Protein, das unter Verwendung eines Escherichia-coli-Stammes gewonnen wurde. Es weist geringe Unterschiede zu dem humanen Interferon beta in Form von strukturellen Abweichungen an zwei Aminosäureverbindungen auf. Das in der Studie verwendete Medikament wurde von der Firma Schering hergestellt (Erstzulassung Juli 1995). Den Therapiepatienten wurden ab dem Zeitpunkt t0 jeden zweiten Tag 8,0 Mio. IE β -1b-Interferon subcutan injiziert; die Patienten wurden in die Handhabung der Autoinjektion eingeführt, so dass die weitere Verabreichung des Medikamentes von den Patienten zu Hause selbst durchgeführt werden konnte. Das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen konnte nicht verzeichnet werden, es traten lediglich lokale Reizungen an den Injektionsstellen und grippale Symptome in Form von Fieber, Muskel- und Kopfschmerz auf, die größtenteils im weiteren Verlauf rückläufig waren.

3.2 Auswertung der Magnetresonanztomographie

Zusätzlich zu der klinischen und laborchemisch bzw. neurophysiologischen Untersuchung wurde in dieser Studie die Magnetresonanztomographie als ein tragendes Element der MS-Diagnostik herangezogen. Der verwendete Tomograph wird von der Abteilung für Neuroradiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Routinediagnostik genutzt.

3.2.1 Technische Daten des Tomographen

Die Aufnahmen wurden mit dem Gerät „Magnetom SP63“ der Firma Siemens, Erlangen, mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Es erfolgte die Aufnahme von jeweils 20 Schichten, die in der Transversalebene vom vertex bis zum foramen magnum das Zentralnervensystem darstellten. Die Schnittführung erfolgte parallel

zur orbitomeatalen Ebene in einer Schichtdicke von 6 mm. Es wurden bei jedem Patienten jeweils protonengewichtete, T₂-gewichtete und T₁-gewichtete Aufnahmen in nativer Form und T₁-gewichtete Aufnahmen nach Kontrastmittelinjektion von Gadolinium-DTPA angefertigt. Die für die Untersuchung verwendeten Aussende- (TE) und Relaxationszeiten (TR) sind in Tabelle 3.1 wiedergegeben.

Wichtung	TE	TR
T ₁	15 ms	600 ms
T ₂	93 ms	3460 ms
Protonenwichtung	19 ms	3460 ms

Tab. 3.1 Aussende- (TE) und Relaxationszeiten (TR) der unterschiedlich gewichteten MRT-Aufnahmen

Eine Verlaufsuntersuchung durch die Magnetresonanztomographie erfolgte alle 6 Monate, wobei die orbitomeatale Schnittebene in exakt gleicher Form wie in der t0-Aufnahme hergestellt wurde.

Bei den Patienten durchgeführte Aufnahmen in sagittaler Ebene oder Untersuchungen des cervicalen Spinalmarks wurden aus bereits erwähnten Gründen nicht berücksichtigt. Es konnten damit standardisierte Auswertungsbedingungen für alle Patienten erreicht werden.

3.2.2 Auswertung der MRT-Daten

Für die Auswertung der MRT-Bilder können verschiedene Verfahren herangezogen werden (Kapitel 1.2.1). Die computer-assistierte Auswertung der Bilder besitzt ihre Vorteile besonders in multizentrischen Studien, an welchen mehrere Auswerter beteiligt sind und die Gefahr einer höheren interindividuellen Variabilität besteht. Die entsprechenden Untersuchungen sind sehr zeitaufwendig und erfordern spezielle technische Voraussetzungen. In unserer Studie wurden die Bilder manuell ausgewertet und von einem erfahrenen Neuroradiologen kontrolliert.

Die MRT-Bilder wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. Zur Identifizierung und exakten Berechnung der Herdflächen wurden die protonengewichteten und T2-Bilder herangezogen. Die T2-Bilder wurden allerdings nur zur zusätzlichen Herdidentifizierung herangezogen, die Flächenauswertung der Herde erfolgte anhand des Protonenbildes, da hier die Kontrastierung zwischen Liquor (isodens bzw. neutral mit der weißen Substanz) und den Herden (weiß) besonders ausgeprägt ist und die Gefahr der falsch-negativen Auswertung, insbesondere bei periventrikulären Herden, reduziert wird ⁷⁴. Die Herde wurden nummeriert, wobei stets darauf zu achten war, dass jedem Herd in den folgenden Untersuchungen die entsprechende Nummer wieder zugeteilt wurde; damit konnte jede Veränderung des Einzelherdes nachvollzogen werden. Weiterhin wurde die Anzahl der Herde, ihre kumulierte planimetrierte Querschnittsfläche („disease burden“), ihre Flächenzunahme bzw. Flächenabnahme im Verlauf oder gegebenenfalls ihr Verschwinden vermerkt. Ebenso wurden neu aufgetretene Herde registriert. Jeder dieser Parameter wurde jeweils in Fläche und Anzahl berechnet. Die Ausmessung der Herde erfolgte in Quadratmillimetern, wobei die Herdläsionen auf ein Millimeterpapier (DIN A3) kopiert wurden und dann die Flächen der Läsionen manuell auf 0,25 mm ausgezählt wurden. Anschließend erfolgte die Umrechnung der Flächen mit dem entsprechenden Maßstab, damit war die Querschnittsfläche der Herde in Quadratmillimeter ermittelt.

Ein wichtiger Aspekt der Untersuchung war die kernspintomographisch verifizierte Aktivität der Läsionen. Als „aktive Herde“ wurden Läsionen bezeichnet, die entweder eine Kontrastmittelanreicherung („enhancement“) als Ausdruck einer Schrankenstörung der Blut-Hirn-Schranke oder ein perifokales Ödem als Ausdruck eines ablaufenden entzündlichen Prozesses aufwiesen. Herde, die beide Eigenschaften erkennen ließen, wurden ebenfalls als „aktiv“ bezeichnet. Ein MRT wurde als „aktiv“ bezeichnet, wenn mindestens einer dieser Parameter bei mindestens einem Herd in der kernspintomographischen Untersuchung aufgetreten war. In vorherigen Studien wird ein weiterer Aktivitätsparameter herangezogen: das Auftreten eines neuen Herdes in einem Zeitraum von 3 Monaten. Dies konnte hier nicht berücksichtigt werden, da die MRT-Aufnahmen in 6-monatigen Abständen gemacht wurden; dennoch sprach auch hier ein neuer Herd in der Kontrolluntersuchung für eine Progredienz der Erkrankung.

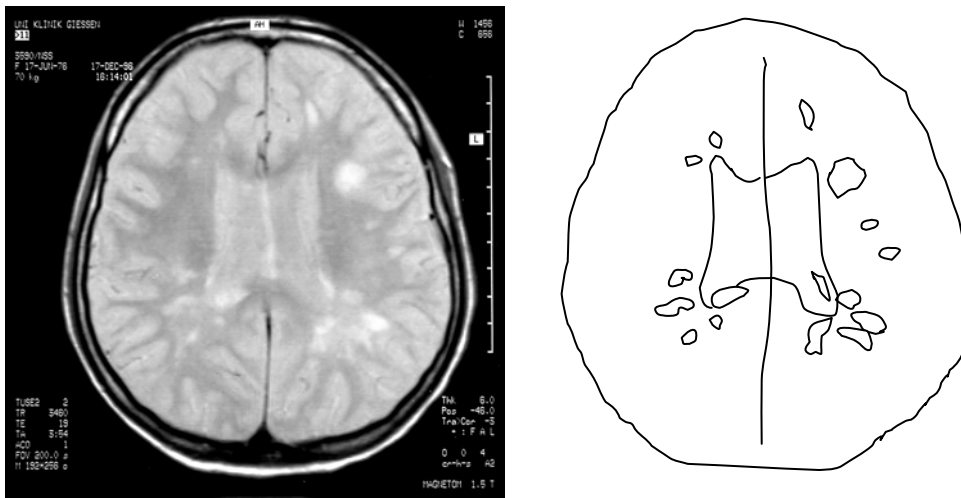


Abb. 3.1 MRT-Scan mit MS-Herden und (auf Millimeterpapier) übertragene Herdflächen zur Flächenauswertung

Diese Zeichnung ist vereinfacht und wurde zur klareren Darstellung im Rahmen dieser Arbeit mit dem Computer angefertigt. Sie dient zur Verdeutlichung der Methodik. Die Umrisse des Schädels und der Ventrikel wurden skizziert, dann erfolgte die Umfassung der zuvor als MS-Herde definierten Läsionen, der Computer verrechnete hier jedoch Näherungswerte und geht auf geringe Nuancen in der Linienführung nicht ein.

Die Auswertungen der Herde in der Studie wurden ausschließlich in der beschriebenen Technik angefertigt (manuelle Übertragung vom MRT-Bild auf Millimeterpapier und Planimetrie).

3.3 Statistische Analyse

In die Studie wurden insgesamt 56 Patienten aufgenommen, jeweils 28 Patienten pro Untersuchungsgruppe. Im Verlauf der Studie reduzierte sich die Zahl der Patienten aufgrund fehlender Compliance (Terminwahrnehmung zu Kontrolluntersuchungen) oder Unverträglichkeit der Medikation in der Therapiegruppe auf 18 (zum Zeitpunkt t6), in der Kontrollgruppe auf 10 (zum Zeitpunkt t6).

Die Untersuchung erfolgte im Hinblick auf folgende Kriterien: Aktivität/Inaktivität der Herde, Veränderungen jedes einzelnen Herdes in Anzahl und Flächenausmaß und die Beurteilung der Gesamtherdflächen („disease burden“) im zeitlichen Verlauf.

	alle Herde	aktive Herde	neue Herde	> Herde	< Herde	Herde weg
	Anzahl und Fläche	Anzahl und Fläche	Anzahl und Fläche	Anzahl und Fläche	Anzahl und Fläche	Anzahl und Fläche
t0	X	X				
t2	X	X	X	X	X	X
t4	X	X	X	X	X	X
t6	X	X	X	X	X	X

Tab. 3.1 Darstellung der untersuchten MRT-Parameter im Studienverlauf

Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur auf Normalverteilung überprüft, dabei zeigte sich, dass die Daten nicht normalverteilt sind. Somit wurde zum Vergleich der Herde innerhalb einer Gruppe (Therapie oder Kontrolle) der Rang-Vorzeichen-Test nach Wilcoxon (nichtparametrischer Test für zwei verbundene Stichproben) jeweils zwischen zwei Zeitpunkten herangezogen. Um die Signifikanz beim Vergleich der Herde zwischen den Gruppen (Therapie mit Kontrolle) zu berechnen, wurde der Mann-Whitney-U-Test (nichtparametrischer Test für zwei unabhängige Stichproben) durchgeführt, dieser Test wurde in ähnlichen Studien ebenfalls zur statistischen Analyse herangezogen⁹⁴. Das Signifikanzniveau dieser Studie liegt bei $p < 0,05$ ⁹⁵.

Um die interindividuelle Variabilität zu untersuchen, wurden bei jeweils 5 Patienten aus der Kontroll- und der Therapiegruppe das Flächenausmaß von einem zweiten Untersucher ausgewertet. Hier zeigte sich eine Abweichung vom Ergebnis des Erstuntersuchers von 6,71% (Median). Weiterhin wurden diese Patienten nochmals von dem Erstuntersucher zur Kontrolle der intraindividuellen Variabilität ausgewertet, hier wichen die Ergebnisse 4,62% (Median) vom Erstergebnis ab. In einer 1995 durchgeführten Untersuchung zur intra- und interindividuellen Variabilität zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, wobei die interindividuelle Abweichung bei 6,60% (Median) und die intraindividuelle Abweichung bei 5,00% (Median) lag⁶⁹. In einer weiteren Untersuchung zeigten sich intraindividuelle Abweichungen von $< 6,00\%$, in der interindi-

viduellen Untersuchung eine Streuung von 17,00%-30,00% ⁷⁴. Die Quantifizierung der Läsionen durch einen Auswerter verspricht also eine größere Reproduzierbarkeit als in multizentrischen Studien mit mehreren Untersuchern.

Die Größe der Herdflächen und deren Veränderung im Studienverlauf wurden durch Ausreißer stark beeinflusst und die Ergebnisse waren nicht normalverteilt, daher wurde der Median der prozentualen Veränderung in jeder der beiden untersuchten Gruppe verwendet, ähnlich wurde in vorherigen Studien verfahren ^{57,96}.

4. Ergebnisse

Von den 53 zu untersuchenden Patienten wurden in der Nicht-Therapiegruppe 28 zum Zeitpunkt t0 untersucht, in der Therapiegruppe zu Beginn der Studie 25 Patienten untersucht, wobei es im Verlauf zu einem Übertritt von 3 Patienten aus der Nicht-Therapiegruppe in die Therapiegruppe kam, so dass auch hier von einem Ausgangswert (t0) von 28 MS-Erkrankten ausgegangen werden kann.

Anhand verschiedener MRT-Parameter werden zwei übergeordnete Fragestellungen untersucht; besteht vom kernspintomographischen Aspekt her, eine Wirksamkeit von Interferon- β -1b auf die cerebrale Läsionsfläche und ist eine Korrelation zwischen den MRT-Veränderungen und der klinischen Ausprägung der Multiple Sklerose zu verifizieren?

4.1 Darstellung der MRT-Befunde bei Patienten mit / ohne Interferon- β -1b-Therapie im Verlauf

4.1.1 Bezogen auf die Aktivität der Herde in der MRT

Bei der Untersuchung der Aktivitätsparameter, in dieser Studie reduziert auf Kontrastmittelanreicherung der Herde und/oder perifokales Ödem, konnten wir zeigen, dass 61% der Therapiegruppe zum Zeitpunkt t0 Krankheitsaktivität in der MRT erkennen ließen, unter INF1b-Therapie zum Zeitpunkt t6 nur noch 22% der Patienten aktive Läsionen hatten. Ohne Injektionstherapie waren zum Zeitpunkt t0 30% aktiv, zum Zeitpunkt t6 immer noch 20%. Eine Signifikanz ist hier jedoch nicht nachweisbar, es zeichnet sich nur ein Trend in der Therapiegruppe ab, dass es zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitsaktivität unter INF- β -1b kam.

4.1.2 Bezogen auf die Gesamtfläche der Herde in der MRT

Wir untersuchten die planimetrierte Gesamtfläche der in der MRT erkennbaren Läsionen über den Verlauf von t0 bis t6 bei Therapie- und Nicht-Therapie-Patienten. Dabei konnten wir feststellen, dass es bei den Therapiepatienten zu einer Reduzierung der Gesamtherdfläche bis zum Zeitpunkt t6 kam, wobei in der Nicht-Therapiegruppe die Gesamtherdfläche weniger deutlich abnahm, zum Zeitpunkt t6

sogar über dem Ausgangswert t_0 lag. In der graphischen Darstellung kommt dies zum Ausdruck, die Steigung einer in das Diagramm eingelegten Trendlinie verdeutlicht die Tendenz.

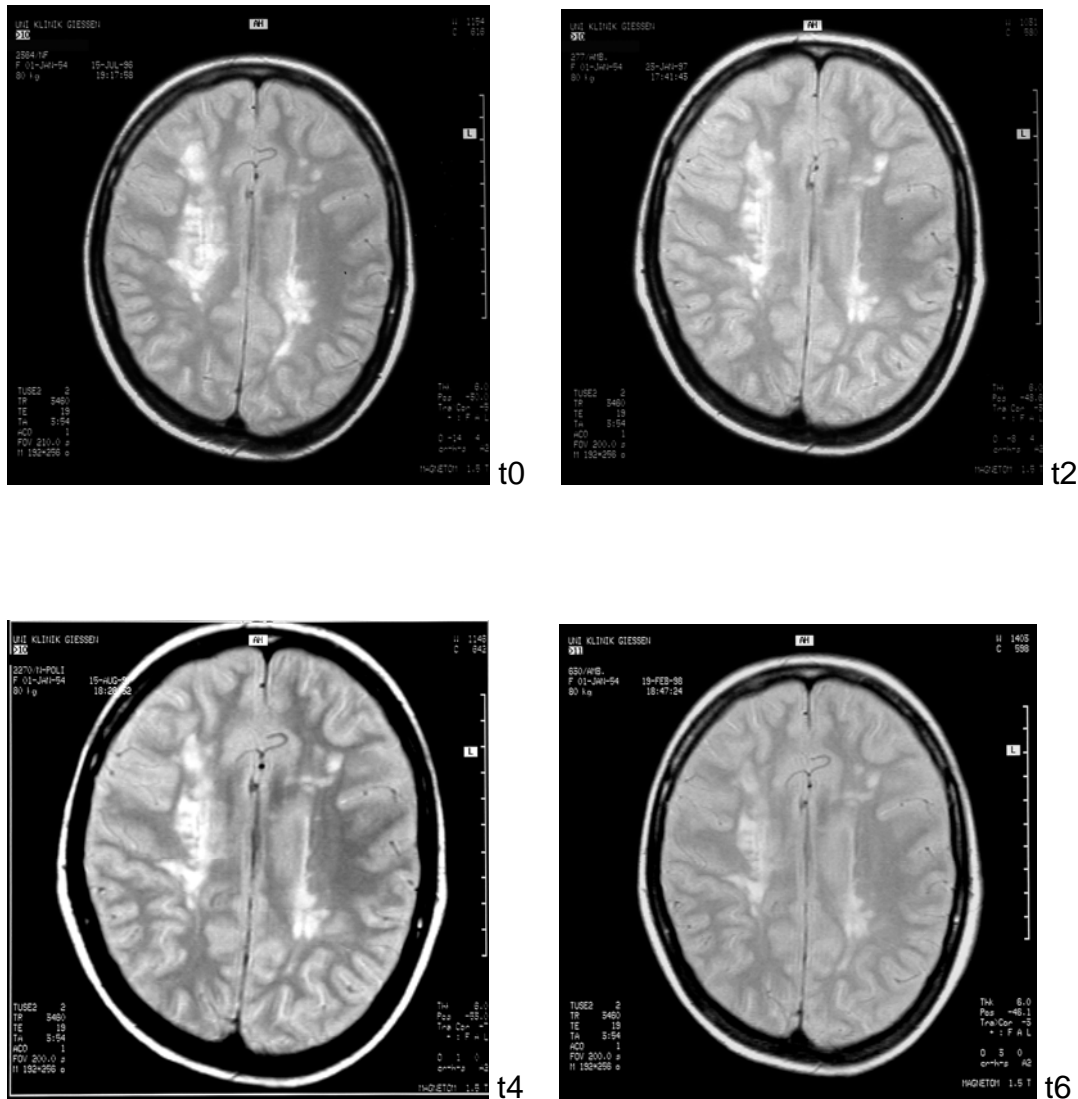


Abb. 4.1 a) Gesamtflächenveränderung eines Therapiepatienten im ZR t_0 - t_6

Es zeigt sich im Verlauf der über 1,5 Jahre beobachteten Veränderungen eine Abnahme der überwiegend im periventrikulären Bereich gelegenen Herdflächen. Die Abgrenzung der Herde ist hier nur eingeschränkt möglich, die Gliavernarbungen gehen ineinander über.

Die Herdflächen betragen zum Zeitpunkt $t_0= 4259,05\text{mm}^2$, $t_2= 3025,05\text{mm}^2$, $t_4= 3019,03\text{mm}^2$ und $t_6= 2748,6\text{mm}^2$.

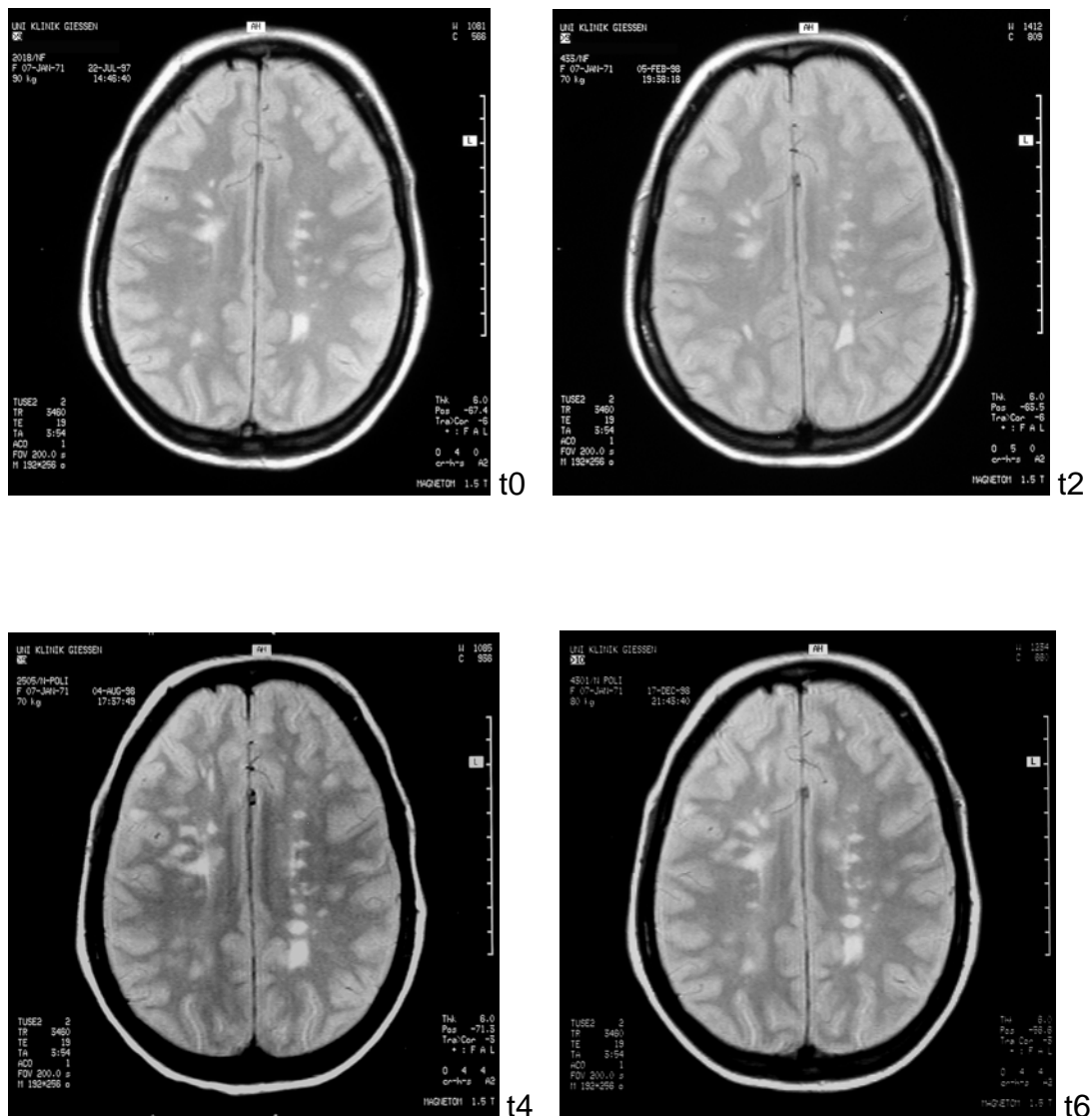


Abb. 4.1 b) Gesamtflächenveränderung eines Nicht-Therapiepatienten im ZR t0-t6

Prima vista nicht sicher zu erkennen, ist hier die Zunahme der Herde im Verlauf des Beobachtungszeitraumes festzustellen. Wie bei dem überwiegenden Anteil der Probanden ist auch hier eine sichere Zunahme oder Abnahme der Herdflächen nur an der exakten Planimetrie zu verifizieren. Die Herdflächen betragen hier zum Zeitpunkt $t_0= 1894\text{mm}^2$, $t_2= 2039,86\text{mm}^2$, $t_4= 2433,94\text{mm}^2$ und $t_6= 3441,77\text{mm}^2$.

Zur Frage, ob sich zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten innerhalb einer Gruppe signifikante Änderungen in Bezug auf die Gesamtherdfläche ergeben, wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Dabei ergab sich für die Therapiegruppe eine höchstsignifikante Veränderung zwischen den Zeitpunkten t0 und t2 ($p<0,01$) und zwischen den Zeitpunkten t0 und t6 ($p<0,05$), in der Nicht-Therapiegruppe zeigten sich höchst-

signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten t2-t4 ($p < 0,01$) und Signifikanzen zwischen t4-t6 und t0-t6 ($p < 0,05$).

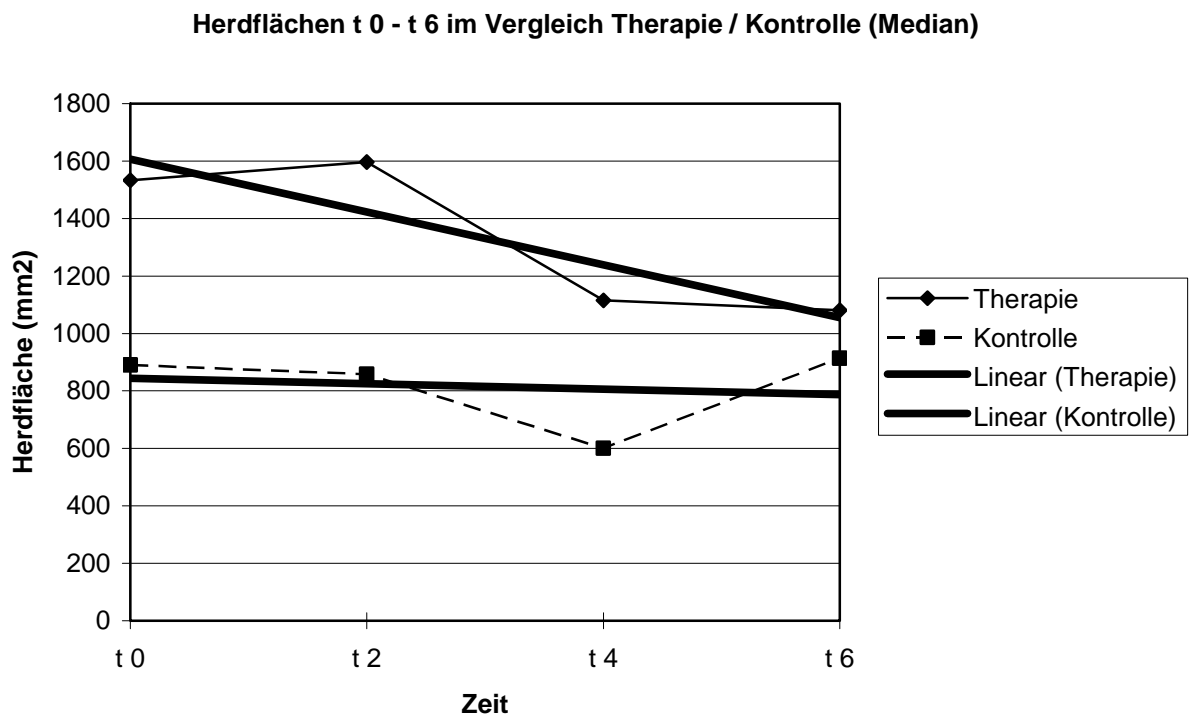


Abb. 4.1 Herdflächen (in mm²) t0-t6 im Vergleich Therapie / Kontrolle mit eingelegter Trendlinie. Die Steigung der Trendlinie verdeutlicht die differierende Flächenveränderung beider Untersuchungsgruppen. Patientenzahl (n) in der Therapiegruppe zu den entsprechenden Zeitpunkten: n₀= 28, n₂= 27, n₄= 23, n₆= 18; in der Kontrollgruppe n₀= 28, n₂= 27, n₄= 14, n₆= 10. Werte der Therapie-Patienten: t₀=1532mm², t₂=1596mm², t₄=1115mm², t₆=1080mm². Werte der Kontroll-Patienten: t₀=890mm², t₂=858mm², t₄=600mm², t₆=913mm².

Im Vergleich der beiden Gruppen bildeten wir die Differenz der Herdflächen zu dem jeweiligen Zeitpunkt t2 bzw.t4 bzw.t6 zur Ausgangsfläche zum Zeitpunkt t0. Wir ermittelten die Gesamtfläche zu den jeweiligen Zeitpunkten und errechneten die prozentuale Abweichung der Flächen t2, t4, t6 von der Fläche t0 (Median). Hier zeigte sich, dass die Therapiegruppe konstant negativ von t0 abweicht, die Nicht-Therapiegruppe konstant positiv abweicht. Zur Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, es ergaben sich für alle Zeitpunkte (t2, t4, t6) höchst signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0,01$).

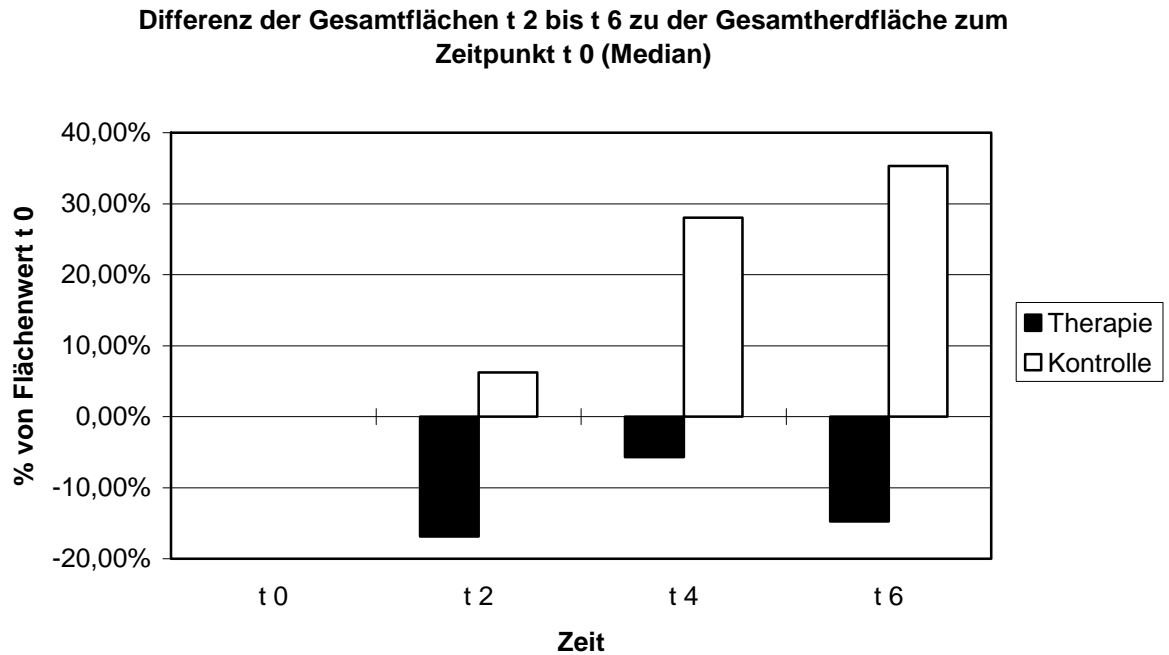


Abb. 4.2 Differenz der Gesamtflächen t2 bis t6 zum Ausgangsflächenwert t0, prozentual vom Gesamtflächenwert zum Zeitpunkt t0 (Median)

Werte der Therapie-Patienten: t2=-16%, t4=-5%, t6=-14%

Werte der Kontroll-Patienten: t2=+6%, t4=+28%, t6=+35%

Zusammenfassend zeigt sich in der graphischen Darstellung der Gesamtherdflächen im beobachteten Zeitraum ein divergenter Verlauf der Flächen, wie in dem folgenden Diagramm dargestellt, zwischen den beiden untersuchten Gruppen, der durch statistische Tests untermauert werden konnte. Auch hier wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und es zeigten sich Signifikanzen zwischen den Gruppen zu den entsprechenden Zeitpunkten t2 ($p < 0,01$), t4 ($p < 0,01$), t6 ($p < 0,05$).

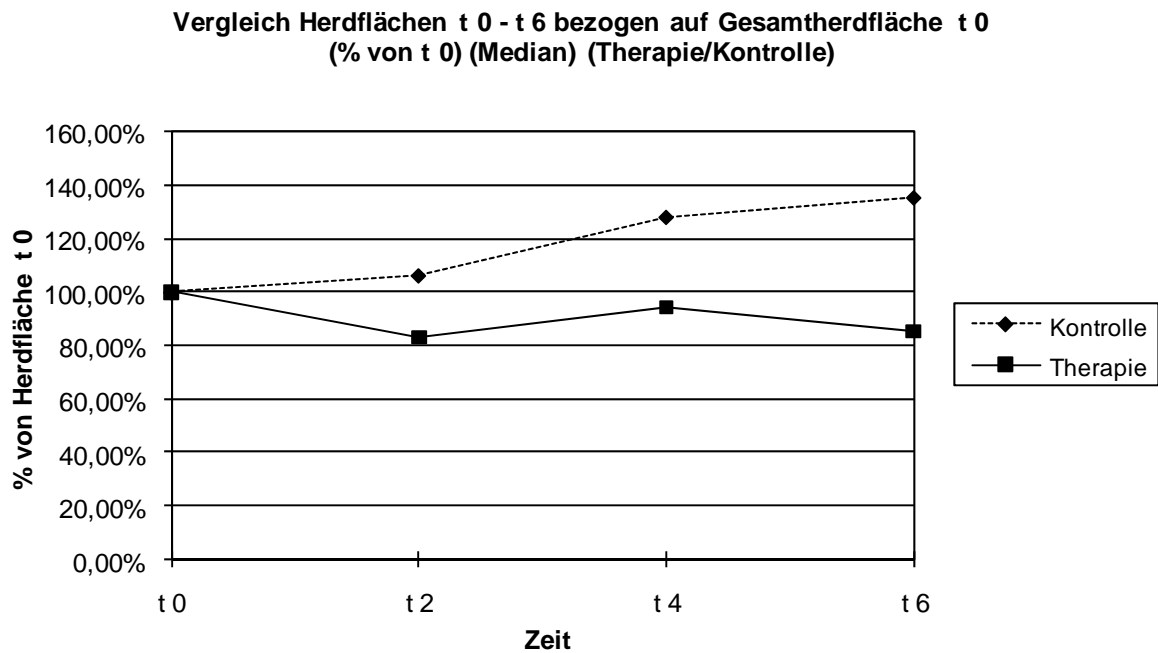


Abb. 4.3 Vergleich der Herdflächen t0 bis t6 bezogen auf Gesamtherdfläche t0 (=100%)

Werte der Therapie-Patienten:t0=100%, t2=84%, t4=95%, t6=86%

Werte der Kontroll-Patienten:t0=100%, t2=106%, t4=128%, t6=135%

4.1.3 Bezogen auf den Gesamtzuwachs bzw. die Gesamtabnahme der Herdflächen in der MRT

Eine Aussage über Progredienz bzw. eine Stagnation oder einen Rückgang der Erkrankung kann man durch Ermittlung der Gesamtzunahme oder der Gesamtabnahme der Herdflächen treffen; es wird dabei versucht, den Rückgang des perifokalen Ödems und der in der konservativen MRT festzustellenden Gliavermehrung, oder aber ein Fortschreiten der Demyelinisierung, also ein weiterer axonaler Verlust und Vergrößerung der Oligodendrozyten-Narbe zu beurteilen. Aufgrund der breit gestreuten Ausgangsflächenwerte konnte keine absolute Flächenveränderung untersucht werden, es musste eine Relation zu vorher bestehenden Herdflächen in der MRT getroffen werden. Wir bezogen die Veränderung der Flächen sowohl auf den Ausgangsflächenwert zum Zeitpunkt t0 als auch auf den zuletzt erhobenen Flächenwert (d.h. t4 wurde auf t2 bezogen, t6 auf t4). Hierbei ist zu beachten, dass zunächst isoliert die Zunahme oder isoliert die Abnahme betrachtet wurde, also bei dieser Untersuchung zunächst keine Aussage über die Gesamtflächenveränderung der Erkrankung gemacht werden kann.

In die Auswertung der Gesamtzunahme flossen die Herde ein, die neu aufgetreten sind bzw. vorbestehende Herde, die eine Flächenzunahme erfahren haben; es wurden die Flächen der neuen Herde und die Fläche, um die entsprechende Herde größer geworden sind addiert. Es zeigte sich, dass unter INF- β -1b-Therapie die Gesamtflächenzunahme, sowohl auf die vorhergehende als auch auf die Ausgangsfläche t_0 bezogen, geringer war, als in der Nicht-Therapie-Gruppe. Lag die Zunahme bei der Therapiegruppe zwischen 7,03% (Min.) und 21,43% (Max.), so konnten bei der Nicht-Therapie-Gruppe Zunahmen zwischen 23,29% (Min.) und 30,03% (Max.) festgestellt werden (bezogen auf die vorhergehende Gesamtfläche).

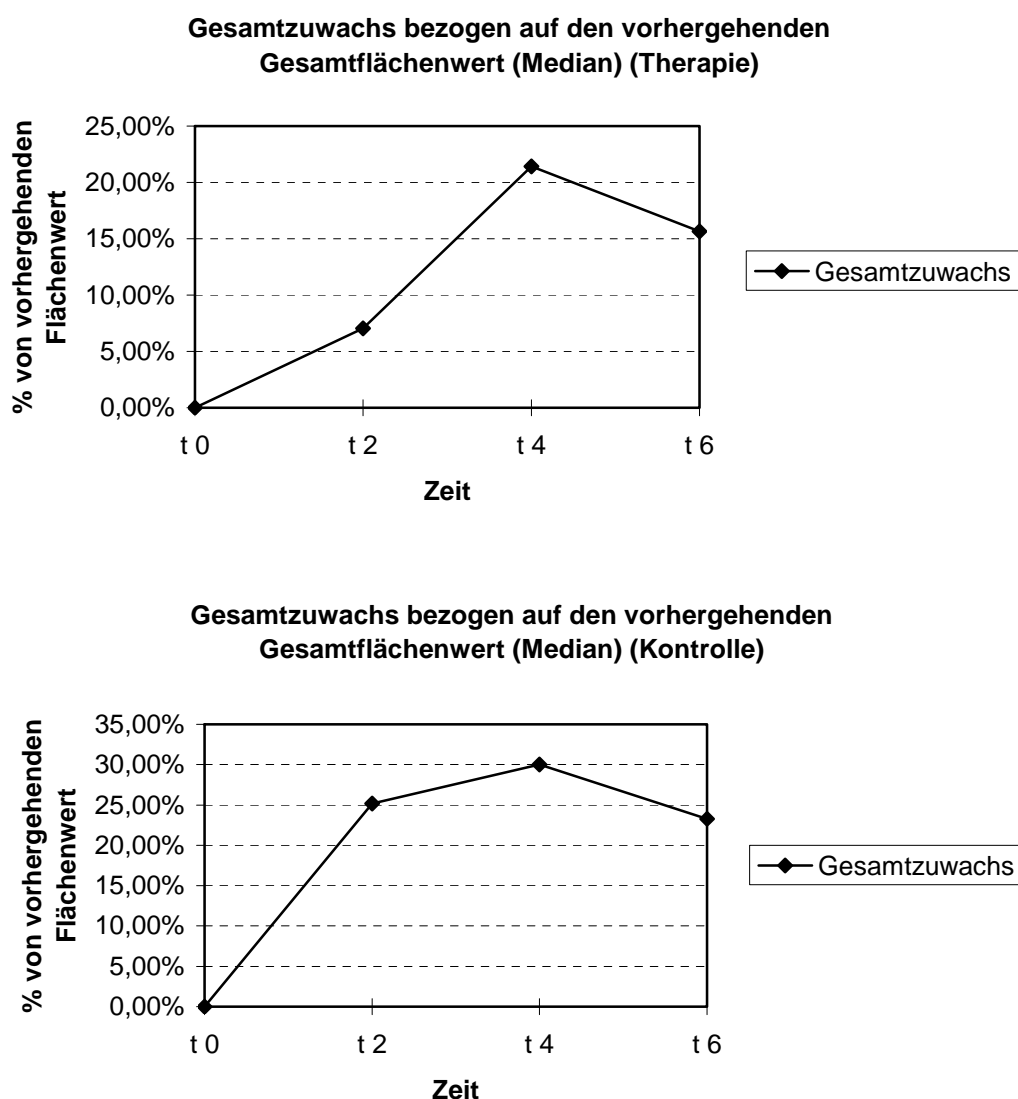


Abb. 4.4 Gesamtzuwachs bezogen auf den vorhergehenden Gesamtflächenwert in der Therapie- und der Kontrollgruppe

Werte der Therapie-Patienten: $t_0=0\%$, $t_2=7\%$, $t_4=21\%$, $t_6=15\%$

Werte der Kontroll-Patienten: $t_0=0\%$, $t_2=25\%$, $t_4=30\%$, $t_6=23\%$

Der Wilcoxon-Test ergab dabei für die Therapiegruppe höchstsignifikante Veränderungen in Bezug auf den Gesamtwuchs im Vergleich zwischen den Zeitpunkten t0-t2 und t4-t6 ($p < 0,01$) und Signifikanz in der Veränderung zwischen t2-t4 ($p < 0,05$). In der Nicht-Therapie-Gruppe traten höchstsignifikante Flächenzunahmen zwischen t0-t2 und t0-t6 ($p < 0,01$) auf.

Wurden nun die beiden Gruppen miteinander verglichen, so zeigten sich auch hier Signifikanzen, errechnet durch den Mann-Whitney-U-Test, zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt t2 ($p < 0,01$) und t4 ($p < 0,05$).

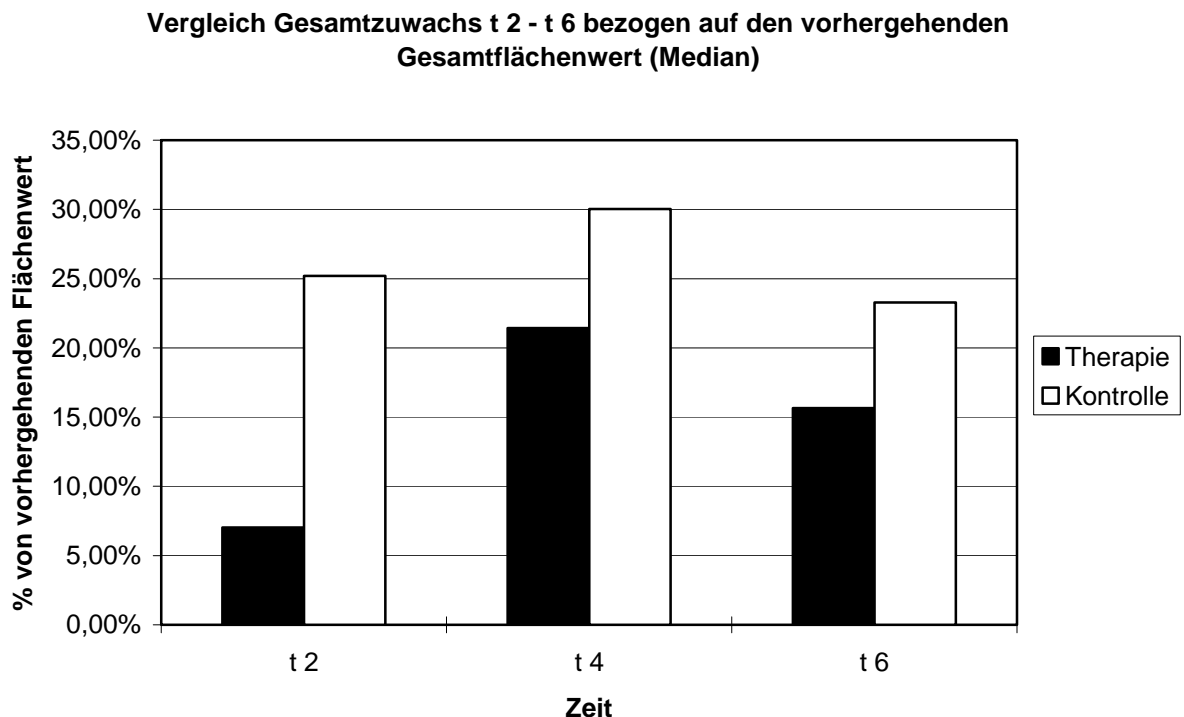


Abb.4.5 Vergleich Gesamtwuchs t2 bis t6 bezogen auf den vorhergehenden Gesamtflächenwert Therapie / Kontrolle

Werte der Therapie-Patienten: t0=0%, t2=7%, t4=21%, t6=15%

Werte der Kontroll-Patienten: t0=0%, t2=25%, t4=30%, t6=23%

Ähnliches zeigte die Untersuchung bezogen auf den Ausgangsflächenwert (t0), hier lagen die Werte zwischen 7,03% (Min.) und 19,66% (Max.) in der Therapiegruppe und 25,19% (Min.) und 36,19% (Max.) in der Nicht-Therapie-Gruppe. Auch hier konnten mit dem Wilcoxon-Test Signifikanzen für die Ergebnisse zwischen t0-t2 und t0-t6 ($p < 0,01$) und t2-t4 ($p < 0,05$) innerhalb der Therapiegruppe errechnet werden, signifi-

kant auch die Veränderungen in der Nicht-Therapie-Gruppe zwischen t0-t2 und t0-t6 ($p < 0,01$).

**Vergleich Gesamtzuwachs t 2 - t 6 bezogen auf Gesamtflächenwert t 0
(Median)**

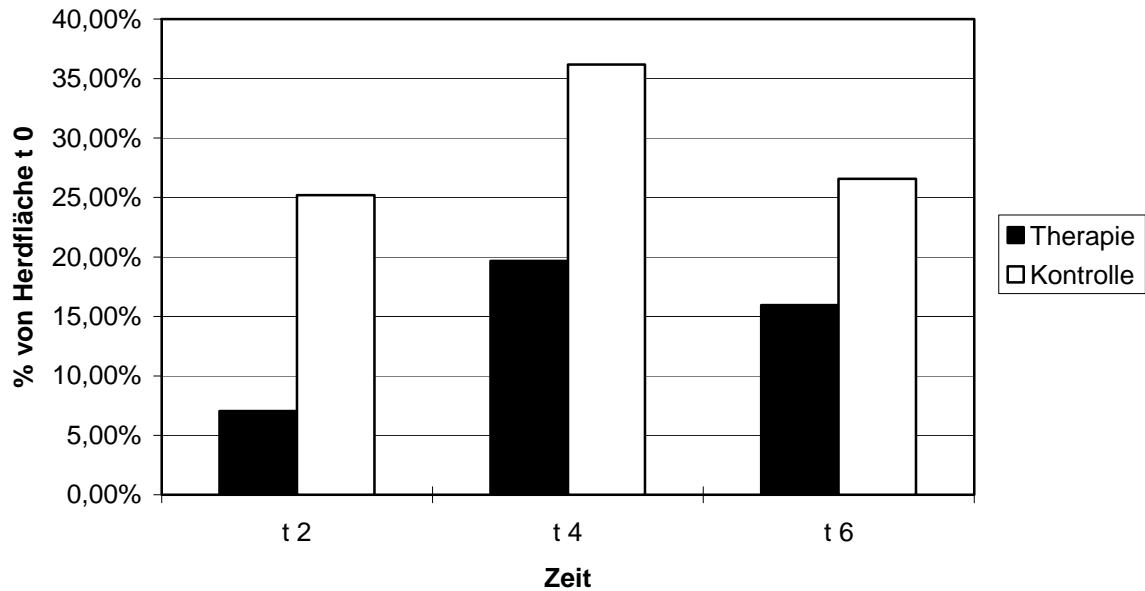


Abb. 4.6 Vergleich Gesamtzuwachs t2 bis t6 bezogen auf Gesamtflächenwert t 0 Therapie / Kontrolle

Werte der Therapie-Patienten:t2=7%, t4=19%, t6=15%

Werte der Kontroll-Patienten:t2=25%, t4=36%, t6=26%

Auch in dieser Parameter-Auswertung ließen sich im direkten Vergleich der beiden Gruppen signifikante Veränderungen nachweisen, der Mann-Whitney-U-Test ermittelte in den Werten um t2 ($p < 0,01$) und t4 ($p < 0,05$) signifikante Unterschiede.

Um eine Aussage über den Rückgang der darstellbaren Gliavernarbung und der perifokalen Gewebereaktion treffen zu können und in diesem Zusammenhang eventuell eine Verbesserung der Krankheitssituation beurteilen zu können, untersuchten wir die Gesamtabnahme der Herdflächen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. In dieser Berechnung wurden die verschwundenen Herde und die kleiner gewordenen Herde untersucht. Die Fläche der verschwundenen Herde und die Fläche, um die entsprechende Herde kleiner geworden sind, wurden addiert und auf den jeweiligen

Referenzwert (den vorhergehenden Flächenwert bzw. die Ausgangsfläche t_0) bezogen. Es zeigte sich hierbei, dass sich die Gesamtabnahme der Herdfläche in beiden Gruppen unterscheidet. Bezogen auf den vorhergehenden Flächenwert ist der Anteil der Flächen, die in der MRT im Verlauf nicht mehr nachweisbar sind, in der Therapie-Gruppe höher als in der Nicht-Therapie-Gruppe. In der Therapie-Gruppe waren im Vergleich zur Voruntersuchung zwischen 25,84% (Max.) und 17,73% (Min.) Herdfläche nicht mehr nachweisbar; in der Nicht-Therapie-Gruppe lagen diese Werte bei 19,34% (Max.) und 6,58% (Min.).

Ähnliche Werte ergab die Untersuchung in Bezug auf die Ausgangsfläche (t_0). Hierbei konnten in der Therapie-Gruppe zwischen 25,84% (Max.) und 16,66% (Min.) der Herdflächen im Verlauf nicht mehr nachgewiesen werden, in der Nicht-Therapie-Gruppe war das nur zwischen 19,50% (Max.) und 5,34% (Min.) der t_0 -Fläche möglich.

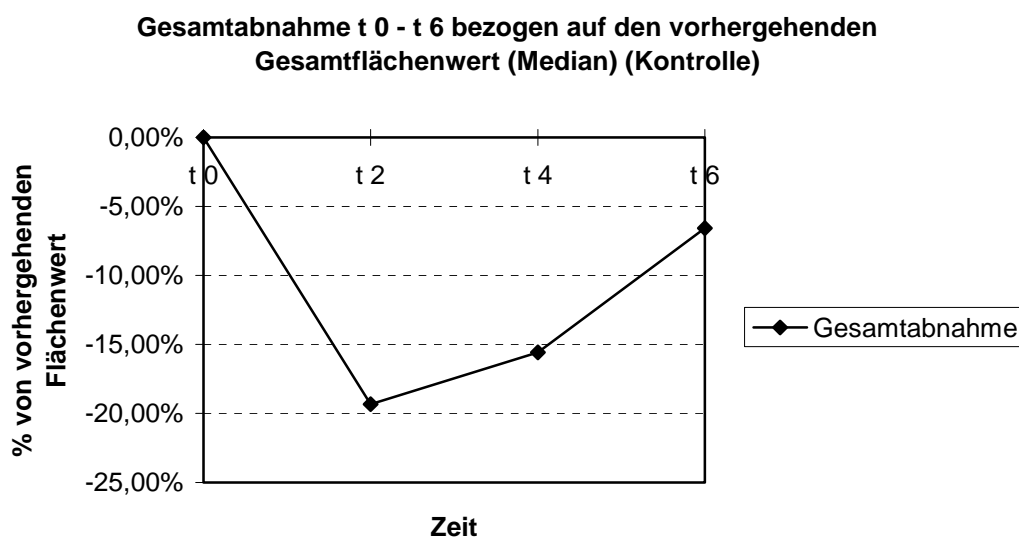


Abb. 4.7 a Gesamtabnahme bezogen auf den vorhergehenden Gesamtflächenwert in der Therapie- und Kontrollgruppe

Werte der Kontroll-Patienten: $t_2=19\%$, $t_4=15\%$, $t_6=6\%$

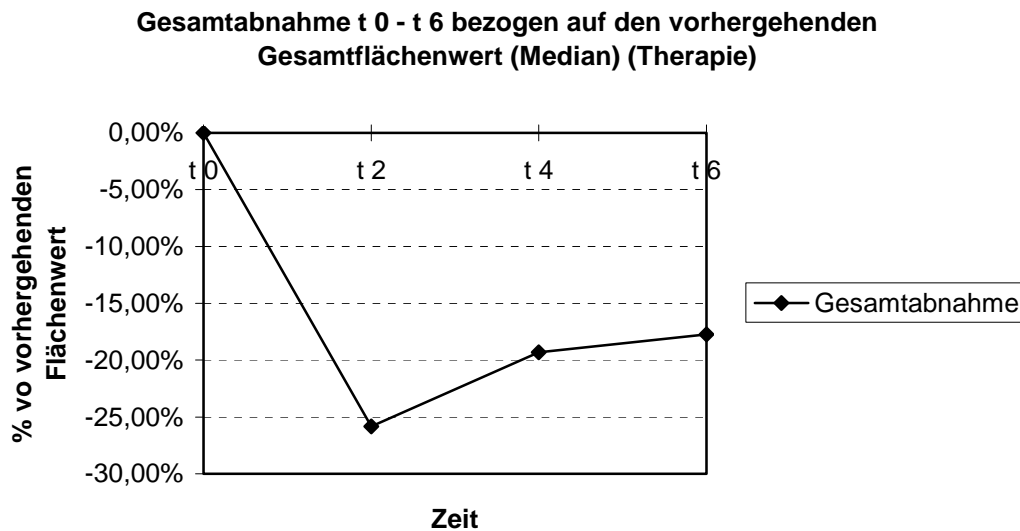


Abb. 4.7 b Gesamtabnahme bezogen auf den vorhergehenden Gesamtflächenwert in der Therapie- und Kontrollgruppe

Werte der Therapie-Patienten: t2=25%, t4=19%, t6=17%

Der Wilcoxon-Test ergab hier höchst-signifikante Ergebnisse in der Therapie-Gruppe im Vergleich zwischen den Zeiträumen t0-t2 und t0-t6 ($p < 0,01$), signifikant war der Unterschied zwischen den Zeitpunkten t2 und t4 ($p < 0,05$). In der Nicht-Therapie-Gruppe waren höchst-signifikante Unterschiede bei t0-t2 ($p < 0,01$) und Signifikanzen bei t0-t6 nachweisbar.

Beide Gruppen direkt miteinander verglichen zeigte nur eine Signifikanz zum Zeitpunkt t2 ($p < 0,05$).

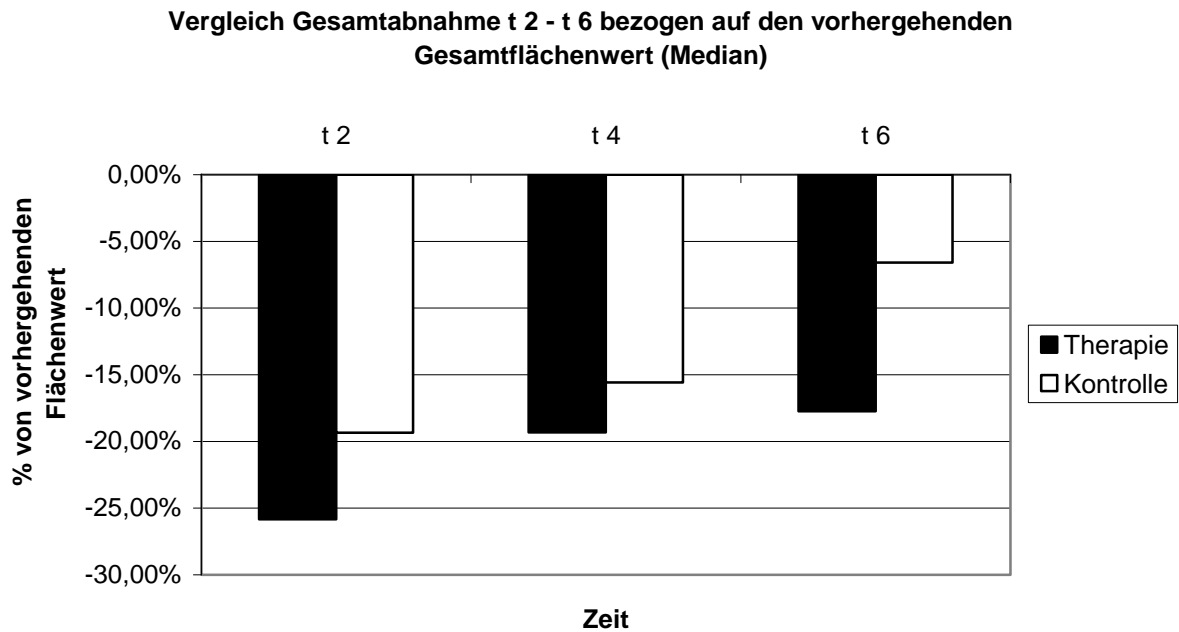


Abb. 4.8 Vergleich Gesamtabnahme t2 bis t6 bezogen auf vorhergehenden Gesamtflächenwert Therapie / Kontrolle

Werte der Therapie-Patienten: t2=25%, t4=19%, t6=17%

Werte der Kontroll-Patienten: t2=19%, t4=15%, t6=6%

Wie im Vorhergehenden schon angedeutet, wurden, bezogen auf den Flächenwert t₀, ebenfalls signifikante Veränderungen in beiden Gruppierungen ermittelt. Ähnlich der vorherigen Untersuchungen waren die Veränderungen in der Therapie-Gruppe zwischen den Zeiträumen t₀-t₂ und t₀-t₆ höchst-signifikant ($p < 0,01$) und der Unterschied zwischen den Zeitpunkten t₂ und t₄ signifikant ($p < 0,5$).

In der Nicht-Therapie-Gruppe konnten Signifikanzen zwischen t₀-t₂ ($p < 0,01$), t₄-t₆ ($p < 0,05$) und t₀-t₆ ($p < 0,05$) berechnet werden.

Im direkten Vergleich der Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu Zeitpunkt t₂ ($p < 0,05$).

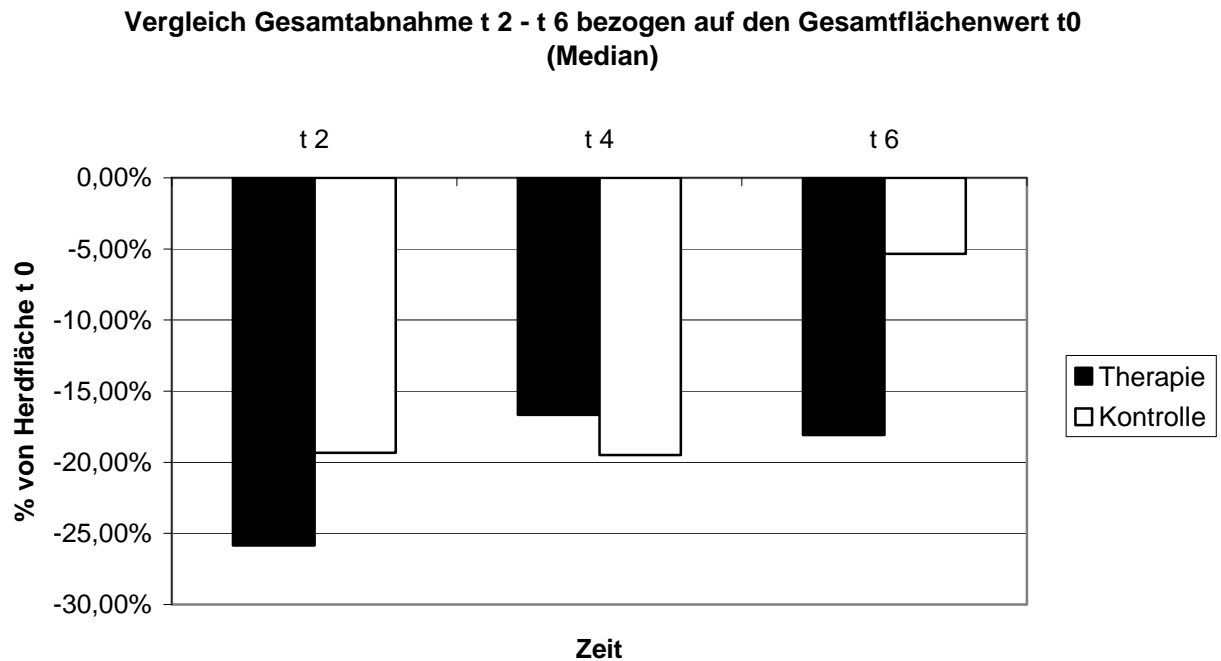


Abb. 4.9 Vergleich Gesamtabnahme t2 bis t6 bezogen auf Gesamtflächenwert t0 Therapie / Kontrolle

Werte der Therapie-Patienten:t2=25%, t4=16%, t6=18%

Werte der Kontroll-Patienten:t2=19%, t4=19%, t6=5%

Um nun in den beiden Gruppen einen direkten Vergleich zwischen der abnehmenden und der zunehmenden Fläche zu erreichen, berechneten wir jeweils die Differenz zwischen der Gesamtabnahme und der Gesamtzunahme (Gesamtabnahme minus Gesamtzunahme) im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

Liegt das Ergebnis der Berechnung im **positiven Bereich**, folgt daraus, dass die **Gesamtabnahme überwiegt**, liegt sie in **negativen Bereich**, **überwiegt die Gesamtzunahme**, wenn Gesamtabnahme und Gesamtzuwachs in ähnlicher Größenordnung liegen, pendelt das Ergebnis um den Nullwert.

Auch dies wurde sowohl bezogen auf den Ausgangsflächenwert t0 als auch auf den vorhergehenden Flächenwert durchgeführt.

Wir konnten zeigen, dass die Gesamtabnahme der Herdflächen, bezogen auf den vorhergehenden Flächenwert, in der Therapie-Gruppe die Gesamtzunahme anfangs überwiegt, hier liegt das Ergebnis im Median bei +16,89% zum Zeitpunkt t2, im Verlauf sich zumindest beide Vorgänge, zum Zeitpunkt t4 -2,35% und t6 -1,82%, die

Waage halten, die Gesamtzunahme in der Nicht-Therapie-Gruppe übertrifft jedoch während des gesamten Untersuchungszeitraumes deutlich die Gesamtabnahme, die Ergebnisse liegen konstant im negativen Bereich, zum Zeitpunkt t2 bei -6,22%, t4 -16,92% und t6 -16,56%. Ähnlich sind die Ergebnisse der Differenzen bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt t0.

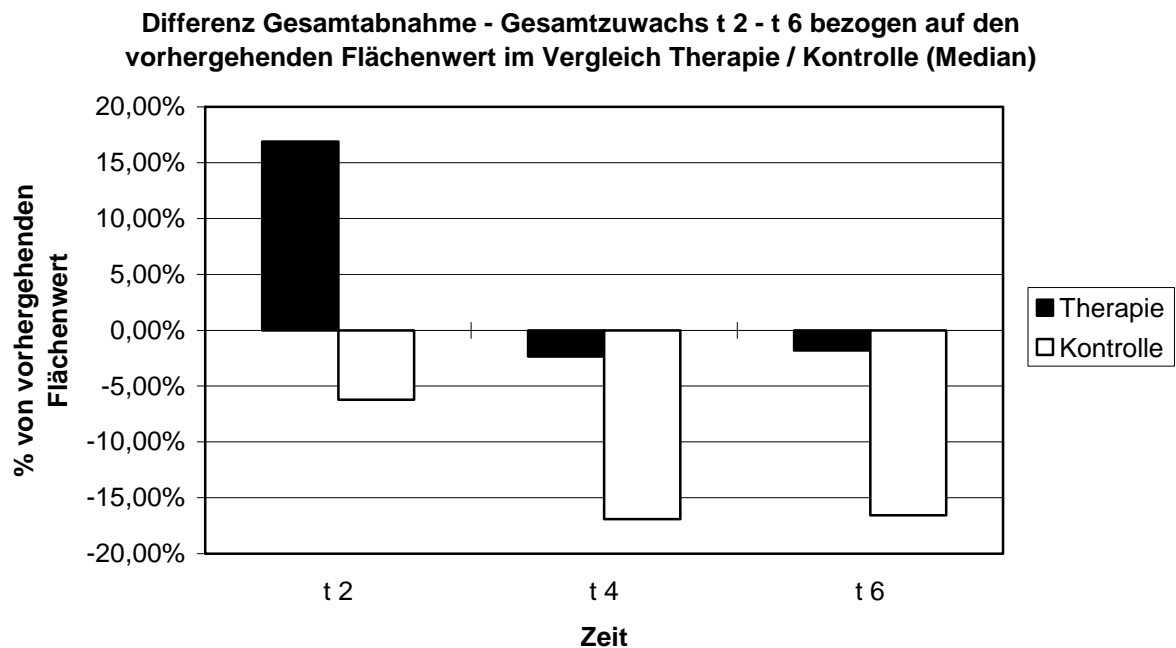


Abb. 4.10 Differenz Gesamtabnahme - Gesamtzuwachs im Vergleich Therapie- und Kontrollgruppe bezogen auf den vorhergehenden Flächenwert. Die im positiven Bereich liegenden Werte zum ZP t 0 der Therapiegruppe zeigen also eine deutliches Überwiegen der Gesamtabnahme, im gering negativen Bereich liegend weisen sie auf ein Gleichgewicht zwischen Gesamtabnahme und Gesamtzuwachs hin. Die Werte der Kontrollgruppe liegen zu allen ZP im deutlich negativen Bereich, der Gesamtzuwachs überwiegt also deutlich die Gesamtabnahme.

Werte der Therapie-Patienten: t2=+16%, t4=-2%, t6=-1%

Werte der Kontroll-Patienten:t2=-6%, t4=-16%, t6=-16%

In der statistischen Untersuchung dieser Berechnungen zeigte sich in allen Gruppen zu allen Zeitpunkten ein signifikantes Ergebnis. Sowohl in Bezug auf den vorhergehenden Flächenwert als auch in Bezug auf den Ausgangsflächenwert (t0) sind zum Zeitpunkt t2 und t4 die Ergebnisse höchst signifikant ($p < 0,01$), zum Zeitpunkt t6 signifikant ($p < 0,05$).

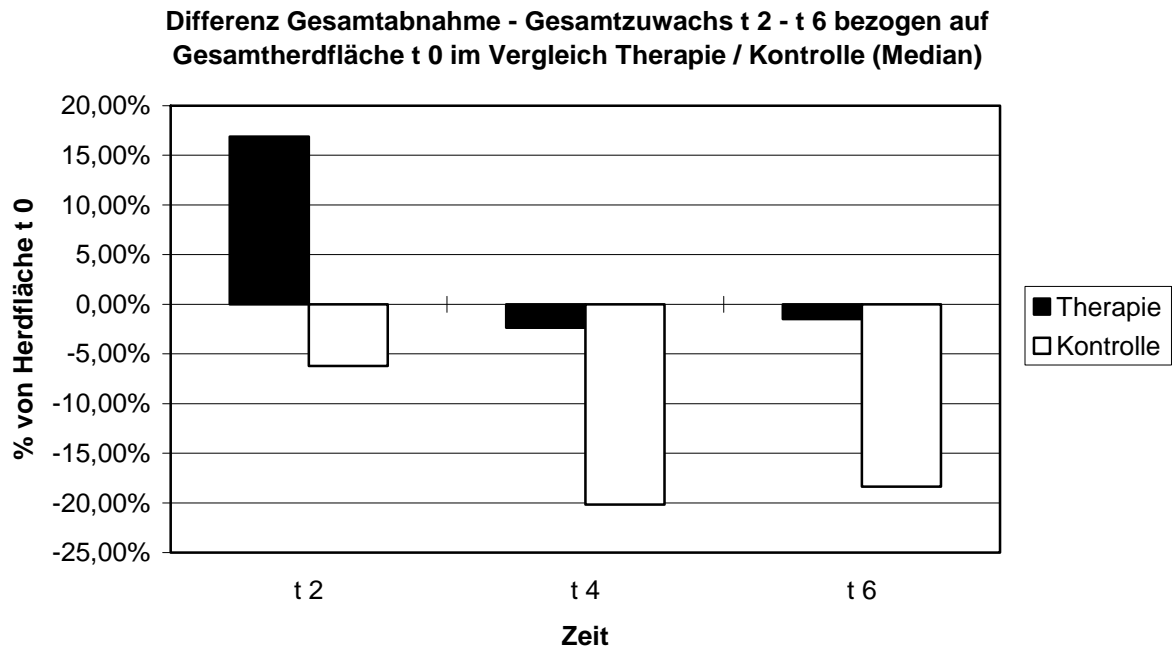


Abb. 4.11 Differenz Gesamtabnahme - Gesamtzuwachs im Vergleich Therapie-Kontrollgruppe bezogen auf den Ausgangswert t₀. Auch hier muss beachtet werden, dass die Darstellung zunächst verwirrend erscheint, da der positive bzw. nullnahe Wert der Therapiegruppe auf ein Überwiegen der Gesamtabnahme hinweist, wohingegen die negativen Werte der Kontrollgruppe eine Gesamtzunahme verdeutlichen (Vgl. Abb. 4.10 und Text).

Werte der Therapie-Patienten:t₂=+16%, t₄=-2%, t₆=-1%

Werte der Kontroll-Patienten:t₂=-6%, t₄=-20%, t₆=-18%

4.2 Korrelation zwischen Befunden in der MRT und der Klinik der Multiplen Sklerose

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die Diagnose der Multiplen Sklerose im wesentlichen eine klinische Diagnose. Aufgrund der hohen Variabilität der Initialsymptome und der spontanen Remission, oftmals bei der schubförmig-remittierenden Form der Erkrankung zunächst ohne Residuen, bereitet die Erstdiagnose ausschließlich anhand der Symptomatik Schwierigkeiten. Daher wurden weitere Untersuchungen zur Festigung eines klinischen Verdachtes hinzugezogen. An dieser Stelle soll die Untersuchung des liquor cerebrospinalis genannt werden, oligoklonale Banden und eine Pleozytose können eine Verdachtsdiagnose untermauern. Desweiteren

kann auch die Ableitung visuell evozierter Potentiale (VEP) zur Diagnosefindung herangezogen werden.

Die Untersuchung des Gehirns mittels der Magnetresonanztomographie ist sicherlich zur Zeit ein höchst sensitives Hilfsmittel zur Bestätigung der Diagnose.

Es zeigt sich also, dass die Diagnose „Multiple Sklerose“ aus einer Kombination mehrerer Untersuchungen gestellt wird; dies bedeutet aber auch, dass die MRT nur in Kombination mit der Klinik des Patienten zu betrachten ist und nicht isoliert.

Im folgenden untersuchten wir eine Korrelation der MRT-Befunde mit der Symptomatik des Patienten. Um eine standardisierte Form der klinischen Symptomatik der Patienten zu erhalten, zogen wir den Kurtzke-Score (EDSS) heran (siehe Tab. 1.1) und versuchten, eine Korrelation zur Krankheitslast in der MRT darzustellen. Der Korrelationskoeffizient wurde nach Spearman berechnet, eine Berechnung nach Pearson war nicht möglich, da die Daten nicht normalverteilt sind.

Wie in den vorangestellten Datenerhebungen, wurden auch hier sowohl die Therapie-Gruppe als auch die Nicht-Therapie-Gruppe getrennt untersucht. Eine signifikante Korrelation war jedoch nicht nachweisbar. Eine Untersuchung aller Patienten gemeinsam unter dem Aspekt der Korrelation Klinik-MRT ohne Differenzierung in die zwei verschiedenen Gruppierungen zeigte zum Zeitpunkt t0 und t4 zwar eine statistische Bestätigung der erhaltenen Werte im Sinne einer Signifikanz, jedoch ist eine Korrelation im eigentlichen Sinne nicht festzustellen.

Gruppe	Zeitpunkt	Korrelationskoeffizient
Alle Patienten	t0	0,312 *
	t2	0,117
	t4	0,431 *
	t6	0,139

Tab. 4.1 Korrelationskoeffizient nach Spearman in der Berechnung der Korrelation zwischen der Krankheitslast in der MRT und dem EDSS-score (* = signifikante Werte)

Um einen direkten Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomatik und der Veränderungen der Herdflächen im Beobachtungszeitraum zu erhalten, verglichen

wir die Zunahme bzw. Abnahme dieser Flächen im MRT zwischen den Untersuchungszeitpunkten t0 bis t6 mit dem Auftreten eines Schubes im entsprechenden Zeitraum und der Veränderung, das heißt der Zunahme, Abnahme oder keiner Veränderung des EDSS-score, der klinischen Symptomatik des Patienten. Diese Untersuchung wurde getrennt für Therapie- und Kontroll-Patienten durchgeführt.

In jeder Gruppe fiel bezogen auf die Kombination EDSS-Gesamtherdflächen ein Patient aus der Untersuchung heraus, da bei entsprechendem Patient kein EDSS erhoben wurde.

Hierbei zeigte sich in der **Therapiegruppe**, dass bei 9 von 26 Patienten eine Zunahme der Krankheitslast in der MRT im Beobachtungszeitraum festzustellen war und diese Patienten auch einen Schub erlitten. Bei 1 von 26 Patienten war kein Schub zu verzeichnen, jedoch eine Zunahme der Herdflächen in der MRT. Bei 10 von 26 Patienten war ein Schub aufgetreten, in der MRT-Untersuchung jedoch eine Abnahme der Krankheitslast festgestellt worden. Bei 6 von 26 Patienten war eine Abnahme der Herdflächen in der MRT festgestellt worden, sie hatten auch keinen Schub erlitten.

Im Bezug auf den EDSS zeigten 2 von 25 Patienten eine Zunahme der Flächenwerte und eine Zunahme des EDSS, jedoch 8 von 25 Patienten blieben in der EDSS-Wertung unverändert oder hatten sogar eine Abnahme der körperlichen Symptomatik, obwohl in der MRT eine Zunahme der Gesamtherdflächen verzeichnet wurde.

Desweiteren nahmen 6 von 25 Patienten an Herdfläche ab, trotzdem der EDSS anstieg, 9 von 25 Patienten blieben in der EDSS-Wertung unverändert oder nahmen ab bei gleichzeitiger Abnahme der Herde.

In der **Kontrollgruppe** zeigte sich ähnliches. 14 von 25 Patienten erlitten einen Schub und gleichzeitig eine Zunahme der Herdfläche, 3 hatten eine Zunahme in der MRT zu verzeichnen, obwohl kein Schub aufgetreten war. 4 von 25 Patienten hatten trotz Schub eine Abnahme der Herdflächen, 4 von 25 Patienten hatten eine Abnahme der Herdflächen bei auch ausbleibendem Schub.

Bei der Untersuchung der EDSS hatten 5 von 24 Patienten eine Zunahme der EDSS und eine Zunahme der Signalanhebungen in der MRT, bei 11 von 24 Patienten war der EDSS unverändert oder kleiner geworden, obwohl in der kernspintomographischen Diagnostik eine Zunahme der Herdflächen verzeichnet wurde. 8 von 24 Patienten blieben in der EDSS unverändert oder geringer einzustufen bei auch stattgefundener Reduktion der Herdflächen in der MRT, bei keinem Patienten in der Kont-

rollgruppe wurde eine Zunahme des EDSS bei gleichzeitiger Abnahme der Gesamtherdfläche festgestellt.

1.	MRT	Klinik = Schub zwischen t0 und t6	
		Ja	Nein
	Zunahme	9	1
	Abnahme	10	6

2.	MRT	EDSS-Veränderung		
		Zunahme	Abnahme	Unverändert
	Zunahme	2	2	6
	Abnahme	6	7	2

Ohne Pat. th 27(ID)!

- ad 1** 9 Pat. zeigen im MRT eine Zunahme der Herdflächen bei auch aufgetretenem Schub im Beob.zr.
1 Pat. zeigt Zunahme im MRT, obwohl kein Schub stattfand!
 10 Pat. haben Abnahme der Herdflächen trotz stattgefundenem Schub
 6 Pat. haben Abnahme im MRT, es fand auch kein Schub statt.
- ad 2** 2 Pat. haben EDSS-Zunahme und MRT-Zunahme
8 Pat. haben Zunahme im MRT, obwohl EDSS abnahm oder unverändert blieb!
 6 Pat. haben EDSS-Zunahme bei Abnahme im MRT
 9 Pat. haben im EDSS abgenommen oder sind unverändert bei Abnahme im MRT

Abb. 4.12 Vergleich MRT-Veränderungen und Veränderungen EDSS bzw. Auftreten eines Schubes im Beobachtungszeitraum in der Therapiegruppe

		Klinik = Schub zwischen t0 und t6	
3.	MRT	Ja	Nein
	Zunahme	14	3
	Abnahme	4	4

		EDSS-Veränderung		
4.	MRT	Zunahme	Abnahme	Unverändert
	Zunahme	5	7	4
	Abnahme	0	3	5

ad 3 14 Pat. haben im MRT eine Zunahme der Herdflächen bei stattgefundenem Schub.
3 Pat. haben eine Herdflächen-Zunahme obwohl kein Schub stattfand!
 4 Pat. haben Abnahme im MRT trotz stattgefundenem Schub
 4 Pat. haben eine Abnahme im MRT und haben auch keinen Schub erlitten.

ad 4 5 Pat. haben eine Zunahme im MRT und auch eine Zunahme des EDSS
11 Pat. haben eine Zunahme im MRT, obwohl der EDSS abnahm oder unverändert blieb!
 kein Pat. hatte eine Abnahme im MRT bei einer Zunahme des EDSS
 8 Pat. haben im EDSS abgenommen oder blieben unverändert bei Abnahme im MRT

Abb. 4.13 Vergleich MRT-Veränderungen und Veränderungen EDSS bzw. Auftreten eines Schubes im Beobachtungszeitraum in der Kontrollgruppe

Wir haben nun die Patienten, die sich in der klinischen Untersuchung MRT-entsprechend verhalten haben, auf Gemeinsamkeiten oder Auffälligkeiten untersucht. Es wurden in der Therapiegruppe sowohl die 9 Patienten, die einen Schub erlitten hatten und auch eine Zunahme der Herdflächen in der MRT verzeichneten als auch die 6 Patienten, die keinen Schub erlitten hatten und eine Abnahme der Herdflächen in der MRT verzeichneten nochmals detailliert untersucht. Es konnten hier zunächst keine Gemeinsamkeiten festgestellt werden. Die Herdfläche lag im Mittel zwischen 50 und 4000 mm² (300-3400 mm²), die Anzahl der neuen Herde im Mittel zwischen 1 und 16 (0,8-18), die Anzahl der größer gewordenen Herde im Mittel zwischen 0,3 und 29 (9-25), die Anzahl der kleiner gewordenen Herde im Mittel zwischen 0,8 und

50 (6-33) Herden. Die Referenzwerte der nicht MRT-entsprechend verhaltenden Patienten stehen vergleichend jeweils in Klammern hinter den Ergebnissen. Auffälligkeiten oder Gemeinsamkeiten im Vergleich zu der Referenzgruppe der MRT-widersprechenden Patienten fallen hier also nicht auf.

In der Kontrollgruppe wurde entsprechend vorgegangen. 18 Patienten hatten eine Zunahme bzw. Abnahme der Herdflächen in der MRT und einen Schub bzw. keinen Schub im Beobachtungszeitraum. Die Herdfläche lag im Mittel zwischen 25 und 4000 mm² (130-2400 mm²), die Anzahl der neuen Herde zwischen 0,8 und 15 (0,8-18), die Anzahl der größer gewordenen Herde zwischen 1 und 39 (0-25), die Anzahl der kleiner gewordenen Herde zwischen 0,8 und 37 (0,8-43). Eine Aktivität der Erkrankung, durch Kontrastmittelanreicherung des Herdes verifiziert, konnte bei allen Patienten, sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe in gleichen Maßen festgestellt werden.

Die 8 Patienten der Therapiegruppe, die einen Anstieg der Gesamtherdfläche in der MRT, jedoch eine Abnahme des EDSS zeigten, zeigten ebenfalls keine auffälligen Gemeinsamkeiten. Die Herdfläche lag im Mittel zwischen 80 und 4000 mm², die Anzahl der neuen Herde lag im Mittel zwischen 3 und 16, der größer gewordenen Herde zwischen 3 und 29, der kleiner gewordenen Herde zwischen 2 und 40.

Hier fiel jedoch auf, dass bei 7 von 8 Patienten, die sich im Vergleich EDSS zu MRT der MRT widersprechend verhielten eine Übereinstimmung im Vergleich Schub zu MRT festgestellt werden konnte. Das bedeutet, dass von 8 Patienten, die eine Zunahme der Herdfläche in der MRT-Kontrolle erleiden und dabei ein status idem oder eine Besserung der klinischen Zustandes aufweisen, indem der EDSS geringer wird oder unverändert bleibt, 7 Patienten eine klinische Progredienz der Erkrankung in Form eines Schubes aufweisen.

In der Kontrollgruppe konnte ähnliches festgestellt werden. Von 11 Patienten, bei welchen anhand des EDSS keine Progredienz der Erkrankung diagnostiziert wurde, das heißt der EDSS gleich blieb oder abnahm, in der MRT jedoch ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt werden musste, war im Zeitraum t0 bis t6 bei 10 Patienten mindestens ein Schub beobachtet worden.

Es konnte also ein deutlicher Unterschied in der Sensibilität der klinischen Merkmale „Schub“ und „EDSS“ zumindest in Bezug auf die MRT-Kontrolle festgestellt werden.

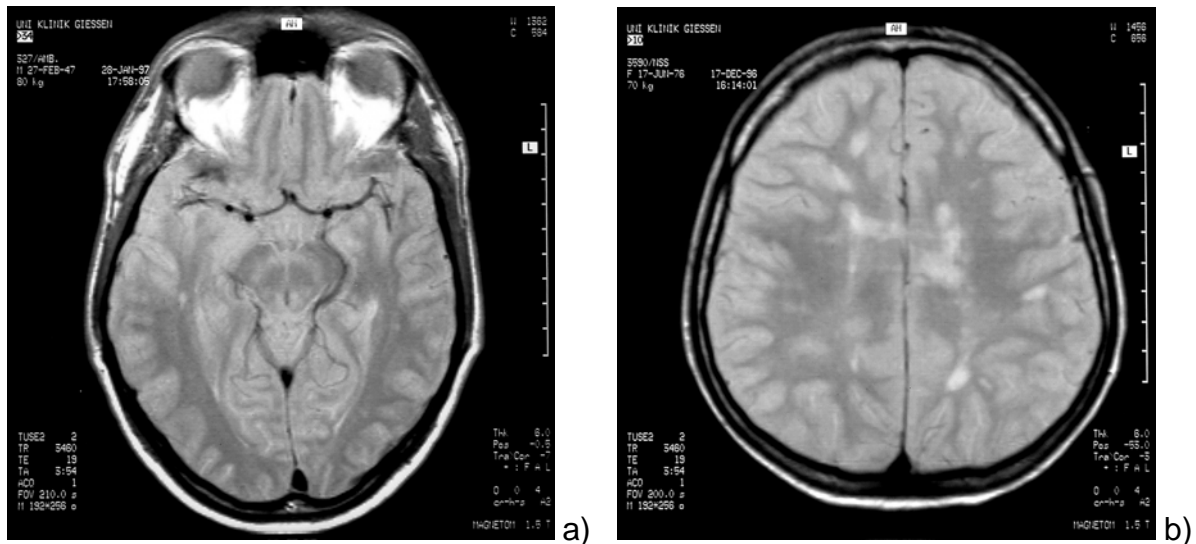


Abb. 4.II

- a) Pat. mit geringer Herdfläche (26 Herde, 307,82 mm²), jedoch hohem EDSS-score (EDSS= 4,0)
 b) Pat. mit großer Herdfläche (58 Herde, 3748,87 mm²), jedoch niedrigem EDSS-score (EDSS= 0)

In Abbildung a) zeigen sich zwar nur wenige Herde, diese jedoch in einer sensiblen Hirnregion, Hirnstammregion, den Bereich der Basalganglien und der Nervenstränge (auf- und absteigende Bahnen, z. Bsp. Pyramidenbahn -Tractus corticospinalis-).

In Abbildung b) treten die Glianarben überwiegend im periventrikulären und subcorticalen Bereich auf; Regionen, die in der motorischen Hirnfunktion eine eher untergeordnete Rolle spielen.

In vorgehend angeführtem Beispiel zeigt sich, dass auch bei geringer Läsionsfläche, eine ausgeprägte Behinderung des Patienten vorliegen kann, hier spielt, die Lokalisation (Bereich des Hirnstammes) der Gliaveränderungen eine wesentliche Rolle. Die Läsionen im periventrikulären und subcorticalen Bereich, wie im zweiten Beispiel, rufen ein wesentlich geringeres Ausmaß der Behinderung, hier sogar keine durch den EDSS zu verifizierende Behinderung, hervor. Ein stattgehabter Schub oder eine Verschlechterung des klinischen Zustandes trotz Abnahme der Gesamtherdflächen in der cerebralen MRT weisen jedoch auch auf eine Herdlokalisierung (spinal oder cortical) hin, die in unserer Studie nicht untersucht wurde und zum damaligen Zeitpunkt eine noch untergeordnete Rolle spielte.

4.3 Aussagen zur Kontrolle der Therapieeffizienz durch die MRT durch Differenzierung der Therapiepatienten in „Non-Responder“ und „Responder“ anhand bestimmter MRT-Parameter.

Der dritte Untersuchungsschwerpunkt dieser Studie ist die Frage nach der Möglichkeit, die MRT als Hilfsmittel zur Beurteilung einer Therapieeffizienz heranzuziehen.

Unter einer medikamentösen Therapie, in dieser Untersuchung INF- β -1b, ist es das Ziel, eine Reduktion der Schubfrequenz bzw. eine Abschwächung der klinischen Symptome während eines Schubes zu erreichen. Durch die MRT soll nun objektivierbar werden, ob und wie ein Patient auf das Medikament reagiert; kommt es zu einer Regression bzw. zu einem Stillstand der Krankheitserscheinungen in der MRT oder schreitet die Demyelinisierung weiter fort? Erlaubt die Kernspintomographie eine Aussage über den weiteren Verlauf der Multiplen Sklerose unter der Therapie und ist sie in der Lage, ein Fortführen der Therapie als „sinnvoll“ oder „nicht sinnvoll“ zu beurteilen?

Patienten, die mit INF- β -1b therapiert wurden, wurden auf die folgenden vier Parameter untersucht:

- Größe der Herdflächen zum Zeitpunkt t6 bezogen auf die Ausgangsherdfläche t0
- Gesamtwuchs der Herdflächen im Zeitraum t0 bis t6
- Gesamtabnahme der Herdflächen im Zeitraum t0 bis t6
- Größe der neuen Herdflächen, die im Zeitraum t0 bis t6 hinzugekommen sind

Die INF- β -1b-therapierten Patienten sollten nun in „Responder“ (R), das heißt auf die Therapie mit Regression oder Stagnation der in der MRT zu verifizierenden Befunde reagierenden Patienten und in „Non-Responder“ (NR), nicht adäquat reagierende Patienten, eingeteilt werden können. Um dies zu erreichen, setzten wir eine Grenze fest, außerhalb derer die Untersuchten als „Non-Responder“ erkannt werden sollen.

Für die Größe der Herdflächen zum Zeitpunkt t6 bezogen auf t0 setzten wir den Median der Herdflächen zum Zeitpunkt t6 aller Therapie-Patienten als Basis und legten fest, dass Patienten, die gleich oder mehr als 20,00% oberhalb diese Medianes liegen, als „Non-Responder“ bezeichnet werden. In der Gruppe der Therapie-Patienten lag der Median der Herdflächen zum Zeitpunkt t6 bei 85,23% bezogen auf die Ausgangsherdfäche t0, das heißt, zum Zeitpunkt t6 waren nur noch 85,23% (Median) der Ausgangsfläche nachweisbar. Zu diesem Wert wurden jetzt 20,00% hinzuaddiert und der erhalten Wert (105,23%) galt als Grenzwert. Patienten, die über 105,23% bezogen auf den Ausgangsflächenwert (t0) lagen, wurden als „Non-Responder“ erkannt. Nach dieser Definition der „Non-Responder“ fielen vier Therapie-Patienten in diese entsprechende Kategorie. Die Herdflächen dieser Patienten lagen bei 115,50%, 129,39%, 133,24% und 210,10%. Das folgende Diagramm verdeutlicht die Streuung um den Grenzwert.

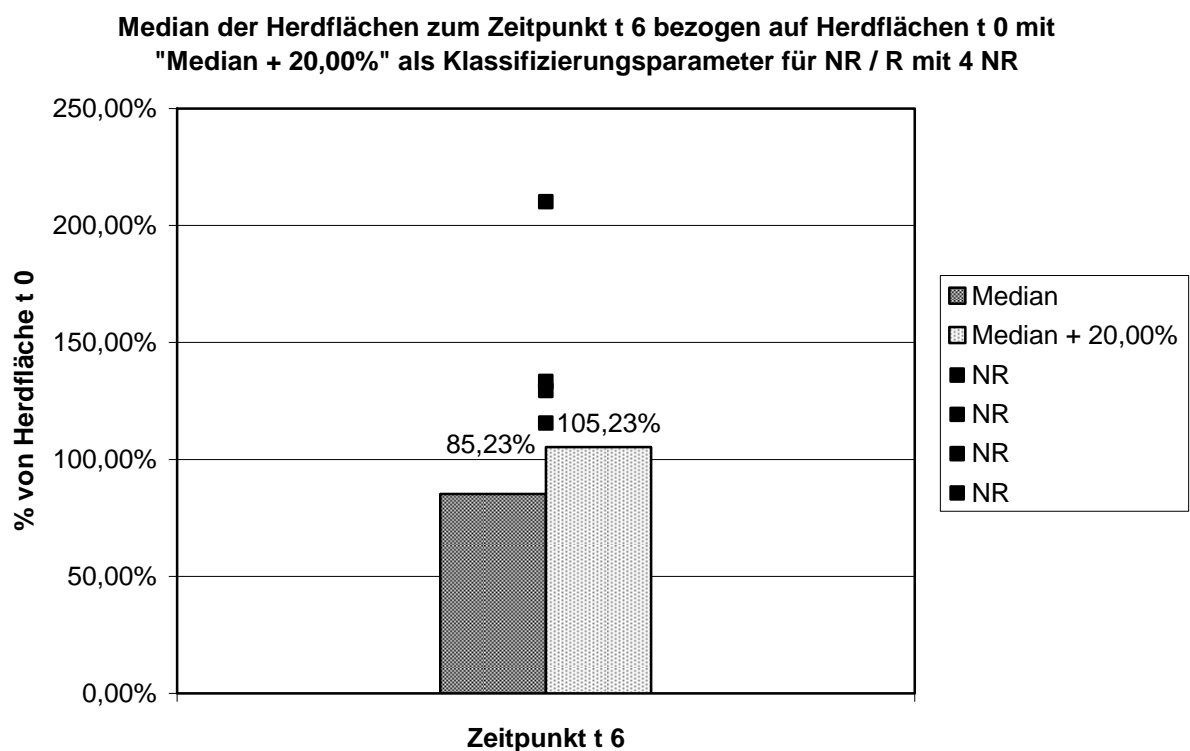


Abb. 4.14 Median der Herdflächen zum Zeitpunkt t6 bezogen auf Herdfläche t0 mit „Median + 20,00%“ als Klassifizierungsparameter für NR/R. Es fallen 4 NR auf, die zum Teil deutlich oberhalb der Grenze liegen. Es wurden hier n= 18 Therapiepatienten untersucht.

NR-Werte: 201%, 133%, 129%, 115% bei Grenzwert 105,23%

Ähnlich wurde mit den weiteren Untersuchungen verfahren.

Der Median des Gesamtzuwachses im Zeitraum t0 bis t6 lag bei 53,47% bezogen auf die Gesamtherdfläche zum Zeitpunkt t0. Hier wurden ebenfalls 20,00% hinzuaddiert, der erhaltene Wert (73,47%) galt als Grenzwert, außerhalb dessen die Patienten als „Non-Responder“ definiert werden sollten. Auch hier konnten vier Patienten ermittelt werden, die oberhalb dieser Grenze lagen; sie lagen mit 89,38%, 143,90%, 150,33% und 250,97% deutlich oberhalb des festgesetzten Grenzwertes.

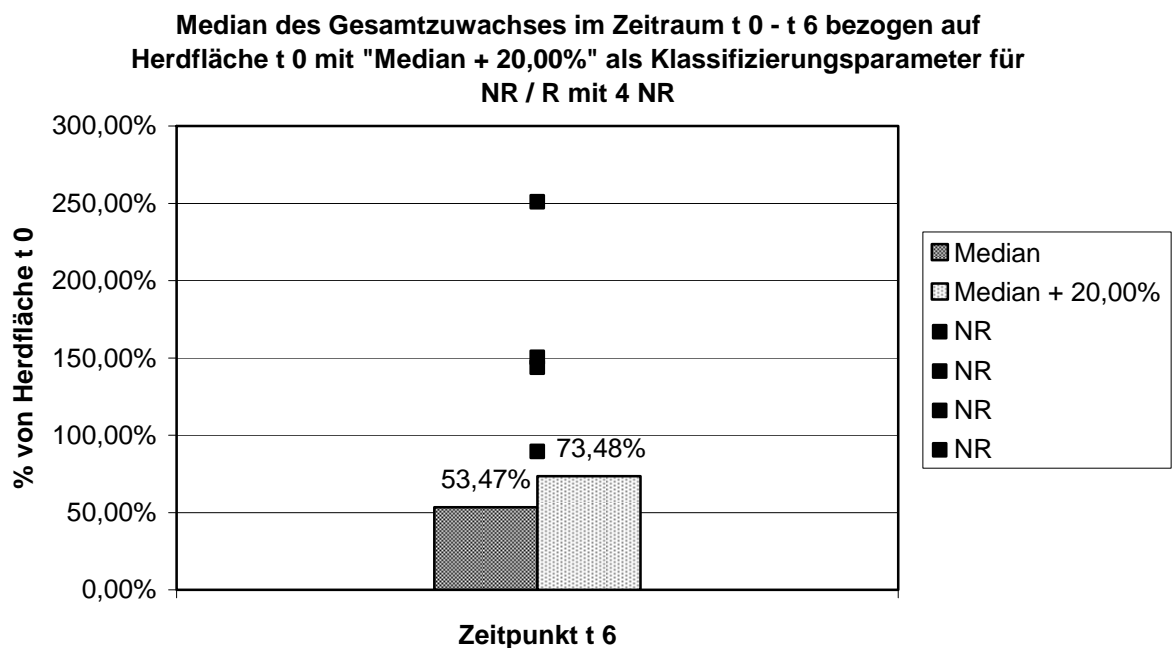


Abb. 4.15 Median des Gesamtzuwachses im Zeitraum t0 bis t6 bezogen auf Herdfläche t0 mit „Median + 20,00%“ als Klassifizierungsparameter für NR/R. Untersuchte Therapiepatienten n= 18.

NR-Werte: 250%, 150%, 143%, 89% bei Grenzwert 73,48%

Unter diesem Aspekt wurde nun auch die Gesamtabnahme der Herdflächen zum Zeitpunkt t6 bezogen auf die Herdfläche t0 untersucht. Auch hier wurde der Median der Gesamtabnahme im Zeitraum t0 bis t6 als Ausgangswert herangezogen und von diesem 20,00% als Klassifizierungsparameter für „Non-Responder“ bzw. „Responder“ abgezogen; Subtraktion, da es das Ziel der Medikation ist, eine möglichst hohe Flächenabnahme zu erreichen. Der Median der Gesamtabnahme bezogen auf die Ausgangsfläche t0 lag zum Zeitpunkt t6 bei 70,44% der Herdfläche t0; wurden nun 20,00% abgezogen, lag die Klassifizierungsgrenze, unterhalb derer die

beobachteten Patienten als „Non-Responder“ galten bei 50,44%. Hier konnten fünf Patienten als „Non-Responder“ ermittelt werden, sie erreichten unter der INF- β -1B-Therapie nur eine Gesamtabnahme bis zum Zeitpunkt t6 von 25,40%, 30,54%, 38,83%, 45,78% und 49,27%.

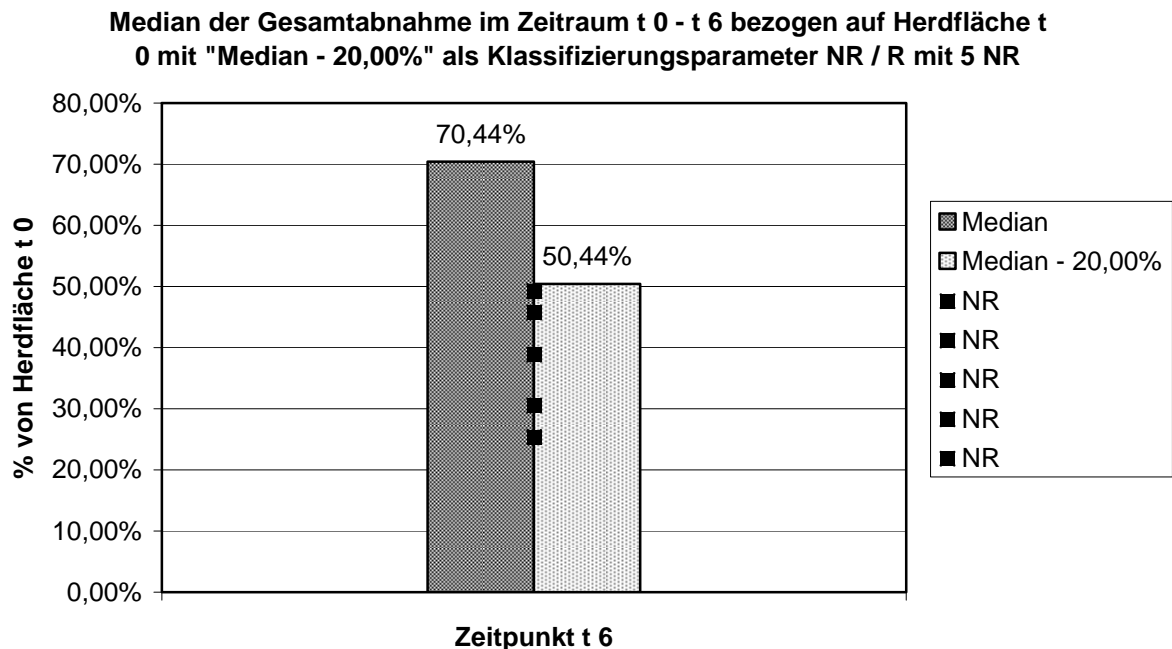


Abb. 4.16 Median der Gesamtabnahme im Zeitraum t0 – t6 bezogen auf Herdfläche t0 mit „Median – 20,00%“ als Klassifizierungsparameter NR/R. Untersuchte Therapiepatienten n= 18. NR-Werte: 25%, 30%, 38%, 45%, 49% bei Grenzwert 50,44%

Als letzter Parameter wurden unter diesem Aspekt die Herdflächen, die neu im Zeitraum t0 bis t6 aufgetreten sind, untersucht. Die Fläche der neuen Herde wurde prozentual auf die Ausgangsfläche bezogen, hierbei zeigte sich, dass im Median 15,76% (bezogen auf die Herdfläche zum Zeitpunkt t0) neue Herdflächen bis zum Zeitpunkt t6 auftraten. Auch hier wurden 20,00% zum Medianwert hinzuaddiert (35,76%) und als Grenzwert zur Klassifikation „Non-Responder“ bzw. „Responder“ herangezogen. Es liegen fünf der untersuchten Patienten zum Teil deutlich oberhalb dieser Grenze: Die neuen Herdflächen erreichen bei diesen Patienten 36,46%; 49,89%; 54,38%; 80,17% und 152,63% im Beobachtungszeitraum. Die folgende Abbildung verdeutlicht die Verteilung der „Non-Responder“ oberhalb des festgesetzten Grenzwertes.

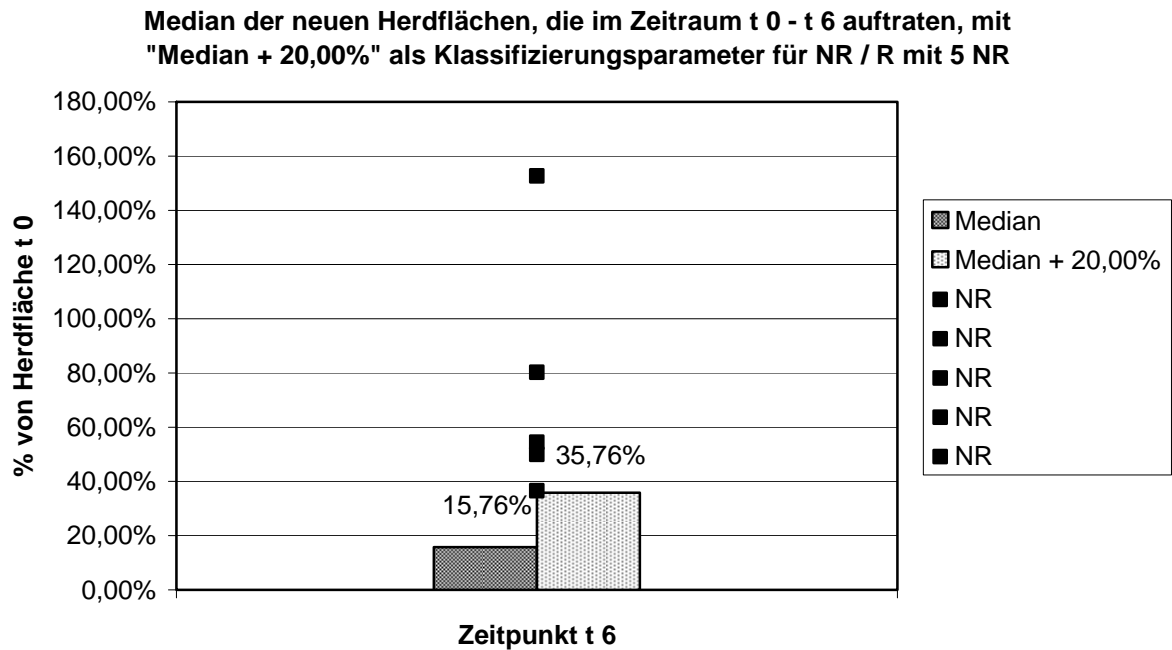


Abb. 4.17 Median der neuen Herdflächen, die im Zeitraum t0 – t6 auftraten, mit „Median + 20,00%“ als Klassifizierungsparameter für NR/R mit 5 NR. Untersuchte Therapiepatienten n= 18.

NR-Werte: 152%, 80%, 54%, 49%, 36% bei Grenzwert 35,76%

Primär erscheint diese Einteilung zur Ermittlung eventueller Therapieversager als ein willkürliches Experiment. In der folgenden Auswertung nach Patientennamen bzw. Identifikationsnummern, fällt jedoch auf, dass in drei von vier untersuchten Sparten die „Non-Responder“ identisch sind. In der Ermittlung der „Non-Responder“ über die Bereiche „Gesamtherdfläche“, „Gesamtzuwachs im Zeitraum t0 – t6“ und „neue aufgetreten Herdflächen im Zeitraum t0 – t6“ sind die Patienten, die nicht adäquat auf die INF- β -1B-Therapie angesprochen haben, identisch. Im Bereich der „Gesamtabnahme im Zeitraum t0 – t6“ sind andere Patienten als „Non-Responder“ zu identifizieren.

Eher probatorisch wurde die Aktivität anhand vordefinierter Aktivitätsparameter zum Zeitpunkt t6 mit den ermittelten „Non-Respondern“ verglichen, hier verteilten sich die Patienten mit Aktivitätszeichen in der MRT aber unabhängig von den definierten „Non-Respondern“, ein Trend war nicht zu erkennen.

Auch der Versuch, einen „klinischen Non-Responder“ anhand des EDSS zum Zeitpunkt t6 zu definieren, und mit den „kernspintomographischen Non-Respondern“ in Zusammenhang zu bringen, blieb erfolglos.

Dazu wurde festgesetzt, dass jeder Patient, dessen EDSS zum Zeitpunkt t6 höher als zum Zeitpunkt t0 liegt, als „klinischer Non-Responder“ definiert werden soll. Auf diesem Wege konnten zwar vier „Non-Responder“ ermittelt werden, aber auch diese verteilten sich völlig unabhängig von den „kernspintomographischen Non-Respondern“.

Die folgende Tabelle führt die Patienten in ihrer Reaktion auf die Therapie und in ihrer Verteilung als „Responder“ und „Non-Responder“ sowohl unter dem MRT-Aspekt als auch unter klinischem (EDSS) und kernspintomographisch aktivem Gesichtspunkt auf.

Patient	Gesamt-herdfläche	Gesamtzuwachs	Gesamtabnahme	Neue Herde	Aktivität zum ZP t6	EDSS zum ZP t6
Th 4	NR	NR	R	NR	Aktiv	R
Th 7	NR	NR	R	NR	Inaktiv	R
Th 15	NR	NR	R	NR	Inaktiv	R
Th 21	NR	NR	R	NR	Inaktiv	
Th 3	R	R	NR	R	Inaktiv	R
Th 5	R	R	NR	R	Inaktiv	NR
Th 10	R	R	NR	R	Inaktiv	R
Th 12	R	R	NR	R	Inaktiv	R
Th 16	R	R	NR	R	Inaktiv	
Th 1	R	R	R	R	Aktiv	NR
Th 11	R	R	R	R	Aktiv	NR
Th 20	R	R	R	R	Aktiv	R
Th 8	R	R	R	R	Inaktiv	NR

Tab. 4.2 Definition von „Non-Respondern“ in der Therapiegruppe anhand verschiedener Parameter (ZP=Zeitpunkt). Bei den Patienten Th16 und Th21 wurde zum Zeitpunkt t6 keine EDSS-Einstufung durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum ist t0 – t6.

An der Tabelle wird deutlich, dass die Therapiepatienten mit der Identifikationsnummer Th4, Th7, Th15 und Th21 in drei von vier Bereichen als „Non-Responder“ identifiziert werden können. Auf Gemeinsamkeiten in der Ausprägung der MRT-Befunde untersucht, lassen sich nur andeutungsweise Übereinstimmungen finden; die Fläche der Herde zum Zeitpunkt t_0 liegt bei den vier NR zwischen $326,58\text{mm}^2$ und $907,84\text{mm}^2$ (Median $602,11\text{mm}^2$; Median der R $1532,8\text{mm}^2$), die Gesamtzunahme der Herdflächen zwischen $291,91\text{mm}^2$ und $1364,76\text{mm}^2$ (Median $1064,11\text{mm}^2$; Median der R $750,13\text{mm}^2$), die Gesamtabnahme der Herdflächen zwischen $26,97\text{mm}^2$ und $2098,35\text{mm}^2$ (Median $913,92\text{mm}^2$; Median der R $1028,41\text{mm}^2$) und die Fläche der neuen Herde im Zeitraum t_0 bis t_6 zwischen $119,06\text{mm}^2$ und $669,41\text{mm}^2$ (Median $508,22\text{mm}^2$; Median der R $143,19\text{mm}^2$). Vergleicht man hier den Median der NR mit dem Median der R fällt am ehesten ein relativ niedriger Ausgangswert der Herdflächen zum Zeitpunkt t_0 bei den NR auf; die Gesamtzunahme und die hohen Flächenwerte der neuen Herde im Vergleich zu den R erklärt sich, da somit ja eine Eingruppierung in die Non-Responder-Klasse erfolgt. Eine Aussage kann bei der geringen Patientenzahl jedoch nicht getroffen werden.

Von den vier oben erwähnten Non-Respondern zeigte ein Patient zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung Aktivität in der MRT, zwei Patienten eine einmalige Aktivität in der MRT und ein Patient zu drei von vier Untersuchungszeitpunkten Aktivität in der MRT-Untersuchung, auch hier ist keine Aussage über ein Zusammenhang der radiologischen Krankheitsaktivität und der Definition „Non-Responder“ zu machen, da sich keine Unterschiede zum Aktivitätsverhalten der Responder feststellen lassen.

5. Diskussion

Die vorgestellte Studie wurde durchgeführt, um den Einfluss einer medikamentösen Injektionstherapie mit Interferon- β -1b auf Veränderungen in der kernspintomographischen Darstellung von Demyelinisierungsherden bei Multipler Sklerose zu untersuchen. Es sollten Aussagen getroffen werden über den Status der Aktivität der Erkrankung, die therapeutische Wirkung des Medikaments auf die Herdflächen und ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Erkrankung in der Magnetresonanztomographie und der klinischen Symptomatik hergestellt werden. Desweiteren untersuchten wir, ob durch die MRT frühzeitig beurteilt werden kann, ob ein Patient auf die Interferon- β -1b-Therapie mit der erwünschten Verbesserung der pathologischen MRT-Befunde reagiert, also als „Therapie-Responder“ bezeichnet werden kann, oder ob die Medikation keine Besserung der kernspintomographischen Situation herbeiführt, der Patient also als „Non-Responder“ definiert werden sollte. So wurde auch dezidiert die Flächenabnahme jedes einzelnen Herdes dokumentiert. Abschließend soll versucht werden, die Rolle der MRT in der Diagnose und besonders in der Verlaufsbeurteilung und Prognose der Krankheit zu definieren und eine Aussage zu treffen, in welchen Zeitabständen eine MRT-Untersuchung indiziert erscheint.

Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass das Konzept der Arbeit 1998 entstanden ist und sich verschiedene Gesichtspunkte in der weiteren Forschung über die Erkrankung „Multiple Sklerose“ neu ergeben. Die hier angeführte Diskrepanz zwischen Ausprägung der Erkrankung in der cerebralen Kernspintomographie und der klinischen Ausprägung („clinical paradoxon“) verliert vor diesem Hintergrund an Gewichtung, da jetzt festgestellt werden kann, dass die spinale und corticale Manifestation der Erkrankung als Subgruppen der Multiplen Sklerose eine wesentliche Rolle spielen. Diese wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt, da die technischen Möglichkeiten des konventionellen Tomographen (1,5 Tesla) in Studien keine signifikante Vermessung und keine befriedigende Beurteilung des Herdflächenverlaufes (Herdflächenzunahme oder –abnahme) kleiner, klinisch jedoch relevanter, spinaler und corticaler Läsionen zuließen und nur offensichtliche Läsionen zu beurteilen waren⁹⁷. Die Entwicklung der MR-Technik nach Konzeptstellung dieser Studie ermöglicht nun die Beurteilung geringer spinaler Herde und auch funktioneller Veränderungen im Rahmen des Entzündungsprozesses oder auch einer eventuellen Remyelinisierung; zukünftige Untersuchungen mittels konventioneller und unkonven-

tioneller MR-Techniken werden die Schädigung des Rückenmarkes weiter aufschlüsseln können und zu einer besseren Korrelation zwischen bildgebender und klinischer Krankheitsausprägung führen^{98, 99}. Weiterhin findet nun auch im klinischen Alltag eine zunehmende Etablierung der funktionellen MRT, auch mit höherem Magnetfeld (3,0 Tesla) statt, so dass ein größeres Verständnis des Pathomechanismus und der Schädigung des ZNS zu erwarten ist¹⁰⁰. Mit der neuen MRT-Technologie kann das Ausmaß der Gewebsschädigung und der Reparationsprozeß des ZNS, auch unter entsprechender Therapie mit Interferon- β -1b, verstanden werden und sowohl eine Erklärung für die Limitierung der klinischen Krankheitsmanifestation gefunden werden als auch die Therapieeffizienz beurteilt werden¹⁰¹. So konnte auch dokumentiert werden, dass die Aufgaben einer durch Multiple Sklerose geschädigter Hirnregion durch andere zentralnervöse Strukturen übernommen werden können und somit die klinische Manifestation beeinflusst wird¹⁰².

Desweiteren muss auch erwähnt werden, dass zum Zeitpunkt der Konzeptstellung dieser Studie die Subgruppen der spinalen und corticalen Multiplen Sklerose noch weitestgehend unbekannt waren und daher nicht berücksichtigt wurden, die alleinige Bewertung der cerebralen Manifestation nach heutigem Wissen jedoch zur Beurteilung der klinischen Defizite nicht ausreichend ist. Die Ergebnisse, die wir in unserer Untersuchung erhielten müssen unter diesem Gesichtspunkt relativiert werden und können daher nur für die „klassische Form“ der Multiplen Sklerose (cerebrale Manifestation) Aussagekraft haben.

5.1 Bewertung der Methodik

5.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Längsschnittstudie, die den Einfluss der Interferon- β -1b-Therapie auf die Multiple-Sklerose-Erkrankung und die verschiedenen Verläufe des Krankheitsbildes untersucht.

Bei den Patienten wurde in allen Fällen sicher eine Multiple Sklerose anhand klinischer und laborchemischer Parameter diagnostiziert. Alle Patienten sind integriert in einen großen Studienkomplex, in welchem weitere Beobachtungen sowohl in klinischer als auch in pathophysiologischer Hinsicht gemacht wurden.

In der Therapiegruppe waren zum Zeitpunkt t0 28 Patienten (10 Männer, 18 Frauen), der Median der Herdflächen lag bei $1532,81\text{mm}^2$, der EDSS im Mittel bei 1,9. Zum Zeitpunkt t6 waren noch 18 Patienten im Untersuchungskollektiv.

In der Kontrollgruppe waren zum Zeitpunkt t0 ebenfalls 28 Patienten (3 Männer, 25 Frauen), der Median der H lag bei $890,04\text{mm}^2$, der EDSS im Mittel bei 1,6. Zum Zeitpunkt t6 waren noch 10 Patienten im Untersuchungskollektiv. Aus ethischen Gründen war den Patienten der Zugang zur jeweiligen Gruppe freigestellt, sicherlich rührt daher der geringgradig erhöhte klinische Status (EDSS 1,9 zu 1,6) und der erhöhte radiologische Status der Erkrankung in der Therapiegruppe ($1532,81\text{mm}^2$ zu $890,04\text{mm}^2$) zum Ausgangszeitpunkt. Weiterhin muss erwähnt werden, dass die Krankheitsdauer vor Beginn der Beobachtung bei den Patientengruppen unterschiedlich war. Im Median hatte die Therapiegruppe vor Therapiebeginn eine Krankheitsdauer von 64,8 Monaten, die Kontrollgruppe von 31,2 Monaten zu verzeichnen. Die unterschiedlichen Ausgangswerte der beiden Gruppen ermöglichen nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit, inwiefern diese drei Parameter Einfluss auf die Beobachtung haben, ist nicht sicher abzugrenzen. Da in den beiden Patientengruppen jedoch die relative Veränderung zu den jeweils vorherigen Untersuchungsergebnissen in die Auswertung einbezogen wurde, ist jedoch trotz unterschiedlicher Ausgangswerte eine Vergleichbarkeit gegeben. Im folgenden wird festgestellt werden, dass die Schubrate (bei beiden Gruppen vor Beobachtung im Median 0,9 Schübe pro Monat) und die Zunahme der Herdflächen (bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt t0) in der MRT ein wesentliches Beurteilungskriterium des Therapieerfolges sind, daher ist für diese Parameter eine serielle Vergleichbarkeit durchaus gegeben.

Problematisch ist sicherlich die compliance der Patienten in Bezug auf die kernspintomographischen Untersuchungen zu sehen; besonders in der Kontrollgruppe, die ohne Interferon-Therapie war, nimmt gegen Ende des Beobachtungszeitraumes die Patientenzahl ab, so dass der anfängliche Endpunkt der Studie zum Zeitpunkt t8 (nach 2 Jahren) auf den Zeitpunkt t6 (nach 1,5 Jahren) vorgezogen werden musste. Ebenso muss auch hier der Einfluss einer Corticoidtherapie berücksichtigt werden, da Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen akuten Schub der Erkrankung erleiden aus ethischen Gründen die Gabe von Steroiden als Mittel der Wahl nicht verweigert werden darf.

5.1.2 Bewertung manuelle und computergestützte Herderfassung

Es wurde in der Einleitung schon angedeutet, dass eine Auswertung der kernspintomographischen Befunde im Wesentlichen über zwei Methoden erfolgen kann; die manuelle, die in dieser Studie angewandt wurde und die computerunterstützte Methode, die weiter modifiziert werden kann. Die computergestützte Methode erreicht eine höhere Objektivität und Reproduzierbarkeit als die manuelle Methode, ist jedoch nur in multizentrischen Studien mit einer Vielzahl von Probanden sinnvoll anwendbar. Durch die Bearbeitung und Auswertung der MRT-Befunde durch verschiedene Auswerter ist die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Ergebnisse gefährdet, daher wurden in unserer Studie die Bilder konsequent von einem Beobachter bewertet. Eine Kontrolle fand durch einen erfahrenen Radiologen statt.

Stichprobenartig wurden MRT-Bilder von einem anderen Beobachter ausgewertet und es zeigte sich eine interindividuelle Variabilität (6,71%) und eine intraindividuelle Variabilität (4,62%), die sicher nicht grob von der computerunterstützten Methode abweicht, dort wurden in verschiedenen Studien zwischen 6,00% und 6,60% interindividuelle Abweichung zum Erstuntersucher ermittelt^{57,69}.

Die Auswertungsmethodik der MRT-Befunde wurde in vielen Studien untersucht und bewertet, hinsichtlich der Sensitivität zeigen sich dabei deutliche Unterschiede. Es wurde sogar die These aufgestellt, dass die Beurteilung der Therapieeffekte durch eine manuelle Auswertung besser ist, da das Auge eine höhere Sensitivität für den Nachweis von Veränderungen und somit auch Behandlungserfolgen hat, als eine rein auf den Computer basierende Auswertung⁵⁵, dies gilt besonders für Herde, die periventrikulär angeordnet sind, da hier die Differenzierung zwischen Herd und Ventrikel erschwert ist.

5.2 Bewertung der β -INF-1b-Therapie

5.2.1 Bezogen auf die Aktivität der Herde in der MRT

Wir konnten zeigen, dass unter β -INF-1b-Therapie ein Rückgang der Krankheitsaktivität von 61% zum Zeitpunkt t0 (11 aktive MRT-Befunde, 7 inaktive MRT-Befunde in der Therapiegruppe) auf 22% zum Zeitpunkt t6 (4 aktive, 14 inaktive MRT-Befunde) zu verzeichnen war. Ohne Injektionstherapie war nur ein Aktivitätsverlust von 30% zum Zeitpunkt t0 (3 aktive, 7 inaktive MRT-Befunde in der Kontrollgruppe) auf 20%

zum Zeitpunkt t6 (2 aktive, 8 inaktive MRT-Befunde) zu ermitteln. Diese Ergebnisse waren in der statistischen Analyse nicht signifikant, sie können also nur als Trend interpretiert werden.

Ähnliche Untersuchungen wurden schon in großen, multizentrischen Studien gemacht; Paty, Li et al. konnten in der Studie der University of British Columbia einen Rückgang von 83% der Krankheitsaktivität in der MRT in der Therapiegruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe verzeichnen⁵⁷. Eine europäische Untersuchung stellte einen Rückgang der Aktivität unter einer Injektionstherapie von 50% in einem halben Jahr fest⁸².

In diesen Studien wurden jedoch andere Parameter zur Aktivitätsbeurteilung hinzugezogen; so wurden in der erstgenannten Studie unter anderem auch MRT-Befunde als „aktiv“ bewertet, wenn neue Herde, und größer gewordene Herde in einem bestimmten Zeitraum zu verzeichnen waren, die MRT-Untersuchungen wurden in einem wesentlich engerem Zeitraum durchgeführt, so wurden bei Paty et al. die Untersuchungen alle 6 Wochen, bei Miller et al. sogar monatlich durchgeführt. Die multizentrische Studie hatte deutlich mehr Patienten zur Untersuchung evaluiert, in der ersten Studie 881, in der zweiten Studie 150 Probanden.

Wir konnten also in unserer Studie einen die vorherigen Studien bestätigenden Trend verzeichnen, um eine signifikante Besserung des Aktivitätsstatus unter der β -INF-1b-Therapie zu beweisen, ist eine größere Patientenzahl und ein serielle MRT-Untersuchung in engem Zeitraum notwendig. Eine Erweiterung der Definition „aktiver MRT-Befund“ ist durchaus angebracht, das Auftreten von neuen Herden in einem bestimmten Zeitraum, auch ohne Kontrastmittelanreicherung, ist in weiteren Studien ein wichtiger Parameter zur Aktivitätskontrolle. Um neue Herde als Aktivitätsparameter heranzuziehen, müssen die MRT-Untersuchungen jedoch im 4-6-wöchigen Rhythmus durchgeführt werden, da ein neu aufgetretener Herd innerhalb der Zeitspanne von 4-6 Wochen noch als Aktivitätsparameter anzusehen ist⁵⁷, nach 6 Wochen ist von einer stattgefundenen Aktivität, jedoch nicht von einer noch floriden Aktivität auszugehen.

Die Auswertung der kontrastmittelanreichernden Herde kann in unserer Untersuchung also nur wenig berücksichtigt werden, da zur Beurteilung dieses Parameters ein wesentlich größeres Patientenkollektiv notwendig ist. Ebenso wird der Parameter der „Anzahl der neuen Herde“ nur am Rande bearbeitet, da, wie oben erwähnt, ein

Zeitabstand von 4-6 Wochen zwischen den MRT-Befunden nicht überschritten werden sollte, unsere Untersuchungen aber nur in sechsmonatigen Abständen erfolgten.

5.2.2 Bezogen auf die Gesamtfläche der Herde in der MRT

In unserer Studie konnten wir feststellen, dass in der Therapiegruppe die Herdfläche im Beobachtungszeitraum t0 bis t6 sowohl absolut als auch in Relation zum Ausgangsflächenwert t0 abnimmt. Besonders deutlich wird dies in einer Graphik, die zeigt, dass im Beobachtungsverlauf die Herdflächen prozentual unter dem Ausgangswert von 100% (= t0) liegen, auch hier jedoch zunächst, ohne statistische Signifikanz, als Trend. In der Nicht-Therapiegruppe bewegt sich die Herdfläche konstant über der 100%-Marke des Ausgangswertes t0.

Höchst signifikante Ergebnisse konnten wir dann in der Differenzbildung zwischen den Einzelzeitwerten t2, t4 und t6 und dem Ausgangswert t0 nachweisen, die Therapiegruppe mit deutlich niedrigeren Flächenwerten, die Nicht-Therapiegruppe mit höherer Gesamtfläche als dem Referenzwert t0. In einer vergleichenden Graphik, die die Herdflächen zu einem fixen Zeitpunkt (t2, t4 und t6) in der Therapiegruppe und in der Nicht-Therapiegruppe bezogen auf den Gesamtflächenwert t0 darstellt, konnten für alle Zeitpunkte höchst signifikante bzw. signifikante Werte ermittelt werden (s. Abb. 4.3).

In der bereits oben erwähnten Studie von Paty, et al. wurden ebenfalls die absolute und die relative Veränderung der Herdflächen im Beobachtungszeitraum untersucht. Die MRT-Untersuchungen wurden in Jahresrhythmus durchgeführt, in unserer Studie im Halbjahresrhythmus. Auch in der Multizentrischen Studie wurde nachgewiesen, dass die Abweichung vom Ausgangswert bei der Placebogruppe, entsprechend unserer Nicht-Therapiegruppe, durchweg im positiven Bereich, also in einer Flächenzunahme, lag, in der Therapiegruppe (es wird hier nur die Gruppe mit 8 MIU Interferon- β -1b berücksichtigt) eine konstant negative Abweichung im Sinne einer Abnahme der Herdfläche zu verzeichnen war. Das Vorgehen war in beiden Studien ähnlich, es wurden sowohl die absoluten Werte eruiert als auch die relativen Werte auf den Ausgangswert t0 bezogen⁵⁷.

In der Studie der University of British Columbia wurden alle Ergebnisse, die unter diesem Aspekt erzielt wurden, statistisch signifikant untermauert. Wir konnten nur zu einigen Zeitpunkten eine Signifikanz erreichen, in der Therapiegruppe bei Untersuchung der absoluten Flächenwerte in den Zeiträumen t0-t2 und t0-t6, in der Nicht-Therapiegruppe in den Zeiträumen t0-t4, t0-t6, t4-t6. In der Differenzbildung der Gesamtflächen zu der Ausgangsfläche konnten wir ebenfalls zu allen Zeitpunkten höchst signifikante Ergebnisse erzielen.

Eine Begründung für die stellenweise fehlende Signifikanz in unserer Studie im Vergleich zu Paty et al., ist sicherlich in der Anzahl der untersuchten Probanden zu suchen. Die Anzahl der Patienten der Multizentrischen Studie lag durchschnittlich bei 100, die Patientenzahl unserer Studie bei durchschnittlich 20, wobei in der Nicht-Therapiegruppe die Patientenzahl im Verlauf noch stärker abnahm.

Eine solche Patientenzahl, wie sie in der amerikanischen Studie erreicht wird, ist nur im Verbund mit mehreren Zentren realisierbar.

Auch in anderen Studien konnte unter β -INF-1b-Medikation ein signifikanter Rückgang der festzustellenden Läsionen oder Herdflächen nachgewiesen werden¹⁰³. In der BENEFIT-Studie konnte die Therapieeffizienz von Interferon-beta-1-b in ähnlicher Form anhand des Rückganges von MRT-Parametern im Gehirn dargestellt werden¹⁰⁴, auch hier war eine Korrelation zur klinischen Erscheinung der Krankheit nicht zu verifizieren¹⁰⁵.

Anhand der Ergebnisse unserer Studie und im Vergleich mit vorausgegangenen Studien kann also deutlich gemacht werden, dass die MRT eine objektive Methode zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Interferon- β -1b ist und das eine sinnvolle Ergänzung zur klinischen Verlaufskontrolle der Multiplen Sklerose erreicht werden kann. Eine teilweise signifikante Reduktion der erkrankten Areale des ZNS durch die Interferon-Therapie ist nachweisbar; da eine Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke durch Interferon- β -1b erfolgt¹⁰⁶. Der Rückgang des perifokalen Ödems ist die Folge, ein neurotroper Wirkmechanismus von INF- β -1b kann daraus aber nicht gefolgert werden, über die eigentliche Herdläsion – insbesondere in funktioneller Hinsicht - kann keine sichere Aussage getroffen werden. Weitere Parameter in der konventionellen und der neuen MR-Technologie werden jedoch noch exaktere Aussagen über die pathophysiologischen Abläufe und Reparationsvorgänge unter medikamentöser Therapie ermöglichen als es nur die Herdflächenabnahme einzelner Herde oder die Gesamtflächenabnahme erlauben¹⁰⁷.

Inwiefern eine Aussage über den zukünftigen Verlauf der Erkrankung getroffen werden kann, soll in einem später folgenden Abschnitt untersucht werden.

5.2.3 Bezogen auf den Gesamtzuwachs / die Gesamtabnahme der Herde und das Auftreten neuer Herde in der MRT

Die Dynamik der Erkrankung kann in Form des Herdflächenzuwachses oder der Herdflächenabnahme in der MRT untersucht und objektiviert werden. Ein Gesamtzuwachs der Herdflächen im Beobachtungszeitraum wurde für beide Patientengruppen untersucht und in Relation zum vorhergehenden Flächenwert bzw. zum Ausgangsflächenwert t_0 gesetzt. Unter Interferon-Therapie war die Flächenzunahme signifikant geringer als ohne Injektionstherapie; dies galt in Bezug auf den vorhergehenden Flächenwert und in Bezug auf den Ausgangsflächenwert.

Eine Studie, die dezidiert eine Aufschlüsselung der Flächenveränderungen in eine Gesamtabnahme und einen Gesamtzuwachs vornimmt, liegt uns nicht vor, so dass keine Vergleichsmöglichkeit zu vorhergehenden Untersuchungen bestand. Lediglich die amerikanische Studie der British University of Columbia hat eine Untersuchung der neu aufgetretenen Herde durchgeführt, die zu dem Ergebnis kam, dass die Anzahl der neu aufgetretenen Läsionen pro Jahr in der Placebo-Gruppe um das vierfache höher lagen als in der Therapiegruppe mit 8 MIU Interferon- β -1b.

Eine Aufteilung der Flächendynamik in eine Zunahme und Abnahme der Fläche, kann jedoch nach unseren Studienergebnissen keine signifikante Aussage über eine Remyelinisierungskapazität des Gehirnes versuchen, da, wie bereits erwähnt, das perifokale Ödem abnimmt, eine Remyelinisierung unter INF- β -1b jedoch nicht bewiesen werden kann.

Die Remyelinisierungskapazität des Gehirns konnte 2002 experimentell in einer indischen Studie an Rattenhirnen nachgewiesen werden. Unter Kontrolle durch Protonen-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass das experimentell demyelinisierte ZNS bei Ratten zur Remyelinisierung fähig war, diese Ergebnisse wurden auch laborchemisch untermauert¹⁰⁸; inwieweit die konventionelle MRT eine Remyelinisierung, besonders in funktioneller Hinsicht, beurteilen kann wird im nachfolgenden noch zu klären sein, da in der konventionellen MRT die Unterscheidung zwischen „funktionell-remyelinisiertem“ und nur „radiologisch-erscheinenden-remyelinisiertem“ Gewebe nur sehr eingeschränkt möglich ist. Eine sichere Differen-

zierung zwischen einem Herddefekt und einem Residualödem nach Herdaktivität ist – wie vorher beschrieben - nicht immer möglich.

Wie bereits im vorangehenden Kapitel dargestellt, ist die Zunahme der Gesamtfläche bei der Interferon-therapierten Gruppe deutlich geringer als in der nicht-therapierten Patientengruppe. Dieser Effekt bestätigt die bereits im Vorhergehenden aufgestellte These, dass es unter der Medikation zu einer Reduktion der Krankheitsprogression kommt, das heißt, die Demyelinisierung kann wenn nicht aufgehalten, so doch in der Geschwindigkeit ihrer Ausbreitung gehemmt werden. Die Gesamtabnahme, die unter Interferon-Therapie erzielt wird, liegt signifikant über der Gesamtabnahme der Herdfläche ohne Injektionstherapie, wobei hier sowohl die Gesamtabnahme der erkrankten Areale in Summation als auch die Abnahme jedes einzelnen Herdes signifikant über der Abnahme der Herde in der nicht-therapierten Gruppe liegt. Bei einer Abnahme der Herdflächen kann als eine Möglichkeit geschädigter Hirnareale, in diesem Zusammenhang demyelinisierter Areale, angenommen werden, verlorene Myelinscheiden zu regenerieren oder sie neu aufzubauen; es sind Areale, die in der konventionellen MRT-Untersuchung nicht mehr von gesunden Arealen zu unterscheiden sind, eine funktionelle restitutio ad integrum ist natürlich in der rein bildlichen Diagnostik, wie sie in dieser Studie durch die konventionelle Kernspintomographie untersucht wurde, nicht zu beurteilen und muss unter Berücksichtigung einer Verbesserung der klinischen Situation erfolgen. Aufgrund dieser Ergebnisse, die dezidiert die Abnahme der Läsionsfläche der einzelnen Herde unter Interferon-Therapie in der Kernspintomographie zeigen, ist zu untersuchen, ob eine Remyelinisierung der betroffenen Regionen angenommen und inwiefern ein neurotroper Ansatz Interferon- β -1b in einem Reparatursprozeß zugeschrieben werden kann, dieser Effekt der Interferon-Therapie ist bisher nicht geklärt¹⁰⁹; eine Behandlung, welche eine Neuroprotektion oder eine Steigerung des Reparatursprozesses bewirkt ist bisher nicht etabliert und muss in weiteren Studien untersucht werden¹¹⁰.

Die unkonventionellen MRT-Techniken, die sich seit der Konzepterstellung dieser Studie 1998 in der Forschung und Klinik etablieren, ermöglichen eine genauere und funktionelle Untersuchung der in der konventionellen MRT remyelinisiert erscheinenden Hirnregion. Hiermit ist es möglich, eine auch eine funktionelle Remyelinisierung, wie sie durch unsere Studie angenommen wird, wissenschaftlich zu untermauern^{101,111}.

5.3 Bewertung der Korrelation zwischen der MRT und der Klinik

Wir untersuchten im Kapitel 4.2 die Korrelation zwischen MRT-Befunden und der klinischen Symptomatik (hier entsprechend dem EDSS) der Multiplen Sklerose. Die im ersten Teil des Kapitels dargestellten Ergebnisse bezüglich des Korrelationskoeffizienten nach Spearman erbrachten zwar teilweise signifikante Ergebnisse, eine Aussage über eine Korrelation der beiden Parameter ließ sich jedoch nicht treffen. Auch in anderen Studien war die Korrelation zwischen klinischer Behinderung und dem Ausmaß der Veränderung in der Kernspintomographie nicht gut¹¹²¹¹³. Eine Studie konnte zwar eine signifikante Korrelation zwischen dem EDSS und MR-Veränderungen nachweisen, allerdings mit wesentlich größerem Patientenkollektel als in unserer Untersuchung (327 Patienten)⁵².

Eine 1999 durchgeführte Studie von Miki, Grossmann, Udupa et al. über die Korrelation zwischen MRT-Befunden und klinischer Symptomatik konnte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen EDSS und Herdflächen in der T2-Wichtung bzw. zwischen Veränderungen des EDSS und Veränderungen der Herdflächen in der T2-Wichtung darstellen. Zur Begründung stellen auch hier die Untersucher die These auf, dass sowohl der EDSS nicht ausreichend differenziert sei, da er überwiegend die motorischen Defizite berücksichtigt, sensorische Ausfälle eine eher untergeordnete Rolle in der Score-Einteilung spielen als auch in der EDSS-Beurteilung eine hohe interobserver-Variabilität als Fehlerquelle vorliegt. Auch die unbefriedigende Beurteilung der histopathologischen Vorgänge in kernspintomographisch (konventionelles MRT) normal erscheinendem Gewebe und die Lokalisation zahlreicher Herde in klinisch „stummen“ Regionen wird als Grund für mangelnde Korrelation angeführt¹¹⁴. Diese Thesen unterstützen die Ergebnisse, die wir in unserer Untersuchung gewinnen konnten. An dieser Stelle muss jedoch auch erwähnt werden, dass zur Beurteilung der Korrelation des EDSS mit der klinischen Symptomatik die Erhebung der spinalen und auch corticalen Läsionen, welche in unserer Studie nicht berücksichtigt wurden, sehr wichtig ist.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurden direkte Vergleiche zwischen den MRT-Flächenbefunden und den beiden klinischen Untersuchungsgrößen „Schub“ und „EDSS“ durchgeführt.

Im direkten Vergleich der Therapiegruppe „Schub“-Herdfflächen konnten festgestellt werden, dass bei 9 Pat. eine Zunahme der Flächen bei aufgetretenem Schub im Beobachtungszeitraum zu verzeichnen waren. 1 Pat. hatte eine Zunahme der Flächen ohne Schubsymptome, 10 Pat. hatten eine Abnahme der Herdfflächen trotz stattgefundenem Schub und bei 6 Pat. war weder ein Schub noch eine Befund-Zunahme in der MRT festgestellt worden. Bei nur einem Patienten wäre ohne MRT-Darstellung eine Progression der Erkrankung nicht festgestellt worden. Eine Aussage zur Notwendigkeit der MRT-Untersuchung zur exakteren Progressionsdiagnostik lässt sich an dieser Stelle also nicht treffen, eine längerfristige Beobachtung mit kurzfristigen MRT-Untersuchungen (beispielsweise alle 6 Wochen) über mehrere Jahre mit größerem Patientenkontingent ist sicherlich dafür notwendig.

In der Untersuchung EDSS-Herdfflächen waren die Ergebnisse eher eindeutig. 2 Pat. hatten eine Zunahme des EDSS bei gleichzeitiger Herdfflächenzunahme, 6 Pat. hatten eine Zunahme des EDSS bei Abnahme der Krankheitslast in der MRT, 9 Pat. waren im EDSS heruntergestuft oder unverändert und hatten zeitgleich eine Befundabnahme in der MRT. Bei 8 Pat. allerdings war eine Zunahme der Flächenwerte in der MRT festgestellt worden, in der EDSS-Einstufung war jedoch eine Abnahme bzw. keine Veränderung der Behinderung des Pat. zu verzeichnen. In diesem Fall wäre ohne die MRT-Untersuchung nur anhand der klinischen Symptomatik eine Progression der Erkrankung nicht festgestellt worden.

Ähnlich waren die Ergebnisse bei den Kontroll-Patienten. 14 Pat. hatten eine Zunahme der Herdfflächen bei stattgefundenem Schub, 3 Pat. hatten eine Herdfflächenzunahme ohne stattgefundenem Schub, auch hier wäre eine Progression ausschließlich anhand der klinischen Symptomatik übersehen worden. 4 Pat. hatten eine Abnahme der Herdbefunde trotz Schub und 4 Pat. hatten eine Abnahme der Flächen bei ausgebliebenem Schub.

In der EDSS-Untersuchung waren auch hier die Ergebnisse deutlicher. Es waren bei 5 Pat. eine Zunahme in der MRT und eine entsprechende Zunahme des EDSS zu verzeichnen, 8 Pat. hatten eine Verbesserung in der MRT-Befundung und eine Abnahme (bzw. keine Veränderung in der EDSS-Bewertung), bei keinem Pat. war eine Abnahme der MRT-Werte bei Zunahme der EDSS-Werte festgestellt worden. Jedoch bei 11 Pat. wurde eine Zunahme in der MRT-Flächenbefundung festgestellt, obwohl der EDSS hier unverändert blieb oder sogar abnahm.

Wir konnten also in der Kontroll- und Therapiegruppe zeigen, dass der EDSS zur alleinigen Einstufung der Progression ohne MRT-Untersuchung nicht ausreichend ist. Bei 8 Pat. in der Therapiegruppe und bei 11 Pat. in der Kontrollgruppe wurden Zunahmen der Herdflächen verzeichnet, obwohl der EDSS unverändert und niedriger war; das bedeutet, von der rein klinischen Symptomatik erschien der Patient *prima vista* gebessert oder zumindest stagnierend in der Progression, während objektiv die Befunde durch die MRT eine weitere Progression aufzeigten.

Hierbei ist zu bemerken, dass die Einstufung des EDSS stark Untersucher-abhängig ist, also ein subjektiver Parameter. Die interobserver-Variabilität des EDSS ist also eine große Fehlerquelle, die soweit möglich bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss¹¹⁵.

Desweiteren ist, wie bereits erwähnt, die Behinderung des Patienten, wie sie in die Einstufung des EDSS einfließt, von der Lokalisation der Herdbefunde abhängig. Sehr kleine Herde in sensiblen Regionen, wie zum Beispiel im Hirnstamm können natürlich eine stärker ausgeprägte Behinderung bewirken als große Herde periventrikulär. Dies ist sicher eine Erklärung für die nicht zunehmende Behinderung des Pat. bei zunehmenden Herdflächen in der MRT; in Abb. 4.II wurden zwei entsprechende Fälle dargestellt.

Inwieweit eine Konsequenz in der Therapie aus diesen Ergebnissen gezogen werden kann, wird an späterer Stelle zu klären sein.

Die nur unbefriedigende Übereinstimmung zwischen der Schub-Symptomatik und der Herdflächenveränderung lässt sich ansatzweise sicher daraus erklären, dass zum Zeitpunkt des Schubes keine MRT-Untersuchung stattgefunden hat, das heißt der Schub wurde anamnestisch erhoben; Herde, die im akuten Schub aufgetreten waren, können also bis zur der MRT-Untersuchung schon nicht mehr nachweisbar gewesen sein oder bereits bestehende Herde waren aktiv und sind wieder zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung in einen inaktiven Zustand übergegangen. Die Korrelation zwischen Schub und MRT-Befund muss also in einer Studie geklärt werden, die bei einem größeren Patientenkollektiv schubsynchron oder zumindest „schubnahe“ MRT-Erhebungen macht.

Wir haben die Patienten, die sich, wie hier im Vorangehenden erwähnt, in der klinischen und radiologischen Klassifikation different verhielten auf Gemeinsamkeiten untersucht. Dabei konnten keine Besonderheiten festgestellt werden; die MRT-

Befunde der sich klinisch anders als im MRT zu erwarten verhaltenden Patienten waren nicht anders als die MRT-Befunde der klinisch entsprechend dem MRT verhaltenden Patienten (siehe 4.2). Weder zeigten MRT-EDSS-entsprechend verhaltende Patienten hohe oder niedrige Herdflächen-Werte noch auffällige Befunde in der MRT-Auswertung bezüglich der neuen Herde, der größer gewordenen Herde oder der kleiner gewordenen Herde. Zu denselben Ergebnissen kamen wir bei der Auswertung der MRT-EDSS-different verhaltenden Patienten.

Auffallend war hier jedoch, dass in der Therapiegruppe von 8 Patienten, die in der radiologischen Untersuchung krankheitsprogredient waren, in der klinischen Klassifikation durch den EDSS jedoch unverändert oder sogar gebessert waren, 7 Patienten im Beobachtungszeitraum einen Schub erlitten hatten, also in der klinischen Untersuchung zumindest zeitweise progredient waren, dann jedoch auf einen vorbestehenden oder geringeren Behinderungslevel zurückgingen. In der Kontrollgruppe waren von 11 Patienten, die im MRT progredient waren, im EDSS jedoch gebessert oder unverändert, 10 Patienten, die einen Schub erlitten haben. Hier kann, unter Berücksichtigung der oben erwähnten Untersuchungsergebnisse, ebenfalls der Rückschluss gezogen werden, dass der EDSS zur alleinigen Beurteilung des Krankheitsstatus nicht ausreichend ist und insbesondere mit einem stagnierenden oder gar rückläufigen EDSS keine Aussage zu einer eventuellen Krankheitsstagnation getroffen werden kann. Das Hinzuziehen einer kernspintomographischen Untersuchung erscheint in jedem Fall gerechtfertigt und notwendig. In der Koordination der klinischen Befunde, EDSS und Schubfrequenz, und der radiologischen Befunde, ist am ehesten eine fundierte Aussage zum Status und zur Progredienz der Multiplen Sklerose zu treffen.

In mehreren anderen Studien wurde ebenfalls eine Diskrepanz zwischen der MRT-Befundung und der klinischen Ausprägung der Erkrankung festgestellt. Sie wird hier als „clinical-MRI-paradox“ bezeichnet, zurückgeführt auf die geringe Spezifität der MRT und die bereits vorangegangene erwähnte fehlende Beurteilbarkeit des normal erscheinenden Gewebes (im konventionellen MRT). Es kann die histopathologische Veränderung der geschädigten ZNS-Regionen und des perifokalen Gewebes nicht beurteilt werden, was zu einer Unterschätzung des momentanen Status der MS und der Krankheitsprogression führen kann. Durch modifizierte MRT-Methoden soll dieser Mißstand behoben werden^{116,117}.

Zu diesem Kapitel abschließend kann gesagt werden, dass eine alleinige Beurteilung der Krankheitsprogression anhand der klinischen Symptomatik ohne eine objektive Untersuchung, wie die Magnetresonanztomographie sie bietet, nur unvollständig sein kann oder den Ausschluss eines Fortschreitens der Erkrankung nicht sicher gewährleisten kann, eine zusätzliche Diagnostik mit modifizierten MRT-Techniken ist jedoch zur besseren Beurteilung der Krankheitsprogression und Ausprägung im Bezug auf die klinische Symptomatik nach heutigen Maßstäben unerlässlich. Eine Korrelation zwischen der klinischen Ausprägung und der kernspintomographischen Ausprägung der Erkrankung ist aufgrund der erwähnten Probleme nicht zufriedenstellend möglich; große Untersuchungsgruppen, neue MRT-Techniken und ein und derselbe Untersucher zur Erhebung des EDSS sind zumindest notwendig um einen sinnvollen Vergleich zwischen MRT-Befunden und klinischer Ausprägung zu versuchen, auch muss die Lokalisation der Herde, respektive im spinalen und corticalen ZNS, berücksichtigt werden. Wenn neue MRT-Techniken, zum Beispiel die funktionelle MRT oder die Spectroskopie sowohl Auskunft über die Remyelinisierung als auch „Re-funktionalisierung“ des geschädigten Hirngewebes geben können, wird sicher ein deutlicherer Zusammenhang zwischen der klinischen und der neuroradiologischen Ausprägung der Erkrankung festzustellen sein¹¹⁸.

Bis jedoch die modifizierten MRT-Techniken in den klinischen Alltag integriert sind, kann nur, eine gemeinsame Beurteilung des Krankheitsstatus und der Krankheitsprogression anhand der Parameter „Klinische Untersuchung“ und „Radiologische Untersuchung“ in Kombination erfolgen.

5.4 Bewertung der MRT als Parameter zur Verlaufskontrolle der Erkrankung und als Hilfsmittel zur Beurteilung der Therapieeffizienz durch Einteilung der Therapiegruppe in „Non-Responder“ und „Responder“.

Ein wesentliches Untersuchungsziel dieser Studie ist der Versuch, eine Aussage über die Therapieeffizienz zu treffen; und diese Aussage sollte sich nicht nur im akademischen Bereich bewegen, sondern auch einen praxisnahen Bezug haben. Hat die β -Interferon-Therapie bei dem entsprechenden Patienten einen therapeutischen Effekt, also führt sie zu einer Stagnation oder Regression der Erkrankung oder ist die Therapie ohne Nutzen für den Patienten? Diese Frage ist sicher nur in der Kombina-

tion mit mehreren Parametern zu beantworten. Für den Parameter „MRT“ versuchen wir eine Zielrichtung zu finden.

Vier Aspekte wurden in der Kernspintomographie untersucht: die Herdflächen zum Zeitpunkt t6, der Gesamtzuwachs und die Gesamtabnahme im Zeitraum t0 bis t6 und die Größe der neuen Herdflächen, die im Zeitraum t0 bis t6 aufgetreten sind.

Die Grenze zwischen „Non-Responder“ und „Responder“ mutet zwar willkürlich an, sie soll jedoch einen Trend erkennen lassen und ist nicht absolut zu verstehen, sondern als Näherungswert.

In der ersten Kategorie, der Auswertung der Gesamtherdflächen, zeigte sich, dass 4 Patienten über der festgesetzten Grenze liegen; die Patienten mit der ID-Nummer Th4, Th7, Th15 und Th21 fallen mit der bei ihnen gemessenen Herdflächengröße zum Zeitpunkt t6 (bezogen auf den Zeitpunkt t0) aus der Gruppe derer, die noch als therapieeffizient behandelt beurteilt werden können. Auch in der Gesamtzunahme der Herdflächen im Zeitraum t0 bis t6 fallen 4 Patienten auf, die über der zu tolerierenden Zunahme der Herdflächen liegen. Es sind auch hier die Patienten mit der ID-Nummer Th4, Th7, Th15 und Th21. Im Bereich des Auftretens neuer Herde im untersuchten Zeitraum ist ebenfalls bei den Patienten Th4, Th7, Th15 und Th21 eine überdurchschnittlich große Fläche an neuen Herden zu verzeichnen.

In der Kategorie der Gesamtabnahme der Herdflächen im beobachteten Zeitraum fallen 5 Patienten durch überdurchschnittlich geringe Herdflächenabnahme auf, es sind jedoch andere (Th3, Th5, Th10, Th12, Th16) als in den zuvor genannten Untersuchungsgruppen. 4 Patienten sind zum Zeitpunkt t6 trotz Interferon-Therapie aktiv (Th4, Th1, Th11, Th20) und 4 Patienten (Th5, Th1, Th11, Th8) haben eine höhere Einstufung in den EDSS als zu Beginn der Beobachtung. Sie bleiben hier unberücksichtigt, da hier weder eine Aussage getroffen noch ein Trend erkannt werden kann.

Es kann also festgestellt werden, dass durch drei von vier Parametern dieselben Patienten als „Non-Responder“ identifiziert werden konnten. In der Kategorie der Gesamtherdflächen, der Gesamtzunahme und dem Auftreten neuer Herde konnte bei den Patienten ID Th4, Th7, Th15 und Th21 eine mangelnde Reaktion auf die β -INF-1b-Therapie ausgemacht werden. Bei diesen Patienten muss im weiteren Krankheitsverlauf neu beurteilt werden, ob eine Umstellung der Medikation eine Therapieeffizienz erreichen kann.

In anderen Studien wurde ebenfalls ein Erfolg bzw. mangelnder Erfolg der β -INF-1b-Therapie anhand der MRT und des klinischen Verlaufes untersucht.

Die IFNB Study Group kam zu dem Schluss, dass die MRT sehr viel sensitiver als die klinische Untersuchung ist, um einen Behandlungseffekt mit β -INF-1b zu verifizieren⁵². Dem schließen wir uns nach der Bewertung der vorangegangenen Ergebnisse sicherlich an, im vorher erläuterten Diskussionsteil zeigte sich, wie eine Progression der Erkrankung nur anhand der klinischen Kontrolle nicht erfasst würde; die MRT ist zum sicheren Beurteilen des Krankheitsverlaufes in entsprechenden Zeitabständen unerlässlich. Inwiefern daraus eine praxisorientierte Notwendigkeit der regelmäßigen MRT-Kontrolle entsteht, muss noch erörtert werden, eine engmaschige MRT-Kontrolle zur Beurteilung der Krankheitsprogression und der Therapieeffizienz hat sich jedoch noch nicht etabliert¹¹⁹.

Ein Behandlungseffekt nur anhand klinischer Ergebnisse, d.h. Schubreduktion, beurteilt, wurde in einer Studie von Oentrich, Friedmann et al. (2001) untersucht. Unter β -INF-1b kam es bei dem untersuchten Klientel (410 Patienten über 24 Monate) im ersten Jahr zu einer Schubreduktion von 45%, im zweiten Jahr von 52%. Die an der Studie teilnehmenden Ärzte beurteilten den Behandlungserfolg anhand der Schubreduktion, auch hier wurde jedoch eine Beurteilung des Therapieerfolges im Gesamtkontext der klinischen Situation gefordert, wobei die MRT-Untersuchung sicherlich mit hinein spielt¹²⁰.

Um eine Therapieeffizienz zu beurteilen, soll an diese Stelle definiert werden, was von einer Interferon-Therapie erwartet wird. Nach Paty, D. et al. muss eine medikamentöse Therapie, die dem Fortschreiten der Erkrankung vorbeugen soll, imstande sein, die Bildung neuer Läsionen zu stoppen oder zumindest zu verlangsamen⁵⁵.

Schließen wir uns dieser Definition an, dann können wir anhand der neu aufgetretenen Herde 4 „Non-Responder“ erkennen, die zusätzlich in zwei weiteren Parametern (Gesamtherdflächen und Gesamtzuwachs) eine mangelnde Therapieeffizienz aufweisen.

Es konnte also festgestellt werden, dass bei 4 Patienten eine fortschreitende Demyelinisierung unter Interferon-Therapie stattfindet, die von einer Wiederherstellung, hier unter dem Aspekt der Herdflächenabnahme untersucht, nicht aufgefangen werden kann. Hier kann also durchaus infrage gestellt werden, ob das Fortführen der Therapie bei diesen „Non-Respondern“ sinnvoll ist oder ob auf ein anderes Therapieschema zurückgegriffen werden sollte. Ohne Frage ist jedoch, dass jede Entscheidung, die Therapie eines MS-Kranken betreffend, nicht allein aufgrund paraklinischer

Parameter getroffen werden kann, sondern immer die klinische Situation des Patienten berücksichtigen sollte.

Vergleichende Studien, die ähnliche MRT-Auswertungen und Beurteilungen zur Therapieeffizienz durchführen, indem sie eine Einteilung in „Non-Responder“ und „Responder“ nur anhand MRT-Ergebnisse vornehmen, liegen uns leider nicht vor, so dass weder eine Untermauerung noch ein Widerlegen unserer These an dieser Stelle möglich war; ein Referenzgrenzwert zur „Non-Responder“- und „Responder“-Abgrenzung lag uns also ebenfalls nicht vor.

Auch in neueren Studien erfolgt primär die Beurteilung der Therapieeffizienz über den klinischen Verlauf, nur teilweise werden morphologische Aspekte der konventionellen MRT (black holes, Atrophie des ZNS, kontrastmittelanreichernde Herde) zur Therapiemodifizierung, überwiegend in fortgeschrittenerem Krankheitsstatus, herangezogen¹²¹.

Bezüglich klinischer Aspekte wurde im Jahr 2003 eine Studie zur Einteilung „Responder“ und „Non-Responder“ von Waubant et.al. durchgeführt⁹⁴. Hier wurde die jährliche Schubrate vor und unter der Interferon-Therapie als Kriterium zur Einteilung „Responder“ und „Non-Responder“ herangezogen. Als „Responder“ wurden Patienten definiert, die eine niedrigere Schubrate unter Therapie aufwiesen, dabei wurden ein Drittel der Patienten als „Non-Responder“ identifiziert. Auf Gemeinsamkeiten hin untersucht stellte sich heraus, dass „Responder“ ältere Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer (disease duration) und höherer Schubrate vor Therapie waren. Zwei dieser Parameter können wir in unserer Studie bestätigen. In unseren Untersuchungen lag bei „Respondern“ im Mittel die Krankheitsdauer bei 119,4 Monaten, bei „Non-Respondern“ im Mittel bei 74,4 Monaten. Unsere beobachteten „Responder“ hatten eine Schubrate vor Therapie von 0,10 Schüben/a, die „Non-Responder“ von 0,07 Schüben/a, bezüglich des Alters konnten wir keine Differenzen erkennen.

Ein Konsens über eine klinische Definition „Responder“ konnte aber auch hier nicht getroffen werden, am ehesten sollte die Schubrate als Definitionsparameter gelten, es wurde jedoch auch abschließend gefordert, eine weiterführende Studie die MRT einschließend zur genaueren Beurteilung der Therapieeffizienz und Definition von „Responder“ und „Non-Responder“ durchzuführen⁹⁴. Mit relativ kleinem Patientenkollektiv ist dies in unserer Studie geschehen und wir konnten zumindest die These,

dass die Schubrate vor Therapie und die Krankheitsdauer Einfluss auf die Therapieeffizienz haben durch die kernspintomographische Untersuchung untermauern.

5.5 Bewertung der MRT als Parameter zur Verlaufskontrolle und Mittel zur Prognose der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose.

Anhand welcher Parameter und in welchen Zeitabständen kann eine Beurteilung sinnvoll sein?

Ein Ziel der Studie war eine versuchsweise Beurteilung der Kernspintomographie als Mittel zur Prognose des Krankheitsverlaufes der Multiplen Sklerose, im Weiteren auch die Beurteilung der individuellen Reaktion eines Patienten auf die Therapie mit Interferon- β -1b. Wir wollten einen Ansatz finden, welche Parameter zur Beantwortung dieser Fragen zu untersuchen sind und in welchen zeitlichen Abständen MRT-Aufnahmen angemessen erscheinen.

Wesentlich ist die Frage nach den Parametern, die als Verlaufsparemeter herangezogen werden sollten.

Dass neue Herden unter INF-Therapie nicht auftreten sollen, wird oben erwähnt und von anderen Studien ebenfalls gefordert. Daraus kann geschlossen werden, dass das Auftreten neuer Herde in folgenden Studien und auch in der praxisorientierten Therapiekontrolle als ein Hauptparameter zur Beurteilung einer Therapieeffizienz herangezogen werden sollte. Neue Herde in der MRT-Befundung verdeutlichen eine Krankheitsaktivität und geben Auskunft über eine zurückliegende Aktivität der Erkrankung im Zeitraum, der zwischen zwei MRT-Untersuchungen lag. Auffallend ist, dass diese Progression bei einem großen Teil der Patienten nur in der neuroradiologischen Untersuchung festgestellt werden konnte, sie in der klinischen Untersuchung, respektive der Auswertung des EDSS-score, nicht krankheitsprogressiv erschienen. Hier soll nochmals aufgegriffen werden, dass, wie vorangehend dargestellt, „Non-Responder“ unter anderem an verstärktem Auftreten neuer Herde definiert wurden.

Ein in vielen Studien herangezogener Parameter der Krankheitsprogression sind Herdläsionen, die sich in den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen durch eine Kontrastmittelanreicherung mit Gadolinium auszeichnen. Die Beurteilung der Krankheitsaktivi-

tät, im pathophysiologischen Korrelat der zumindest vorübergehende regionale Verlust der Blut-Hirn-Schranke und somit ein entzündlicher Prozess, ist damit möglich. Allerdings wird in diesen Untersuchungen bestätigt, dass eine Beurteilung der momentanen Situation der Erkrankung in diesem Falle möglich ist, jedoch keine Aussage zur Progression der Multiplen Sklerose getroffen werden kann¹²². Wie schon erwähnt, sind zur Beurteilung der Gadolinium-anreichernden Herde als Aktivitätsparameter MRT-Untersuchungen im Abstand von 4-6 Wochen notwendig, in unserer Studie als Parameter zur Aktivität oder auch als Parameter zur Aussage über die Progression der Erkrankung daher nicht mit einzubeziehen.

In unserer Studie ist ein wesentlicher Bestandteil der Untersuchung die Veränderung der MS-bedingten Signalanhebung in der MRT, sowohl der die Gesamtfläche der Herde als auch die Zunahme der einzelnen Herde wurden beobachtet. Anhand der Herdflächen und auch anhand des Zuwachses einzelner Herde wurden im vorangehenden Kapitel „Non-Responder“ definiert. Sicherlich ist dies als ein Hauptparameter zur Beurteilung des weiteren Krankheitsverlaufes zur betrachten.

Die Flächenabnahme einzelner Herde erlaubt nur eine eingeschränkte Aussage über einen Krankheitsprogress. Ist eine Tendenz zur Verbesserung der Gesamtsituation der neuroradiologischen Befunde damit zu erheben, so kann über wesentliche funktionelle Verbesserungen oder zu erwartende Verbesserungen des neurologischen Status keine Aussage getroffen werden.

In einer Studie von Amato et al. wurde die Prognose der Multiplen Sklerose in einer prospektiven Untersuchung dargestellt. Als Parameter zur Prognose-Definition wurden primär klinische Gesichtspunkte zugrunde gelegt. Ein hoher EDSS-Wert, eine höhere Anzahl verschiedener neurologischer Systeme, die von Ausfällen betroffen sind und geringe Zeitintervalle zwischen Schüben sprachen für eine schlechtere Prognose. Die kernspintomographische Untersuchung wurde hier ebenfalls als prognostisch wichtiges Mittel angesprochen. Auftreten von Läsionen in der frühen Phase der Multiplen Sklerose sprechen hierbei für eine höhere Wahrscheinlichkeit eines schlechteren Krankheitsverlaufes¹²³.

Es kann hier also angenommen werden, dass eine hohe Aktivität oder eine dauerhafte Aktivität in der MRT oder, wie vorbeschrieben, ein Auftreten von „black holes“ in der T1-Wichtung, eine ungünstige Prognose des Krankheitsverlaufes wahrscheinlich macht. Wesentlich erscheint hier der möglichst frühzeitige Beginn einer suffizienten Therapie, die zur Begünstigung der Prognose beiträgt¹²⁴.

Andere Studien geben an, dass eine Aussage über einen Verlauf der Erkrankung anhand der konventionellen MRT nicht getroffen werden kann, da eine histopathologische Beurteilung des Gewebes und auch eine Beurteilung sehr feiner -funktioneller- Defekte nicht möglich ist^{98,125}. Zur befriedigenden Verlaufsprognose ist die konventionelle MRT also nicht ausreichend, es müssen hier modifizierte Formen, wie bereits im Vorangegangenen erwähnt, Magnetizationstransfer, Protonen-Spektroskopie, funktionelle MRT-Untersuchungen oder eine Diffusions-gewichtete MRT herangezogen werden. Auch über eine bevorstehende klinische Verschlechterung der Erkrankung, respektive das drohende Auftreten eines Krankheitsschubes, kann anhand der MRT zur Zeit noch keine Aussage getroffen werden¹²⁶.

In einer anderen Studie wurde die These aufgestellt, dass eine Relation zwischen MRT-Befunden und dem klinischen Verlauf der Erkrankung, respektive bevorstehende Schübe, getroffen werden kann. Hier wurden über 1 Jahr monatliche MRT-Untersuchungen durchgeführt; untersucht wurden sowohl KM-anreichernde Herde und neue Läsionen mit KM-anreicherung als auch „black holes“ in T1-gewichteten Aufnahmen (in unserer Studie wurden „black holes“ in T1-Wichtung nicht dezidiert berücksichtigt). Es konnten bei keinem der untersuchten Parameter eine Vorhersage über den Krankheitsverlauf oder bevorstehende Krankheitsaktivierung für die nächsten 6 Monate getroffen werden, die These bestätigte sich nicht. Allerdings konnte erneut belegt werden, dass das Fehlen solcher MRT-Parameter („black holes“ und KM-anreichernde Läsionen) einen günstigeren Verlauf der Erkrankung prognostiziert¹²⁷.

Auch diese Studie kommt zu dem Schluss, dass es zur Zeit mit der konventionellen MRT nicht möglich ist, eine sichere Krankheitsprognose zu treffen oder eine akut drohende Verschlechterung der Krankheit im voraus festzustellen. Sicherlich kann ein erfahrener Neurologe und Neuroradiologe anhand des MRT-Befundes in eingeschränkter Form eine Aggressivität der individuellen MS-Form beurteilen; liegen nur wenige Herdläsionen vor und bleiben diese über mehrere MRT-Untersuchungen annähernd konstant in Fläche und Anzahl, ist sicher zunächst davon auszugehen, dass die Krankheit eher moderat fortschreitet. Ebenso ist, wie oben erwähnt das Fehlen der „black holes“ oder von kontrastmittelanreichernden Herden prognostisch günstig. Diese Parameter können jedoch nur zur Annäherung an eine Prognose herangezogen werden, eine zuverlässige Prognose ist nicht möglich.

Es kann im Rahmen unserer Untersuchung also bisher nur ein vager und sicherlich nicht statistisch zu verifizierender Trend über den Verlauf der Multiplen Sklerose gegeben werden. Die individuelle Betrachtung der MRT-Befunde des einzelnen Patienten über den beobachteten Zeitraum erlaubte schon eine Trendangabe über den weiteren Verlauf; so konnte bei einigen Patienten, bei welchen zum Zeitpunkt t_0 , t_2 und t_4 nur geringe Gesamtherdflächen, nur vereinzelt neue Herde und nur selten eine Kontrastmittelanreicherung zu verzeichnen war, auch über den gesamten Beobachtungszeitraum festgestellt werden, dass nur eine schwache Progression des radiologischen Befundes und der klinischen Symptomatik zu erheben war. Als Beispiel können hier zwei Therapiepatienten herangezogen werden (th2, th3) die nur geringe Gesamtherdflächen über den Beobachtungszeitraum aufweisen (th2: $65,65\text{mm}^2$ - $65,62\text{mm}^2$ - $67,16\text{mm}^2$ und th3: $69,46\text{mm}^2$ - $51,56\text{mm}^2$ - $42,49\text{mm}^2$) und auch in der monatlichen Schubfrequenz unter dem Median (0,08) lagen (th2: 0,04; th3: 0,00). Sicherlich ist hier nur eine milde Progression der Erkrankung zu erwarten. Eine valide Aussage ist damit jedoch nicht zutreffen, sollte an diesem Punkt doch auch berücksichtigt werden, dass die Progression auch von anderen, nicht vorhersehbaren Parametern (Schwangerschaft, Infektionskrankheiten oder systemischen Erkrankungen) abhängt und eine Berücksichtigung der spinalen und corticalen Manifestation auch hier wesentlich ist.

In einem versuchten Konsens aus unserer Studie und den hier erwähnten Untersuchungen anderer MS-Studien, kommt man an dieser Stelle zu dem Schluss, dass eine Aussage oder gar eine Vorhersage über eine Krankheitsprogression zur Zeit nur eingeschränkt möglich ist. Die Gesamtherdfläche, die Flächenzunahme und auch die Flächenabnahme, beurteilt über einen kurzen Zeitraum, bieten eine Möglichkeit, die Aggressivität der MS zu beurteilen und damit auch eingeschränkt eine Progression in schwacher oder stärkerer Form vorauszusehen, eine valide Prognose darüber hinaus ist jedoch momentan noch nicht zufriedenstellend möglich.

Den Trend zur schnell fortschreitenden Progression der Multiplen Sklerose konnten wir anhand der Gesamtflächenzunahme, der Zunahme einzelner Herde und dem Auftreten neuer Herde erkennen; hierüber konnten „Non-Responder“ definiert werden und sicherlich ist damit auch eine Aussage über die Aggressivität der Erkrankung zu treffen. Eine Fortführung der Beobachtung dieser „Non-Responder“, gegebenenfalls

auch unter einer anderen Medikation, könnte wesentlich zur weiteren Beurteilung dieser Fragestellung beitragen. Auch in weiteren Studien wird ein Fortschreiten des Krankheitsgeschehens in der MRT als Zeichen einer inadäquaten Therapie beurteilt

119 .

Es bleibt abschließend die Überlegung, in welchen Zeitabständen nun eine MRT-Untersuchung durchzuführen wäre. Zeitabstände von 4-6 Wochen können am ehesten eine prognostische Aussage zulassen, hier kann, wie vorbeschrieben, die Aktivität der Multiplen Sklerose genau definiert werden. Sicherlich ist dies in der neurologischen und neuroradiologischen Praxis nicht umsetzbar und auch den Patienten ist trotz fehlender physiologischer Belastung durch die MRT eine monatliche Kernspintomographie nur in Studien und nicht in der Alltagsbewältigung der Multiplen Sklerose zumutbar. Aus den uns vorliegenden Ergebnissen und der oben erwähnten Problematik ist zur Progressionsanalyse der Erkrankung zunächst eine engmaschige MRT-Überwachung (zum Beispiel in 2-3-monatigen Abständen) und nach der eventuellen Definition eines „Non-Responders“ und der Anpassung der Medikation oder nach dem Erreichen eines Krankheitszustand, der einem „steady state“ nah kommt, könnte eine 6-monatige Kontrolle ausreichend sein. Sicherlich spielt hier die Erfahrung des betreuenden Neurologen eine wesentliche Rolle.

6a. Zusammenfassung

An erster Stelle dieser Studie stand die Darstellung der Wirksamkeit von Interferon- β -1b auf die cerebralen Herdläsionen der Multiplen Sklerose. Dies zeigten wir anhand der Herdflächen und der Veränderung der Läsionen über den Beobachtungszeitraum. Die Beurteilung der Aktivität der Erkrankung und die Wirkung der INF- β -1b-Medikation auf die Aktivität konnte in unserer Studie nur im Trend beschrieben werden.

Wir wollten die Alltagstauglichkeit der MRT zur begleitenden Krankheitsbetreuung untersuchen, in welchen Zeitabständen eine MRT-Untersuchung zur Beurteilung der Therapieeffizienz sinnvoll und notwendig wäre. Dies beinhaltete die Differenzierung zwischen der kernspintomographischen Ausprägung der Erkrankung und dem klinischen Erscheinungsbild (EDSS).

Desweiteren sollte beurteilt werden, ob eine Differenzierung der Patienten in Therapie-„Non-Responder“ und Therapie-„Responder“ möglich ist, verbunden mit der Umstellung der Medikation zur Steigerung der Therapieeffizienz.

Abschließend wurde untersucht, ob anhand der MRT eine Prognose über den weiteren Krankheitsverlauf getroffen werden kann.

In Studien mit Beteiligung mehrerer Zentren war der Beobachtungszeitraum länger und die Untersuchungsfrequenz, häufig wurden alle 4-6 Wochen MRT-Untersuchungen durchgeführt⁹⁴, bis hin zu wöchentlichen Untersuchungen¹²⁸, lag deutlich höher als in unserer Studie. Jedoch wurden die Zeitabstände in der vorliegenden Studie bewusst in sechsmonatigen Abständen gefasst, um eine Alltagstauglichkeit in der neurologischen Praxis zu untersuchen.

Das Patientenkollektiv war in der multizentrischen Studie deutlich größer als in unserer Studie; bezüglich der Aktivität der Multiplen Sklerose, die anhand der Gadolinium-Anreicherung beurteilt wurde, konnten wir daher beispielsweise nur einen Trend aufzeigen und eine signifikante Aktivitätsreduktion durch INF- β -1b nicht untermauern.

Die Aktivität der Erkrankung kann in der MRT, auch ohne dass klinische Schübe auftreten, zuverlässig und objektiv beurteilt werden, der Aktivitätsverlauf lässt sich jedoch nur an großen Kollektiven in kurzen Untersuchungsabständen, beispielsweise 6 Wochen^{55, 129}, signifikant beurteilen. Da in unserer Studie die MRT-Untersuchungen

alle 6 Monaten durchgeführt wurden, war eine Beurteilung der Aktivität der Erkrankung im Rahmen dieser Untersuchung nicht sinnvoll.

Einen wesentlichen Teil der Arbeit beinhaltet die differenzierte Untersuchung der Gesamtabnahme und des Gesamtzuwachses des einzelnen MS-Herdes.

Unter INF- β -1b-Therapie erlitten die Patienten eine Herdzunahme von 7% (t2), 19% (t4) bzw. 15% (t6) der Ausgangsherdfläche (t0).

Die Kontrollpatienten wiesen Herdzunahmen von 25% (t2), 36% (t4) bzw. 26% (t6) auf.

Wir konnten signifikant untermauern, dass unter der Medikation die Flächenzunahme der vorbestehenden Herde deutlich abgeschwächt voranschritt.

Die Gesamtabnahme der einzelnen Herde unter INF- β -1b zeigte im Beobachtungszeitraum 25% (t2), 16 % (t4) bzw. 18% (t6) der Ausgangsherdfläche (t0).

Die Kontrollpatienten zeigten eine niedrigere Abnahme der Herde, 19% (t2), 19% (t4) bzw. 5% (t6) der Ausgangsfläche (t0).

Die Flächenabnahme der einzelnen Herde war unter Medikation also signifikant höher; ein neurotroper Effekt von INF- β -1b kann daraus jedoch nicht zufriedenstellend abgeleitet werden, da ein Ödemrückgang durch die Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke durch INF- β -1b nachgewiesen ist, eine Differenzierung des Ödems und der eigentlichen Glianarbe anhand der konventionellen MRT nicht befriedigend möglich erscheint.

In einem theoretischen Rechenexempel subtrahierten wir von der Gesamtabnahme den Gesamtzuwachs der Herde. Lagen die Ergebnisse im negativen Bereich, konnte erkannt werden, dass der Gesamtzuwachs die Summe der Gesamtabnahme überwiegt, lag das Ergebnis im positiven Bereich, konnte von einem Überwiegen der Gesamtabnahme ausgegangen werden.

So konnte gezeigt werden, dass unter der Therapie mit INF- β -1b der einzelne Herd eher eine Flächenabnahme bzw. eine verminderte Flächenzunahme verzeichnete, ohne diese Medikation die einzelne Flächenzunahme stärker verläuft bzw. die Flächenabnahme vermindert stattfindet. Eine Reduktion sichtbarer MRT-Läsionen unter INF- β -1b wird auch von anderen Studien untermauert¹³⁰.

Eine Aussage über die funktionelle Verbesserung durch die Verkleinerung der Herde, ist ohne spezifische MRT-Untersuchung jedoch nicht sicher zu beurteilen.

Magnetizationstransfer, funktionelle MRT-Untersuchungen und diffusionsgewichtete Aufnahmen werden in zukünftigen Studien eine weitere Differenzierung der Läsionen und einen Einblick in die funktionellen Defizite der entsprechenden Hirnregionen erlauben, die in der konventionellen Untersuchung nicht verifiziert werden können¹⁰¹.

Im zweiten Teil der Untersuchung erfolgte ein Vergleich zwischen der kernspintomographischen und der klinischen Korrelation der Erkrankung.

Ein zunächst durchgeführter Vergleich zwischen dem EDSS und der MRT-Befundung zeigte keine signifikante Korrelation sowohl im Status der Erkrankung als auch in der Dynamik. Eine Befundverschlechterung in der MRT zeigte häufig keine Verschlechterung des EDSS, einige Patienten mit einer ausgedehnten Läsionsfläche zeigten einen geringen EDSS, Patienten mit geringer Befundausprägung in der MRT einen verhältnismäßig hohen EDSS. Wir kamen zu dem Ergebnis, wie in anderen Studien vorbeschrieben¹¹⁰, dass der EDSS durch die überwiegende Gewichtung der motorischen Defizite und der untergeordneten Rolle der sensorischen Ereignisse nur eingeschränkt mit der MRT korrelieren kann. Desweiteren wurde in unserer Arbeit die Lokalisation der Herde nicht berücksichtigt, folglich auch nicht dezidiert die MRT-Läsionen ihrer zu erwartenden Defizite zugeordnet.

Im direkten Vergleich zwischen der MRT und dem EDSS konnten wir zeigen, dass in der Therapiegruppe bei 8 Patienten der EDSS als verbessert oder unverändert befundet wurde, in der MRT jedoch eine Verschlechterung des Status festzustellen war. In der Kontrollgruppe wurde bei 11 Patienten eine Progression in der MRT bei einer Stagnation oder gar Verbesserung des EDSS diagnostiziert.

Ohne die MRT-Untersuchung - nur anhand der klinischen Untersuchung - ist in diesen Fällen eine fehlerhafte Beurteilung der Krankheitsprogression / -stagnation durchaus wahrscheinlich.

Die Problematik der Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und der neuroradiologischen Befunderhebung ist bekannt und wird als „clinical-MRI-paradox“ bezeichnet. Den vorbeschriebenen Gründen der mangelnden Differenzierung des EDSS (Motorik-Sensorik), der hohen „interobserver-variability“ und der mangelnden Berücksichtigung der Lokalisation der Herde in unserer Studie wird, wie an anderer Stelle angeführt, auch die unzureichende Beurteilung des histopathologischen Zustandes des Gewebes - respektive der Funktionalität –hinzugefügt^{102,103}.

Wesentlich ist jedoch, dass bei Konzeptstellung dieser Studie 1998 die Subgruppen der Multiplen Sklerose (spinale, corticale und cerebrale Form) noch weitestgehend

unbekannt waren und somit eine spinale oder corticale Manifestation der MS, welche auch als alleinige Manifestation auftreten kann, zur damaligen Zeit unberücksichtigt blieb. Das Wissen über diese Subgruppen der Erkrankung hat sich seither jedoch weiterentwickelt, unsere Studie und die Ergebnisse dieser Untersuchung können Gültigkeit für die „klassische“, cerebrale Form der Erkrankungen beanspruchen, im Hinblick auf die Diskrepanz der klinischen und neuroradiologischen Ausprägung ist die Gültigkeit zu relativieren.

Eine Gemeinsamkeit der Patienten, die durch ein „clinical-MRI-paradox“ auffällig waren, wie zum Beispiel Alter, Krankheitsdauer, Ausprägung der Erkrankung konnten wir nicht feststellen.

Die Diskrepanz zwischen der konventionellen MRT und der Klinik, respektive des EDSS¹³¹, ist zu hoch zur ausschließlichen Beurteilung der Erkrankung und der Progression anhand nur des neuroradiologischen Parameters, da Reparaturmechanismen, wie sie in MRT-Techniken, die eine funktionelle Komponente berücksichtigen, dargestellt werden können, nicht gezeigt werden¹³². Eine gemeinsame Beurteilung der klinischen und neuroradiologischen Untersuchung ist Voraussetzung.

Im dritten Teil unserer Studie haben wir eine Differenzierung der Therapiepatienten in „Non-Responder“ und „Responder“ vorgenommen. Wir legten einen Grenzwert fest und definierten Therapiepatienten, die diese Grenze überschritten, als „Non-Responder“. In den Parametern der „Herdfflächen“, des „Gesamtzuwachses“ und der „neuen Herde“ konnten vier Patienten als „Non-Responder“ definiert werden (th4, th7, th15, th21). Die Definition des Grenzwertes erscheint willkürlich, sollte jedoch als Hilfsmittel zur Trendangabe ausreichend sein.

In der OPTIMS-Studie wurden auch anhand der MRT „Non-Responder“ definiert. Der „Non-Responder“ wurde durch die persistierende Krankheitsaktivität in monatlichen MRT-Untersuchungen (kontrastmittelanreichernde Herde) erkannt¹¹⁴. Aus vorherig erwähnten Gründen war die Definition des Grenzwertes über die Krankheitsaktivität in unserer Studie nicht heranzuziehen, wir setzten daher einen anderen Grenzwert, wie oben beschrieben, fest.

Wir untersuchten die „Non-Responder“ auf gemeinsame Eigenschaften und konnten feststellen, dass die Krankheitsdauer bei den „Non-Responder“ (74,4 Monate) kürzer als bei den „Respondern“ (119,4 Monate) war, desweiteren war die Schubfrequenz

bei den „Respondern“ vor der Einleitung der Therapie höher (0,10 Schübe / a) als bei den „Non-Respondern“ (0,07 Schübe / a). Eine Übereinstimmung im Alter der Patienten, dem Erkrankungsalter oder dem Ausgangs-EDSS (wie in der OPTIMS-Studie aufgeführt¹³³) konnten wir nicht feststellen.

Ähnliches wurde in einer Studie von Waubant et al. bestätigt⁹⁴. In dieser Studie wurde abschließend unter anderem eine Fortführung der Untersuchungen gefordert, die die Definition von „Non-Responder“ und „Responder“ im Zusammenhang mit der MRT neu stellen. Mit einem kleinen Patientenkollektiv konnten wir ansatzweise dazu beitragen.

Aufgabe in weiteren Untersuchungen wird es sein, erweiterte Grenzwerte, unter Zuhilfenahme mehrerer Parameter auf klinischer und paraklinischer Ebene, zu standardisieren, anhand derer ein „Responder“ und ein „Non-Responder“ erkannt bzw. eingeteilt werden kann, ein Therapieversagen sicher beurteilt werden kann¹¹⁹ und dementsprechend eine individuelle Therapieform für den Patienten zusammengestellt werden kann.

Die MRT erreicht unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten (körperliche Defizite des Patienten, Nebenwirkungen der Medikation^{112,94}) einen hohen Stellenwert in der Beurteilung der Therapieeffizienz und der individuellen Verlaufskontrolle der Erkrankung, da sie einen objektiven Anhalt für einen Erfolg oder auch eine mangelnde Reaktion des Patienten auf Interferon- β -1b geben kann, bevor in der klinischen Symptomatik eine Befundverbesserung realisiert werden kann.

Abschließend versuchten wir eine Aussage zum prognostischen Stellenwert der MRT. In diese Frage fließt die Überlegung ein, in welchen Zeitabständen eine MRT-Untersuchung angemessen und sinnvoll erscheint.

Die Aktivität der Multiplen Sklerose in der MRT, definiert durch Kontrastmittelanreicherung und auftretende neue Herde innerhalb 6 Wochen, und die Differenzierung „Responder“ und „Non-Responder“ haben einen wesentlichen Aussagewert zur Krankheitsprognose.

Das Ziel sollte bei der Medikation sein, ein „steady state“, also eine Stagnation der Erkrankung zu erreichen. Als Beispiel können wir zwei Patienten aus unserer Untersuchung anführen (th2, th3), die sowohl in der kernspintomographischen Untersuchung eine Kontinuität des Herdflächenausmaßes (**th2** $t_0=65,65\text{mm}^2$, $t_2=65,62\text{mm}^2$,

$t_4=67,16\text{mm}^2$ und **th3** $t_0=69,46\text{mm}^2$, $t_2=51,56\text{mm}^2$, $t_4=42,49\text{mm}^2$) als auch in der klinischen Untersuchung (Schubrate unter Beobachtung bei **th2**=0,04Schübe/Monat; **th3**=0,00Schübe/Monat) zeigten. Als prognostischen Aussagewert kann man für diese als Beispiel angeführten Patienten einen milden Verlauf annehmen.

Einen konkreten Anhaltspunkt anhand der MRT-Parameter zur Prognose-Erhebung konnten wir in unserer Studie nicht stellen, „black holes“, die eine schlechte Prognose andeuten, wurden nicht berücksichtigt; desweiteren ist eine Beobachtungszeit von weniger als 2 Jahren mit weniger als 30 Patienten keine ausreichende Datensituation (Vgl. Studie Amato et al. über 9 Jahre mit über 200 Patienten¹⁰⁶).

Auch aktuellere Untersuchungen beziehen sich in der Prognose des Krankheitsverlaufes im Wesentlichen auf das klinische Erscheinungsbild, das Lebensalter, die Schubfrequenz und die betroffenen zentralnervösen Regionen (motorisch, cerebellar und nun auch spinal und cortical) zum Krankheitsbeginn, ein diagnostischer und auch prognostischer Faktor kann der konventionellen MRT hier nur in der sicheren Differenzierung zwischen unspezifischer Demyelinisation und einer Multiplen Sklerose zugeschrieben werden¹³⁴.

Es gestaltet sich schwer, eine Faustregel für sinnvolle Zeitabstände zur MRT-Untersuchung zu definieren. Die vorbeschriebenen sechswöchigen Intervalle⁹⁴ sind im klinischen Alltag indiskutabel.

Es erscheint allerdings ratsam, bei der Diagnosestellung „Multiple Sklerose“ zunächst in diesem Intervall kernspintomographische Untersuchungen durchzuführen, nach Einstellung des Patienten mit einer entsprechenden Medikation und dem Ausschluss, dass der Patient als „Non-Responder“ zu definieren ist, also ein „steady state“ der Krankheitssituation erreicht scheint, sollte eine halbjährliche neuroradiologische Untersuchung sinnvoll und ausreichend sein. Eine zwischenzeitliche MRT-Befundung bei Verschlechterung des Zustandes beinhaltet dies natürlich.

Wir konnten in unserer Studie die Wirksamkeit von INF- β -1b unter neuroradiologischem Aspekt signifikant untermauern und konnten eine Abnahme der Krankheitslast in der Magnetresonanztomographie belegen; wir haben die Diskrepanz, die zwischen der klinischen (EDSS) und der neuroradiologischen Krankheitssituation besteht, aufgezeigt und damit die Notwendigkeit der Kernspintomographie in der Krankheitsbetreuung hervorgehoben.

Entscheidend in unserer Studie ist der Ansatz, durch die MRT, anhand bestimmter Parameter eine Definition von Therapieversagern zu finden, die es ermöglicht, in der klinischen Routine einen „Non-Responder“ zu identifizieren und somit eine Anpassung der Medikation zur höchstmöglichen Therapieeffizienz unter objektivem Gesichtspunkt zu erreichen. Die Herdflächenplanimetrie, wie wir sie in unserer Untersuchung erstmals in dieser detaillierten Form durchgeführt haben, kann also als objektives Hilfsmittel zur Definition eines „Non-Responders“ herangezogen werden und ermöglicht so eine standardisierte Form der Verlaufsbeurteilung.

Erfolgversprechend und in der klinischen Routine realisierbar erscheint uns dazu eine MRT-Kontrolle in sechsmonatigen Intervallen, im Rahmen der konventionellen MRT kann damit eine höchstmögliche Therapieeffizienz erreicht werden. Die funktionellen MRT-Untersuchungen werden eine weitere Differenzierung der „Non-Responder“-Definition erreichen und die Therapieeffizienz steigern.

In folgenden Studien wird unter diesem Aspekt untersucht werden müssen, inwieweit eine Korrelation zwischen diesen MRT-Techniken und der Klinik besteht, dann auch unter Berücksichtigung der spinalen und corticalen Form der Erkrankung, die MRT wird dadurch als Determinante zur objektiven Beurteilung der Therapieeffizienz einen größeren Stellenwert erhalten⁵⁵, auch dann muss neu entschieden werden, in welchen Zeitabständen MRT-Untersuchungen sinnvoll sind, um die Therapieeffizienz zu optimieren.

6b. Summary

In diagnostic of multiple sclerosis MRI is nearly necessary today. Because of its high sensitivity there are lesions in MRI even if the clinical diagnosis of multiple sclerosis is unsteady. MRI can show lesions before clinical findings arise (clinical-MRI-paradox).

Monitoring by MRI the individual course of MS treated with INFbeta-1b or without treatment is possible and sensible by considering some special parameters.

In the first part we could see that MRI can show, that IFNbeta-1b reduced disease burden and increasing lesions; it is an instrument to assess the efficacy of therapy and a paraclinical tool to control the development of MS just as assessing activity of disease. To assess activity over time it is necessary to evaluate a lot of patients every 6 weeks^{55, 106}.

We must consider that the association between MRI-lesions and clinical findings is poor. If a treatment with drugs is worth to be continued or should be interrupt should be decide first by the clinical findings. A correlation between conventional MRI and EDSS is not described.

The discrepancy between clinical findings and conventional MRI is caused by EDSS¹⁰⁷, high interobserver-variability, disregard the localisation of lesions and lack of quantifying the tissue damage (clinical-MRI-paradox).

MRI is a central tool to assess the efficacy of INFbeta-1b-therapy because of showing success or failure of treatment before in clinical signs an improvement of disease is visible. Further studies will be necessary to give a definition for "Responder" and "Non-Responder" for developing an individual treatment.

We could give an example for definition.

However, it is necessary to remember that conventional MRI can only give an information about the neuroradiological state of the disease, because of clinical-MRI-paradox a statement about the clinical state is not sensible.

So continuing or changing the therapy is not exclusively decided by conventional MRI, first of all patient`s state is measure.

New MR-based techniques like magnetization transfer MRI, functional MRI and diffusion-weighted MRI will give an additional information about functional deficit and tissue damage also about mechanism associated with repairing MS-lesions.

In case of better association between clinical findings and new MR-based techniques MRI will proved to be a more sensitive tool to decide about efficacy of therapy.

7. Literaturverzeichnis

- ¹ Delank, H.-W. (1994) Neurologie. 7. Auflage, Enke, Stuttgart
- ² Kesselring, J. (1997) Multiple Sklerose. 3 Auflage, Kohlhammer, Stuttgart-Berlin-Köln
- ³ Kurtzke, J.F. (1983) Epidemiology of multiple sclerosis. In: Hallpike, JF., Adams, CWM., Tourtellotte, WW. (eds): Multiple sclerosis. Chapman and Hall, London (1983), 47-95
- ⁴ Mc Donald, WI. (1983) Multiple sclerosis: The present position. Acta. Neurol. Scand. (1983), 68, 65-76
- ⁵ Miller, DH., Hammond, SR., McLeod, JG., Purdie, G., Skegg, DC. (1990): Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental? J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (1990), 53, 903-905
- ⁶ Miller, DH., Hornabrook, RW., Dagger, J., Fong, R. (1986): Ethnic and HLA patterns related to multiple sclerosis in Wellington, New Zealand. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (1986), 49, 43-46
- ⁷ Kurtzke, JF., Hyllested, K. (1988): Validity of the epidemics of multiple sclerosis in the Faroe Islands. Neuroepidemiology (1988), 7, 190-227
- ⁸ Kurtzke, JF. (1985) Epidemiology of multiple sclerosis. In: Vinken, PJ., Bruyn, GW., Klawans, HL., Koetsier, JC. (eds) Handbook of clinical neurology, demyelinating diseases. Elsevier. Amsterdam-New York, 259-287
- ⁹ Elian, M., Dean, G. (1987) Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the West Indies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 50:327-332
- ¹⁰ Adams, JM., Imagawa, DT. (1962): Measles antibody in multiple sclerosis. proc. Soc. exp. Biol (1962), 111, 562-566
- ¹¹ Svenningsson, A., Runmaker, B., Lycke, J., Andersen, O. (1990) Incidence of MS during two fifteen-year periods in the Gothenburg region of Sweden. Acta. Neurol. Scand. 82
- ¹² Mumford, CJ., Wood, NW., Kellar-Wood, H., Thorpe, JW., Miller, DH., Compston, DAS. (1994) The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. Neurology 44:11-15
- ¹³ Masuhr, KF., Neumann, M. (1998) Neurologie. 4. Auflage, Hippokrates, Stuttgart.
- ¹⁴ Poser, S., Adams, RD., Victor, M. (1996) Taschenbuch Multiple Sklerose. Blackwell, Berlin-Wien
- ¹⁵ Zink, CD. (1990) Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 256. Auflage, de Gruyter, Berlin- New York
- ¹⁶ Mc Donald, WI., Silberberg, DH. (1986) The diagnosis of multiple sclerosis. In: Mc Donald, WI., Silberberg, DH. (eds): Multiple Sclerosis. Butterworths 1-10
- ¹⁷ Wiethölter, H., (1992) Multiple Sklerose. In: Neurologie in Praxis und Klinik Band I. 2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart-New York
- ¹⁸ Poeck, K., Hacke, W. (1998) Neurologie. 10. Auflage, Springer Berlin-Heidelberg-New York
- ¹⁹ van Diemen, HA., van Dongen, MM., Dammers, JW., Polman, CH. (1992) Increased visual impairment after exercise (Uhthoff's phenomenon) in multiple sclerosis: therapeutic possibilities. Eur. Neurol. 32, 231-234
- ²⁰ Kurtzke, JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444-1452
- ²¹ Willoughby, EW., Paty, DW. (1988) Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. Neurology 38:1793-1798
- ²² Goodkin, DE., Cookfair, D., Wende, K., Bourdette, D., Pullicino, P., Scherokman, B., Whitham, R., Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (1992) Inter and intrarater scoring agreement using grades 1,0 to 3,5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 42: 859-863
- ²³ Charcot, JM. (1884) Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites a la salpetrière. Delahage & Lecrosnier. Paris
- ²⁴ Matthews, WB. (1991) Clinical aspects - course and prognosis. In: Matthews, WB. (ed) McAlpines` multiple sclerosis. Curchill Livingstone, New York, pp 139-164
- ²⁵ Bauer, HJ., Seidel, D. (1996) MS-Ratgeber. 5. Auflage, Fischer, Stuttgart-Jena-New York
- ²⁶ Kurtzke, JF., Beebe, GW., Nagler, B., Auth, TL., Kurland, LT., Nefzger, MD. (1973) Studies on the natural history of multiple sclerosis.7. Correlates of clinical change in an early bout. Acta. Neurol. Scand. 49: 379-395
- ²⁷ Lublin, FD., Reingold, SC. (1996) National Multiple Sclerosis (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology (in press)
- ²⁸ Weinschenker, BG., Bass, B., Rice, GPA, et al. (1995) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain 1989: 112, 1419-1428
- ²⁹ Confavreux, C., Aimard, G., Devic, M. (1980) Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain 103: 281-300

- ³⁰ Phadke, JG. (1990) Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 113: 1597-1628
- ³¹ Miller, DH., Hornabrook, RW., Purdie, G. (1992) The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55: 341-346
- ³² Flachenecker, P., Hartung, HP. (1996) *Nervenarzt* 67: 435-443, Springer - Verlag
- ³³ Giovannoni, G., Hartung, HP.: The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome. *Curr. Opin. Neurol.* 1996: 9: 165-177
- ³⁴ Sadovnick, AD., Eisen, K., Ebers, GC., Paty, DW. (1991) Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 41: 1193-1196
- ³⁵ Williams, ES., Jones, DR., McKernan, RO. (1991) Mortality rates from multiple sclerosis: geographical and temporal variations revisited. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54: 104-109
- ³⁶ Poser, S., Kurtzke, JF., Poser, W., Schlaf, G. (1989) Survival in multiple sclerosis. *J. Clin. Epidemiol.* 42: 159-168
- ³⁷ Phadke, JG. (1987) Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north-east Scotland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 50: 523-531
- ³⁸ Riise, T., Gronning, M., Aarli, JA., Nyland, H., Larsen, JP., Edland, A. (1988) Prognostic factors for life expectancy in multiple sclerosis analysed by Cox-models. *J. Clin. Epidemiol.* 41: 1031-1036
- ³⁹ Poser, S., Bauer, HJ., Poser, W. (1982) Prognosis in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 65, 347-354
- ⁴⁰ Weinshenker, BG., Ebers, GC. (1987) The natural history of multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 14: 255-261
- ⁴¹ Weinshenker, BG. (1995) The natural history of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 13: 119-146
- ⁴² Röder, R. (1992) *Klinik der MS In: Neurologie in Praxis und Klinik Band I. 2. Auflage*, Thieme Verlag, Stuttgart-New York
- ⁴³ Poser, CM., Paty, DW., Scheinberg, LC., et al.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* (1983), 13, 227-231
- ⁴⁴ Ormerod, IEC., Miller, DH., McDonald, WI., du Boulay, EPGH., Rudge, P., Kendall, BE., Moseley, IF., Johneson, G., Tofts, PS., Halliday, AM., Bronstein, AM., Scaravilli, F., Harding, AE., Barnes, D., Zilkha, KJ.: The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions: a quantitative study. *Brain* (1987), 110, 1579-1616
- ⁴⁵ Miller, DH., Rudge, P., Johnson, G., Kendall, BE., MacManus, DG., Moseley, IF., Barnes, D., McDonald, WI.: Serial Gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* (1988), 111, 927-939
- ⁴⁶ Millar, JHD., Zilkha, KJ., Langmann, MJS., Wright, HP., Smith, AD., Belin, J., Thompson, RHS.: Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *Brit. Med. J.* (1973), 1, 765-768
- ⁴⁷ Beer, S., Kesselring, J.: Steroidtherapie bei Multipler Sklerose. *Schweiz. Med. Wschr.* (1991), 121, 961-969
- ⁴⁸ Frequin, STFM., Lamers, KJB., Barkhof, F., Borm, GF., Hommes, OR.: Follow-up study of MS patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Acta Neurol. Scand.* (1994), 90, 105-110
- ⁴⁹ Beck, RW., Cleary, PA., Anderson, MM. jr., et al.: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *New Engl. J. Med.* (1992), 326, 581-588
- ⁵⁰ Miller, DH., Thompson, AJ., Morrissey, SP., MacManus, DG., Moore, SG., Kendall, BE., Moseley, IF., McDonald, WI.: High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis. MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1992), 55, 450-453
- ⁵¹ Kesselring, J., Miller, DH., MacManus, DG., Johnson, G., Milligan, NM., Scoldnig, N., Compston, DAS., McDonald, WI.: Quantitative magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: the effect of high dose intravenous methylprednisolone. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1989), 52, 14-17
- ⁵² The IFNB multiple sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* (1993), 43, 655-661
- ⁵³ Young, IR., Hall, AS., Pallis, CA., Bydder, GM., Legg, NJ., Steiner, RE.: Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* (1981), ii, 1063-1066
- ⁵⁴ Brant-Zawadzki, M., Norman, D. (eds): *Magnetic resonance imaging of the central nervous system*. Raven Press, New York (1987)
- ⁵⁵ Miller, DH., Kesselring, J., Thompson, AJ., Paty, DW., McDonald, WI.: *Magnetic resonance in multiple sclerosis*. Cambridge University Press 1997
- ⁵⁶ Ormerod, IEC., Miller, DH., McDonald, WI., et al. (1987). The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions: a quantitative study. *Brain*, 110, 1579-1616

- ⁵⁷ Paty, DW., Li, DKB., the UBC MS/MRI Study Group, the INFB Multiple Sclerosis Study Group (1993) Interferon beta-1b ist wirksam bei schubförmig-remittierender multipler Sklerose. II. Ergebnisse der MRI-Analysen einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden, plazebokontrollierten Studie. *Neurology* 1993, 43, 662-667
- ⁵⁸ Allen, IV. (1991). Pathology and its implications. In: McAlpine's Multiple Sclerosis, 2nd edn, ed. WB. Matthews, pp 341-390. London, Churchill Livingstone.
- ⁵⁹ Uhlenbrock, D. (1990). Radiologische Diagnostik Band X, Kernspintomographie des Kopfes, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York
- ⁶⁰ Horowitz, AL., Kaplan, RD., Grewe, G. et al. (1989). The ovoid lesion: a new MR observation in patients with MS. *American Journal of Neuroradiology*, 10, 303-305
- ⁶¹ Youl, BD., Kermede, AG., Thompson, AJ., et al. (1991a). Destructive lesions in demyelinating disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 54, 288-292
- ⁶² Isaac, C., Li, DK., Genton, M., et al. (1988). Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology*, 38, 1511-1515
- ⁶³ Willoughby, EW., Grochowski, E., Li, DKB., et al. (1989). Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: a second prospective study in relapsing patients. *Annals of Neurology*, 25, 43-49
- ⁶⁴ Miller, DH. (1988). MRI: sensitive and safe in diagnosing MS. *MRI Decisions*, 2, 17-24.
- ⁶⁵ Kesselring, J., Ormerod, IEC., Miller, DH., du Boulay, EPGH., McDonald, WI. (1989). Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis - an atlas of diagnosis and differential diagnosis. Thieme, Stuttgart.
- ⁶⁶ Yetkin, FZ., Houghton, VM., Papke, RA., Fischer, ME., Rao, SM. (1991). Multiple sclerosis: specificity of MR for diagnosis. *Radiology*, 178, 447-451.
- ⁶⁷ Gean Marton, AD., Vezina, LG., Marton, KI., Stimac, GK., Peyster, RG., Taveras, JM., Davis, KR. (1991). Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology*, 80, 215-221.
- ⁶⁸ Filippi, M., Gawne-Cai, ML., Gasperini, C., van Waesberghe, JH., Grimaud, J., Barkhof, F., Sormani, MP., Miller, DH. (1998). Effect of training and different measurement strategies on the reproducibility of brain MRI lesion load measurement in multiple sclerosis. *Neurology*, 50, 238-244
- ⁶⁹ Filippi, M., Horsfield, MA., Bressi, S., Martinelli, V., Baratti, C., Reganati, P., Campi, A., Miller, DH., Comi, G. (1995). Intra- and interobserver agreement of brain MRI lesion volume measurements in multiple sclerosis. A comparison of techniques. *Brain* 118, 1593-1600.
- ⁷⁰ Mitchell, JR., Karlik, SJ., Lee, DH., Eliasziw, M., Rice, GP., Fenster, A. (1996). The variability of manual and computer assisted quantification of multiple sclerosis lesion volumes. *Med. Phys.* 23 (1), 85-97.
- ⁷¹ Thomas, DJ., Pennock, JM., Hajnal, JV., et al. (1993). Magnetic resonance of the spinal cord in multiple sclerosis by fluid attenuated inversion recovery. *Lancet*, 341, 593-594
- ⁷² Rydberg, RN., Hammond, CA., Grimm, RC., et al. (1994). Initial experience in MR imaging of the brain with a fast fluid attenuated inversion recovery pulse sequence. *Radiology*, 193, 173-180
- ⁷³ Barratti, C., Barkhof, F., Hoogenraad, F., Valk, J. (1994) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence in multiple sclerosis: contrast parameters in a steady state and comparison with spin echo sequences. *Proceedings of The Society of Magnetic Resonance*, 1, 544
- ⁷⁴ Miller, DH. (1998) in: *Magnetresonanz bei Multipler Sklerose*. Miller, DH., Kesselring, J., McDonald, WI., Paty, DW., Thompson, AJ. (1998), Kohlhammer, Stuttgart-Berlin-Köln
- ⁷⁵ Rydberg, Jn., Reiderer, SJ., Rydberg, CH., Jack, CR. (1995) Contrast optimisation of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34, 868-877
- ⁷⁶ Balaban, RS., Ceckler, TL. (1992). Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Quarterly*, 8, 116-117
- ⁷⁷ Gass, A., Barker, GJ., Kidd, D. et al. (1994). Correlation of magnetisation transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 36, 62-67
- ⁷⁸ Rovaris, M., Filippi, M. et al. (2002). MR-based technology for in vivo detection, characterization, and quantification of pathology of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of rehabilitation research and development*, 39(2):243-259.
- ⁷⁹ Kermede, AG., Tofts, P., Thompson, AJ., et al. (1990). Heterogeneity of blood-brain-barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology*, 40, 229-235.
- ⁸⁰ Harris, JO., Frank, JA., Patronas, N., McFarlin, DE., McFarland, HF. (1991). Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history. *Ann. Neurol.*, 29 (5), 548-555.

- ⁸¹ McFarland, HF., Frank, JA., Albert, PS., Smith, ME., Martin, R., Harris, JO., Patronas, N., Maloni, H., McFarlin, DE. (1992). Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 32 (6), 758-766.
- ⁸² Uhlenbrock, D. (1990). *Radiologische Diagnostik Band X. Kernspintomographie des Kopfes*. Hrsg. Frommhold, W.. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York.
- ⁸³ Miller, DH., Barkhof, F., Berry, I., Kappos, L., Scotti, G., Thompson, AJ. (1991). Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: concerted action guidelines. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 54, 683-688.
- ⁸⁴ Katz, D., Taubenberger, JK., Canella, B. et al. (1993). Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 34, 661-669.
- ⁸⁵ Mc Donald, WI., Miller, DH., Barnes, D. (1992). The pathological evolution of multiple sclerosis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 18, 319-334.
- ⁸⁶ Miller, DH., Barkhof, F., Nauta, JJP. (1993). Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain*, 116, 1077-1094.
- ⁸⁷ Paty, DW. Miller, DH. (1998) in: *Magnetresonanz bei Multipler Sklerose*. Miller, DH., Kesselring, J., McDonald, WI., Paty, DW., Thompson, AJ., Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart-Berlin-Köln
- ⁸⁸ Rao, SM., Leo, GJ., Haughton, VM., et al. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39, 161-166.
- ⁸⁹ Phadke, JG., Best, PV. (1983). Atypical and clinically silent multiple sclerosis: a report of 12 cases discovered unexpectedly at necropsy. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry*, 46, 414-420.
- ⁹⁰ Stone, LA., Frank, JA., Albert, PS., et al. (1995). The effect of beta interferon on blood-brain-barrier disruptions demonstrated by contrast enhanced MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 37, 611-619
- ⁹¹ Thompson, AJ., Miller, DH., Youl, BD. (1992). Serial gadolinium enhanced MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology*, 42, 60-63.
- ⁹² Thorpe, JW., Kidd, D., Moseley, IF., et al. (1996). Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 46, 373-378.
- ⁹³ Paty, DW. Multiple sclerosis: assessment of disease progression and effects of treatment. *Can. J. Neurol. Sci.* 1987, 14, 518-520
- ⁹⁴ Waubant, E. MD, Vukusic, S. MD, Gignoux, L. MD, Dubief, F. Durand-MD, Achiti, I. MD, Blanc, S. MD, Renoux, C. MD, Confavreux, C. MD: Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology*, 61 (2) 184-189 (2003).
- ⁹⁵ Sachs, L.: *Angewandte Statistik*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1992).
- ⁹⁶ Interferon-beta-1b zur Behandlung der MS: Endergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie, Die IFNB Multiple Sclerosis Study Group und die University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, (1995)
- ⁹⁷ Bakshi, R; Dandamudi, VS; Neema, M; De, C; Bermel RA: Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2005; 15 (4 Suppl): 30S-45S.
- ⁹⁸ Rocca, MA; Hickman, SJ; Bö, L; Agosta, F; Miller, DH; Comi, G; Filippi, M: Imaging spinal cord damage in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2005 Oct; 15 (4): 297-304.
- ⁹⁹ Agosta, F; Filippi, M: MRI of spinal cord in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007 Apr; 17 Suppl 1:46S-49S.
- ¹⁰⁰ Filippi, M; Rocca, MA : Conventional MRI in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*; Vol: 17 Suppl. 1; p.3S-9S / 200704.
- ¹⁰¹ Leist, TP; Marks, S: Magnetic resonance imaging and treatment effects of multiple sclerosis therapeutics. *Neurology*. 2010 Jan 5; 74 Suppl 1: S54-61.
- ¹⁰² Rocca, MA; Filippi, M: *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*; Vol: 17 Suppl 1; p 36S-41S / 200704.
- ¹⁰³ Hartung, HP: Current status of interferon beta-1b in multiple sclerosis therapy. *Med Klin (Munich)*. 2001 Sep 15; 96 Suppl 1:11-6
- ¹⁰⁴ Barkhof, F; Polman, CH; Radue, EW; Kappos, L, Freedman, MS; Edan, G; et al.: Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-years results. *Archives of neurology*; Vol:64 (9); p: 1292-8/200709/
- ¹⁰⁵ Kremenchutzky, M; Morrow, S, Rush, C: The safety and efficacy of IFN-beta products for the treatment of multiple sclerosis. *Expert opinion on drug safety*; Vol: 6 (3); p:279-88/200705/
- ¹⁰⁶ Dhib-Jalbut, S; Marks, S: Interferon-beta mechanism of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jan 5; 74 Suppl 1: S17-24.

- ¹⁰⁷ Meier, DS; Weiner, HL; Guttmann CR: Time-series modeling of multiple sclerosis disease activity: a promising window on disease progression and repair potential? *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*; Vol: 4 (3); p: 485-98/200707/
- ¹⁰⁸ Degaonkar, M.N., Khubchandhani, M., Dhawan, J.K., Jayasundar, R., Jagannathan, N.R.: Sequential proton MRS study of brain metabolite changes monitored during a complete pathological cycle of demyelination and remyelination in a lysophosphatidyl choline (LPC)-induced experimental demyelinating lesion model. *NMR in biomedicine*, 15 (4), 293-300 (2002).
- ¹⁰⁹ Bagnato, F; Evangelou, IE; Gallo, A; Gaindh, D; Yao, K: The effect of interferon-beta on black holes in patients with multiple sclerosis. *Expert opinion on biological therapy*; Vol:7 (7); p. 1079-91/200707/
- ¹¹⁰ Van der Walt, A; Butzkueven, H; Kolbe, S; Marriott, M; Alexandrou, E; Gresle, M; Egan, G; Kilpatrick, T: Neuroprotection in multiple sclerosis: A therapeutic challenge for the next decade. *Pharmacol Ther*. 2010 Feb 1.
- ¹¹¹ Zivadinov, R: Can imaging techniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis? *Neurology*; Vol: 68 (22 Suppl 3); p S72-82; discussion S91-6 / 20070529.
- ¹¹² Ozturk, A; Smith, S; Gordon-Lipkin, E; Harrison, D; Shiee, N; Pham, D; Caffo, B; Calabresi, P; Reich, D: MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler*. 2010 Feb; 16 (2): 166-77.
- ¹¹³ Huber, SJ. Paulson, GW., Shuttleworth, EC. et al.: Magnetic resonance imaging correlates of dementia in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 44, 732-736 (1987)
- ¹¹⁴ Miki, Y., Grossmann, R., Udupa, J., Wei, L., Polansky, M., Mannon, L., Kolson, D.: Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images-Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings. *Radiology* 213, 395-399 (1999).
- ¹¹⁵ Castelijns, J.A., Barkhof, F.: Magnetic resonance (MR) imaging as a marker for multiple sclerosis. *Biomed and Pharmacother*, 53, 351-357 (1999).
- ¹¹⁶ Filippi, M., Rocca, M.A., Rovaris, M. Et al.: Clinical trials and clinical practice in multiple sclerosis: conventional and emerging magnetic resonance imaging technologies. *Current neurology and neuroscience reports*, 2 (3), 267-276 (2002).
- ¹¹⁷ Barkhof, F. et al.: The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current opinion in neurology* 15(3), 239-245 (2002).
- ¹¹⁸ Zivadinov, R; Leist, TP: Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*; 2005; 15 (4Suppl): 10S-21S.
- ¹¹⁹ Berger, T: Current therapeutic recommendations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009 Dec; 287 Suppl 1: S37-45.
- ¹²⁰ Oentrich, W., Dose, T., Friedmann, D., Haupts, M., Haller, P., Hartung, H.P., Walther, E.u., König, N., Schröder, G., Stürzebecher, C.S.: Interferon- β -1b bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2001-72:286-292. (2001)
- ¹²¹ Fazekas, F; Soelberg-Sorensen, P; Comi, G, Filippi, M: MRI to monitor treatment efficacy in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*; Vol:17 Suppl 1; p.50S-55S / 200704/
- ¹²² Stevenson, V.L., Miller, D.H. et al.: Magnetic resonance imaging in the monitoring of disease progression in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis Houndmills-Basingstoke-England*, 5(4), 268-272 (1999).
- ¹²³ Amato, MP, Ponziani, G: A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol.science* (2000) 21:S831-S838.
- ¹²⁴ Comi, G, Colombo, B, Martinelli, V.: prognosis-modifying therapy in multiple sclerosis. University of Milan, Department of Neuroscience, Scientific Institute H. Raffaele, Italy. *Neurol. Science* 2000; 21 (4Suppl 2):S893-899.
- ¹²⁵ Rovaris, M., Comi, G., Filippi, M.: The role of non-conventional MR techniques to study multiple sclerosis patients. *Journal of neurological sciences*, 186 Suppl 1: 3-9, (2001)
- ¹²⁶ Koziol, J.A., Wagner, S., Sobel, D.F., Slivka, L.S., Romine, J.S., Sipe, J.C., Adams, H.P.: Predictive value of lesions for relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. *American journal of neuroradiology*. Feb 22(2), 284-291 (2001).
- ¹²⁷ Koziol, J.A., Wagner, S., Sobel, D., Slivka, L., Romine, J., Sipe, J., Adams, H-P.: Predictive value of Lesions for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 22: 284-291 (2001).
- ¹²⁸ Calabresi, PA, Sone, LA, Bash, CN, Frank, JA, McFarland, HF: Interferin beta results in immediate reductions of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed weekly MRI. *Neurology*. 1997 May; 48 (5):1446-8.

¹²⁹ Nauta, JJP., Barkhof, F., Thompson, AJ., Miller, DH.: Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis patients: statistical power of parallel groups and crossover designs. *Journal of Neurological sciences*, 122, 6-14 (1994).

¹³⁰ Papeix, C; Lubetzki, C; Lyon-Caen, O: Current treatment for multiple sclerosis. *Presse Med.* 2010 Jan 25.

¹³¹ Daumer, M; Neuhaus, A; Herbert, J; Ebers, G: Prognosis of the individual course of disease: the element of time, heterogeneity and precision. *J Neurol Sci.* 2009 Dec; 287 Suppl 1 : S 50-5

¹³² Barkhof, F. et al.: MRI in multiple sclerosis; correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Multiple-sclerosis-Houndmills-Basingstoke,-England.* Aug 5(4):283-286 (1999)

¹³³ Durelli, L., Oggero, A., Verdun, E., Barbero, P., Pipieri, A., Isoardo, G., Ricci, A., Clerico, M., Bradac, G., Bergamesco, B., Bergui, M: Interferon- β dose and efficacy: the OPTIMS study. *Neurol.science* (2001) 22:201-203.

¹³⁴ Bergamaschi, R: Prognostic factor in multiple sclerosis. *International review of neurobiology*; Vol 79; p.423-47/2007/

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. P. Oschmann für die geduldige Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. H. Traupe, Leitender Direktor der Klinik für Neuroradiologie, danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsmaterials.

Frau G. Jurat für die prompte und erstklassige Ausführung der Photoarbeiten und die Präsentationshilfe meinen herzlichen Dank.

Herrn L. Engel danke ich für die Unterstützung der Archivdurchsuchung nach entsprechenden MRT-Aufnahmen.

Frau M. Hagenhoff und Frau S. von Gerlach danke ich für die intensive Unterstützung insbesondere in der computerbegründeten Problematik.

Meinen Eltern und meinen Großeltern danke ich für die moralische und materielle Unterstützung auf meinem bisherigen Weg.

Prognostic value of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b.

Laske, C., Oschmann, P., Tofighi, J., Kuehne SB., Diehl, H., Bregenzer, T., Kraus, J., Chatzimanolis, N., Bauer, R., Traupe, H., Kaps, M.

Department of Neurology, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany.

Eur Neurol 2001; 46(4): 210-4

Induction of sTNF-R1 and sTNF-R2 by interferon beta-1b in correlation with clinical and MRI activity.

Laske, C., Oschmann, P., Tofighi, J., Kuehne, SB., Diehl, H., Bregenzer, T., Kraus, J., Bauer, R., Chatzimanolis, N., Kern, A., Traupe, H., Kaps, M.

Department of Neurology, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany.

Acta Neurol Scand 2001 Feb; 103(2): 105-13