

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE  
PROF. DR. ULRICH BOGDAHN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

---

**ASSOZIATION VON KLINISCHEN UND KERNSPINTOMOGRAPHISCHEN  
PARAMETERN BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE  
- EINE RETROSPEKTIVE QUERSCHNITTSSTUDIE**

INAUGURAL - DISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES  
DER MEDIZIN

DER  
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VORGELEGT VON  
STEFANIE PRÜGL

2010



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE  
PROF. DR. ULRICH BOGDHORN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

---

**ASSOZIATION VON KLINISCHEN UND KERNSPINTOMOGRAPHISCHEN  
PARAMETERN BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE  
- EINE RETROSPEKTIVE QUERSCHNITTSSTUDIE**

INAUGURAL - DISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES  
DER MEDIZIN

DER  
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VORGELEGT VON  
STEFANIE PRÜGL

2010

Dekan:	Prof. Dr. med. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Ulrich Bogdahn
2. Berichterstatter:	PD Dr. Jürgen Schlaier
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Ingo Kleiter
Tag der mündlichen Prüfung:	03. Mai 2011

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Multiple Sklerose</b>	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.3 Klinische Einteilung, natürlicher Krankheitsverlauf und Prognose	2
1.1.4 Klinische Symptomatik	6
1.1.5 Diagnose der Multiplen Sklerose	7
1.1.6 Apparative Diagnostik	9
1.1.6.1 MRT-Diagnostik	9
1.1.6.1.1 MS-Läsionen	9
1.1.6.1.2 MS und Hirnatrophie	12
1.1.6.2 Liquordiagnostik	16
1.1.6.3 Elektrophysiologische Diagnostik	16
1.1.7 Therapie und Prophylaxe	16
<b>2. Fragestellung</b>	<b>18</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv und klinische Verlaufsparemeter</b>	<b>19</b>
<b>3.2 MRT Akquisition</b>	<b>21</b>
<b>3.3 MRT Auswertung</b>	<b>22</b>
3.3.1 Auswertung Läsionen	22
3.3.2 Auswertung Atrophie	24
3.3.2.1 Auswertung Atrophie 2-dimensional/linear	24
3.3.2.2 Auswertung Atrophie 3-dimensional	25
3.3.2.3 Validierung	27
3.3.2.4 Kontrollkollektiv	27
<b>3.4 Statistische Auswertung</b>	<b>27</b>
<b>3.5 Ethische Belange</b>	<b>29</b>

Inhaltsverzeichnis	II
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
<b>4.1 Klinische Daten</b>	<b>30</b>
4.1.1 Beschreibung der Basisdaten der Studienpopulation	30
4.1.2 Korrelation der klinischen Parameter untereinander	32
<b>4.2 Läsionen</b>	<b>33</b>
4.2.1 Ergebnisse der Auswertung und Vergleich der Untergruppen	33
4.2.2 Korrelationen der Entzündungsparameter mit klinischen Parametern	35
4.2.2.1 Gesamtkollektiv	35
4.2.2.2 Patienten mit RRMS-Verlaufstyp	38
4.2.2.3 Patienten mit SPMS- und PPMS-Verlaufstyp	40
4.2.2.4 Patienten im Alter von 15 – 55 Jahren	41
4.2.2.5 Patienten mit einer Erkrankungsdauer $\leq 2$ Jahre	41
4.2.2.6 Patienten ohne immunmodulierende Therapie zum ZP der 1. MRT	42
4.2.2.7 RRMS-Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren ohne Therapie zum ZP der 1. MRT	43
<b>4.3 Atrophie</b>	<b>44</b>
4.3.1 Vergleich der BCR und W3V errechnet aus FLAIR und T1-gewichteten Sequenzen	44
4.3.2 Vergleich der BPF errechnet aus T1- und T2-gewichteten Sequenzen	45
4.3.3 Ergebnisse der Atrophiemessung und Vergleich der Untergruppen	46
4.3.3.1 Vergleich der automatischen vs. semiautomatischen Methode	46
4.3.3.2 Vergleich der BPF der MS-Patienten mit der BPF des gesunden Kontrollkollektivs	47
4.3.3.3 Vergleich der Atrophieparameter zwischen RRMS und progredienter MS	48
4.3.4 Korrelationen der Atrophieparameter mit klinischen Parametern	49
4.3.4.1 Gesamtkollektiv	49
4.3.4.2 Patienten mit RRMS-Verlaufstyp	54
4.3.4.3 Patienten mit SPMS- und PPMS-Verlaufstyp	55
4.3.4.4 Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren	57
4.3.4.5 Patienten mit einer Erkrankungsdauer $\leq 2$ Jahre	58
4.3.4.6 Patienten ohne immunmodulierende Therapie zum ZP der 1. MRT	59
4.3.4.7 RRMS-Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren ohne Therapie zum ZP der 1. MRT	59

<b>4.4 Korrelation Entzündungs-spezifischer Parameter mit Atrophie-spezifischen Parameter</b>	<b>61</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>62</b>
5.1 Beschreibung des Patientenkollektives, Vergleich der Untergruppen und Korrelation der klinischen Daten	62
5.2 Zusammenhang zwischen Entzündungs-spezifischen Werten in der cMRT und klinischen Daten	64
5.3 Atrophie – methodische Aspekte	68
5.2.1 T1 vs. T2	68
5.2.2 Automatische vs. semiautomatische Methode	69
5.2.3 Vergleich mit dem gesunden Kontrollkollektiv	70
5.4 Zusammenhang zwischen Atrophie-spezifischen Werten in der MRT und klinischen Daten	71
5.5 Zusammenhang zwischen Entzündungs-spezifischen Werten und Atrophie-spezifischen Werten in der MRT	77
5.6 Limitationen der Studie	78
5.7 Schlussfolgerung	80
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>82</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>90</b>
8.1 Abbildungsverzeichnis	90
8.2 Tabellenverzeichnis	92
8.3 Abkürzungsverzeichnis und Glossar	95
<b>9. Danksagung</b>	<b>97</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Multiple Sklerose**

Die Multiple Sklerose (MS) wurde erstmals umfassend von dem französischen Neurologen Jean Martin Charcot (1825-1893) beschrieben, der im Pariser Armenkrankenhaus „La Salpêtrière“ die klinischen Besonderheiten dieser Erkrankung untersuchte. Bei den Autopsien erkrankter Patienten fanden sich multiple gliöse Herde im zentralen Nervensystem (ZNS), weswegen die Erkrankung als „Sclerose en Plaque“ bzw. „Polysklerose“ bezeichnet wurde [1]. Heute spricht man dagegen eher von „Encephalomyelitis disseminata“ oder Multipler Sklerose (MS).

### **1.1.1 Epidemiologie**

Die MS ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen des ZNS. Weltweit wird die Zahl der Erkrankten auf mehr als zwei Millionen geschätzt. Das Erstmanifestationsalter liegt meist zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade [2, 3]. Bezüglich der Erkrankungshäufigkeit zeigt sich ein auffälliges geographisches Verteilungsmuster. In der äquatorialen Zone ist die MS seltener als in den nördlichen oder südlichen Breiten. Die höchste Prävalenz besteht in Großbritannien, Irland und Skandinavien. In Deutschland liegt die Prävalenz bei 149 Erkrankten pro 100.000 Einwohner, woraus sich eine Gesamtzahl von etwa 122.000 Erkrankten ergibt [4]. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei ca. 2-3 pro 100.000, wobei Frauen 2-3-mal häufiger betroffen sind als Männer [5].

### **1.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Nach wie vor ist die Ursache der Erkrankung nicht abschließend geklärt, es ist jedoch ein multifaktorielles Geschehen anzunehmen.

Wichtigster Einflussfaktor ist hierbei die genetische Prädisposition, die im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren die Erkrankungswahrscheinlichkeit festlegt. Nach dem aktuellen Wissensstand ist die MS eine T- und B-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung, die durch fokale, entzündlich-entmarkende Läsionen im ZNS mit unterschiedlich ausgeprägtem Verlust an Axonen, reaktiver Gliose und teilweiser Remyelinisierung gekennzeichnet ist. Die

Entmarkungsherde, die als so genannte „Plaques“ bezeichnet werden, sind gekennzeichnet durch den Verlust von Myelinscheiden und finden sich in der weißen Substanz des gesamten ZNS. Prädisloktionsstellen sind vor allem Sehnerven, Balken, Kleinhirn mit Kleinhirnstielen und der Boden des IV. Ventrikels [6].

Des Weiteren kommt es schon im frühen Krankheitsverlauf zu einer Atrophie der grauen und weißen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks, welche als Ausdruck einer irreversiblen degenerativen Gewebsschädigung zu verstehen ist [7].

### **1.1.3 Klinische Einteilung, natürlicher Krankheitsverlauf und Prognose**

Da sich bezüglich des klinischen Verlaufs der MS individuell sehr große Unterschiede zeigen, wurde die Erkrankung in verschiedene Subtypen eingeteilt, um so eine bessere Voraussage für den einzelnen Krankheitsfall und seine Entwicklung treffen zu können [8].

Insgesamt werden drei verschiedene Verlaufsformen, teilweise mit Untertypen, unterschieden:

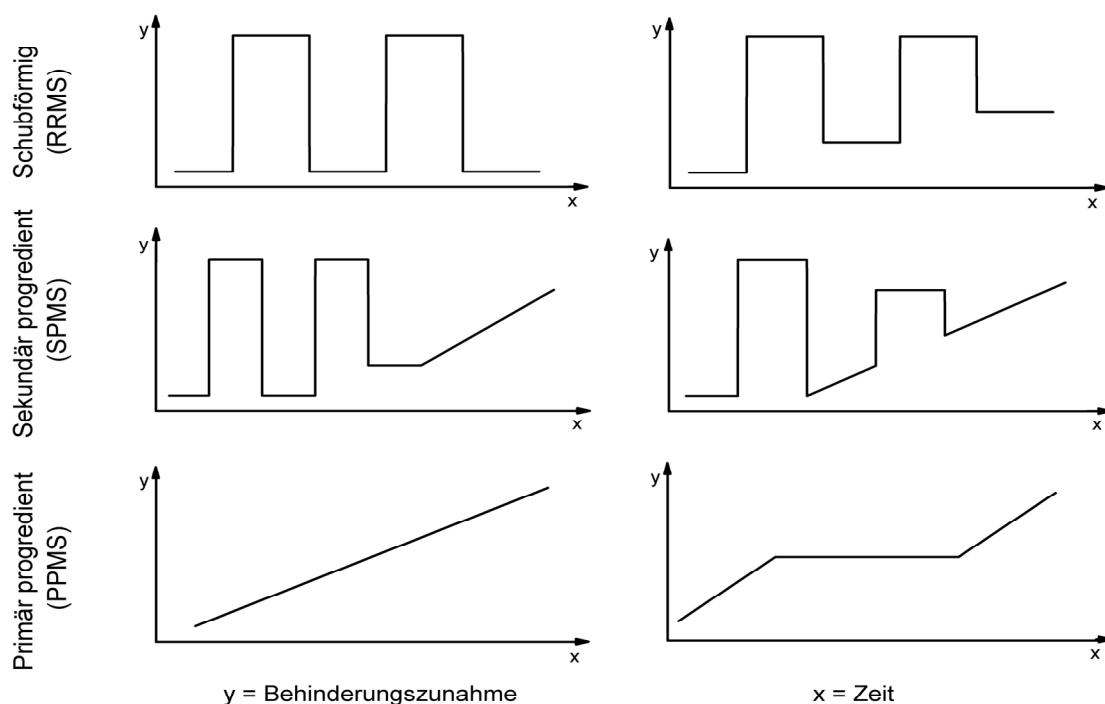
1. Schubförmig-remittierender Verlauf (relapsing remitting MS; RRMS)
2. Sekundär chronisch-progredienter Verlauf (secondary progressive MS; SPMS)
3. Primär chronisch-progredienter Verlauf (primary progressive MS; PPMS)

Als Schub bezeichnet man einen objektiv erfassbaren, neu aufgetretenen oder gravierend verschlechterten fokale-neurologischen Ausfall, der für die Dauer von mindestens 24 Stunden bestehen bleibt. Zur letzten vorhergegangenen Verschlechterung muss ein zeitlicher Abstand von mindestens einem Monat gegeben sein. Der Beginn eines Schubes kann in der Regel gut abgegrenzt werden, das Schubende ist dagegen schwieriger zu definieren, da auch inkomplette Remissionen möglich sind. Beim schubförmig-remittierenden Verlauf ist im Allgemeinen mit Besserungen innerhalb von einigen Tagen bis zu einem Monat zu rechnen. Die Rückbildung von Symptomen ist nach 2 Monaten noch in 85 % der Fälle möglich, nach 3 Monaten in 30 % und nach 6 Monaten immerhin noch in 10 % der Fälle [9]. Allerdings steigt mit der Erkrankungsdauer die Zahl an inkompletten Remissionen nach Schüben an.

Bei ca. 85-90% der Patienten beginnt die MS mit einem schubförmig-remittierenden Verlauf. Beim natürlichen Verlauf liegt die Schubrate (Anzahl der Schübe innerhalb eines Jahres) bei etwa zwei Schüben pro Jahr und nimmt im Verlauf der Erkrankung kontinuierlich ab. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Schubrate in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung, vor allem im ersten Erkrankungsjahr, am höchsten ist und im weiteren

Verlauf kontinuierlich abnimmt [10, 11]. Jeder zweite Patient mit schubförmigem Verlauf entwickelt innerhalb von zehn Jahren eine sekundär-progrediente Verlaufsform mit oder ohne überlagerte Schübe [12].

Etwa 10% der Patienten zeigen schon zu Beginn einen primär-progredienten Verlauf ohne abgrenzbare Schübe. Mit zunehmendem Alter bei Erkrankungsbeginn steigt auch der Anteil der Patienten mit einer primär-progredienten Verlaufsform. Die Verlaufsformen sind in Abbildung 1.1 grafisch dargestellt.



**Abb. 1.1** Grafische Darstellung der RRMS-, SPMS- und PPMS-Verlaufsform. Rechts dargestellt sind mögliche Varianten der jeweiligen MS-Verlaufsform

Da die einzelnen MS-Verlaufstypen nicht den gesamten Krankheitsverlauf eines Patienten widerspiegeln, wird häufig, anstatt von Verlaufstypen eher von MS-Stadien gesprochen, wobei dem schubförmigen Stadium in etwa jedem zweiten Fall ein chronisch-progredientes Stadium folgt.

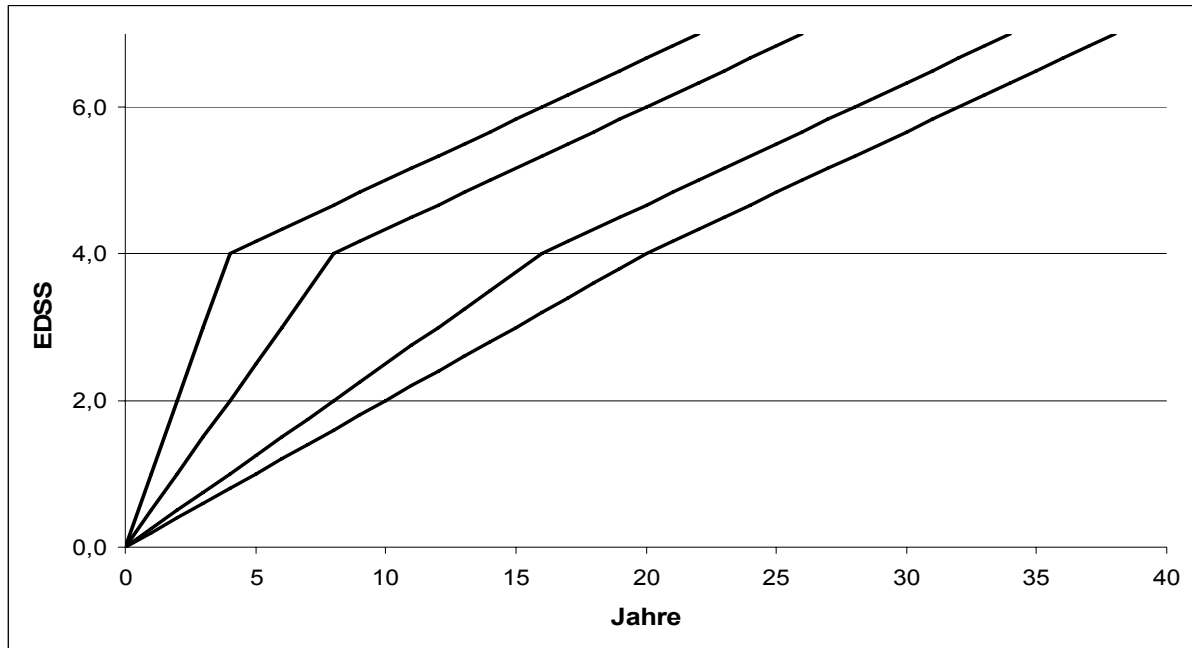
Unabhängig von der Verlaufsform besteht in Deutschland bei ca. 20% der Patienten ein so genannter benigner Verlauf der Erkrankung [13]. Nach initialen Schüben mit vollständiger Remission verschlechtert sich diese Form der MS im Laufe der Zeit nicht. Es kommt innerhalb eines Zeitraums von 15 Jahren zu keinen bleibenden Behinderungen (Expanded

Disability Status Scale (EDSS)  $\leq 3$  nach 15 Jahren) und zu keiner Einschränkung der Gehfähigkeit.

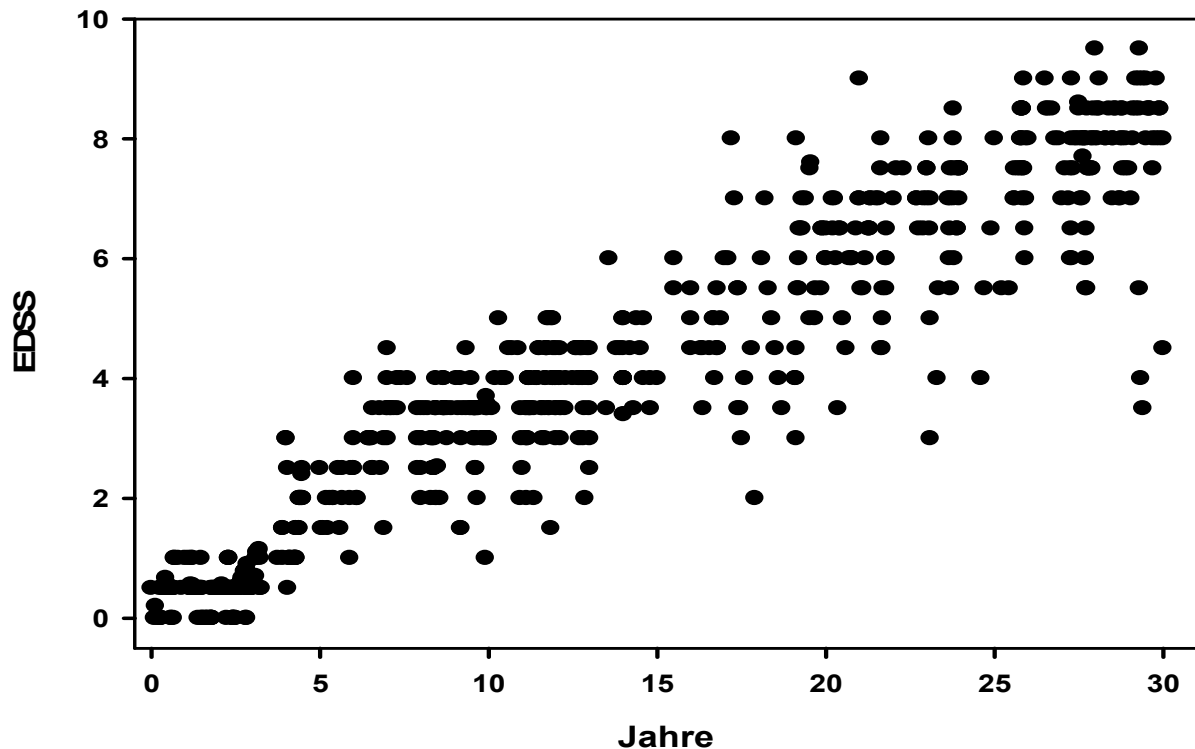
Die maligne MS vom Marburg-Typ findet sich in deutlich weniger als 5% der Fälle und manifestiert sich eher bei jüngeren Patienten. Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass sich bereits innerhalb der ersten Jahre eine erhebliche Behinderung einstellt, die gelegentlich zum Tode führen kann.

Die Prognose der MS ist auf Grund der Heterogenität der Verlaufsformen für den einzelnen Patienten schwer zu bestimmen. Insgesamt hat aber die MS eine bessere Prognose als häufig angenommen wird. Früher war die Lebenserwartung von MS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um ca. 15 Jahre reduziert. Durch die Möglichkeit der früheren Diagnosestellung und der besseren Therapiemöglichkeiten beträgt die Einschränkung der Lebenserwartung heute nur noch etwa 6-7 Jahre [14].

Prognostische Parameter für einen günstigen Krankheitsverlauf sind ein Erkrankungsalter unter 35 Jahren, eine Optikusneuritis oder eine sensible Störung als Erstmanifestation, ein schubförmig vollständig remittierender Verlauf bei niedriger Schubrate in den ersten 2 Jahren, eine lange Phase mit einem EDSS  $< 3$ , sowie eine initial unauffällige MRT [13, 15]. Prognostisch ungünstig hingegen sind ein hohes Erstmanifestationsalter, eine multifokale oder motorische Erstsymptomatik, eine hohe Schubfrequenz in den ersten 2 Jahren, bleibende neurologische Ausfälle nach 5 Jahren und eine hohe Läsionslast in der initialen MRT [13, 16]. Unbehandelt sind 50% der Patienten mit initialer RRMS nach 10 Jahren Erkrankungsdauer auf eine Gehilfe angewiesen [17]. Alle großen Verlaufsstudien zeigen, dass sich der klinische Verlauf der MS nach Eintritt in ein chronisch-progredientes Stadium unabhängig von den oben genannten Parametern kontinuierlich verschlechtert, also unabhängig ist vom Verlaufstyp, der Anzahl der Schübe und der Erkrankungsdauer bis zu diesem Zeitpunkt. Nach Eintritt in ein progredientes Stadium wird der EDSS von 6 bzw. 7-8 im Durchschnitt nach 12 bzw. 22 Jahren erreicht [18, 19]. Die Schubfrequenz hat im chronischen Stadium keinen Einfluss mehr auf den weiteren Krankheitsverlauf [12]. Dieser natürliche Verlauf der Krankheitsentwicklung für verschiedene MS-Verläufe ist in Abbildung 1.2 grafisch dargestellt. Außerdem zeigt sich beim Vergleich der Krankheitsentwicklung von MS-Patienten verschiedener epidemiologischer Studien, dass ein ähnlicher zeitlicher Verlauf bis zum Erreichen bestimmter körperlicher Beeinträchtigungen, gemessen am EDSS, besteht. (Abbildung 1.3).



**Abb. 1.2** Mittlere Zeit bis zum Erreichen verschiedener Beeinträchtigungsgrade, gemessen mit dem EDSS Die verschiedenen Kurven repräsentieren unterschiedliche MS-Verläufe, die nach Eintritt in ein progredientes Stadium (hier bei einem EDSS von 4,0) in eine uniforme Krankheitsprogression übergehen.



**Abb. 1.3** Zeitlicher Verlauf der Krankheitsentwicklung einer MS-Kohorte, modifiziert nach [20]. In diesem Patientenkollektiv lag die Zeit bis zum Erreichen eines EDSS von 3,0 bei 8 Jahren, von 6,0 bei 20 Jahren und von 7,5 bei 30 Jahren

### 1.1.4 Klinische Symptomatik

Je nach Lokalisation der Läsionen im ZNS können bei der MS eine Vielzahl klinischer Symptome auftreten. Es existieren jedoch einige für MS typische Symptome und Befundkonstellationen. Die häufigsten Erstmanifestationen sind Optikusneuritiden, Gangstörungen und Paresen der Beine und Störungen der Sensibilität, häufig in Form von unangenehmen Missempfindungen [21]. Daneben können Schwindel oder ein Kleinhirnsyndrom mit Ataxie und Augenbewegungsstörungen sowie Störungen der Sphinkterfunktion von Blase und Mastdarm auftreten. Typische Symptomkombinationen im weiteren Verlauf sind zum Beispiel Sensibilitätsstörungen und eine spastische Paraparese der Beine, rezidivierende Lähmungen wechselnder Augenmuskelnerven oder ein spastisch-ataktischer Gang mit Sensibilitätsstörungen und Blasenstörungen [6].

Da die Symptome der MS so heterogen und ihre Veränderungen anamnestisch nicht zuverlässig erfassbar sind, ist es üblich den Schweregrad der Erkrankung anhand eines standardisierten Bewertungsbogens festzustellen. Eine häufig verwendete Leistungsskala ist die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke [22]. Der EDSS erfasst auf 11 Stufen von 0-10 den Grad der Behinderung von MS-Patienten. Die motorischen Funktionen, insbesondere das selbstständige Gehen sind hierbei besonders gewichtet (Tabelle 1.1).

EDSS	Behinderungsgrad
0	Normaler neurologischer Befund
1,0	Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde in einem funktionellen System
1,5	Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde in mehr als einem funktionellen System
2,0	Minimale Behinderung in einem funktionellen System
2,5	Minimale Behinderung in mehr als einem funktionellen System
3,0	Ohne Hilfe gehfähig, leichtgradige Behinderung in einem funktionellen System
3,5	Ohne Hilfe gehfähig, mäßige Behinderung in mehr als einem funktionellen System
4,0	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 500 m, schwere Behinderung in einem funktionellen System
4,5	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 300 m, schwere Behinderung in einem oder mehrerer funktioneller Systeme
5,0	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 200 m, volle Arbeitsfähigkeit nicht möglich
5,5	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 100 m
6,0	Mit einseitiger Gehhilfe gehfähig über mind. 100 m
6,5	Mit beidseitiger Gehhilfe gehfähig über mind. 20 m
7,0	Gehfähigkeit mit Hilfe höchstens 5 m, aktiver Rollstuhlfahrer, Transfer ohne Hilfe
7,5	Gehfähigkeit mit Hilfe wenige Schritte, aktiver Rollstuhlfahrer, Transfer nur mit Hilfe
8,0	An Rollstuhl gebunden, Arme funktionell einsetzbar, Transfer nur mit Hilfe, Selbstpflege weitgehend möglich
8,5	Weitgehend ans Bett gebunden, Gebrauch der Arme eingeschränkt möglich, Selbstpflege eingeschränkt möglich
9,0	Bettlägerig, Arme funktionell nicht einsetzbar, Patient kann essen und kommunizieren
9,5	Gänzlich hilfloser Patient, unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren
10	Tod infolge MS

**Tab. 1.1** Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke [22]

### 1.1.5 Diagnose der Multiplen Sklerose

Die Diagnose der MS wird klinisch und MR-tomographisch gestellt [23, 24] und ist auf Grund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe und des Fehlens MS-spezifischer Symptome nicht immer einfach zu verifizieren. Sie gründet sich vor allem auf fokale neurologische Ausfälle, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten an verschiedenen Stellen des ZNS auftreten. Dies wird auch als Disseminierung in Zeit und Ort bezeichnet. Die klinische Symptomatik wird durch die unten genannten technischen Zusatzuntersuchungen ergänzt, wobei vor allem der MRT-Untersuchung eine zentrale Rolle zukommt.

Trotz der hohen Sensitivität der kernspintomographischen Bildgebung zur Detektion von MS-Herden, sind diese nicht spezifisch für die MS. So werden MS-ähnliche Läsionen sowohl bei anderen Erkrankungen als auch bei gesunden Probanden gefunden. Auf Grund dieser Tatsache wurden Kriterien entwickelt, die es ermöglichen, MRT-Befunde als MS-spezifisch zu klassifizieren. Als wichtigstes Werkzeug sind hier die Barkhof-Kriterien zu nennen [25]. Diese Kriterien berücksichtigen die Anzahl, Lokalisation (juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell) und Aktivität (Kontrastmittelaufnahme) der Läsionen und sind in Tabelle 1.2 gezeigt.

#### **MRT-Kriterien für Multiple Sklerose nach Barkhof**

**Gefordert sind drei der vier Kriterien:**

- 1 Kontrastmittel-aufnehmende Läsion oder 9 T2-hyperintense Läsionen
- $\geq 1$  infratentorielle Läsion(en)
- $\geq 1$  juxtakortikale Läsion(en)
- $\geq 3$  periventrikuläre Läsionen
- 1 spinale Läsion kann 1 infratentorielle Läsion ersetzen

**Tab. 1.2 MRT-Kriterien für Multiple Sklerose [25]**

Im Jahr 2001 schlug ein internationales Expertengremium unter dem Vorsitz von Ian McDonald diagnostische Kriterien zur Diagnose der MS vor, die 2005 in überarbeiteter Form veröffentlicht wurden [26, 27] und die die Barkhof-Kriterien in ihr Schema einbeziehen. (Tabelle 1.3).

Klinische Präsentation	Zusätzliche Parameter, die für die Diagnose benötigt werden
<ul style="list-style-type: none"> <li>► Zwei oder mehr Schübe</li> <li>► Zwei oder mehr objektivierbare klinisch evidente Läsionen</li> </ul>	Keine; klinische Evidenz ist ausreichend
<ul style="list-style-type: none"> <li>► Zwei oder mehr Schübe</li> <li>► Eine objektivierbare klinisch evidente Läsion</li> </ul>	Disseminierung im Raum*, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>► MRT</li> <li>► oder ein positiver Liquorbefund** plus zwei oder mehr MS-typische MRT-Läsionen</li> <li>► oder Abwarten eines weiteren Schubes, der durch eine Läsion an einer anderen Lokalisation verursacht ist</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>► Ein Schub</li> <li>► Zwei oder mehr objektivierbare klinisch evidente Läsionen</li> </ul>	Disseminierung in der Zeit***, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>► MRT</li> <li>► oder zweiten klinischen Schub</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>► Ein Schub</li> <li>► Eine objektivierbare klinisch evidente Läsion</li> </ul> (monosymptomatische Präsentation, klinisch isoliertes Syndrom)	Disseminierung im Raum, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>► MRT</li> <li>► oder positiver Liquorbefund plus zwei oder mehr MS-bedingte MRT-Läsionen</li> </ul> <u>Und</u> Disseminierung in der Zeit, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>► MRT</li> <li>► oder zweiten klinischen Schub</li> </ul>
Chronisch-progrediente Verlaufsform (PPMS) <ul style="list-style-type: none"> <li>► Symptome vereinbar mit MS</li> <li>► Progression <math>\geq 1</math> Jahr (retro-oder prospektiv)</li> </ul>	mindestens zwei der folgenden Punkte treffen zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>► positive MRT des Gehirns (neun T2-Läsionen oder vier oder mehr T2-Läsionen mit positivem VEP)</li> <li>► positive MRT des Rückenmarks (zwei oder mehr T2-Läsionen)</li> <li>► positiver Liquorbefund</li> </ul>

**Tab. 1.3 McDonald-Kriterien zur Diagnose der Multiplen Sklerose [26, 27]**

\* räumliche Disseminierung: siehe Barkhof-Kriterien, Tabelle 1.2

\*\* positiver Liquor: oligoklonale Banden oder erhöhter IgG-Index

\*\*\* zeitliche Disseminierung: wenigstens eine kontrastmittel-aufnehmende Läsion mind. 3 Monate nach Beginn des 1. Schubs oder wenigstens eine neue T2-Läsion zu einem beliebigen Zeitpunkt im Vergleich zu einer Referenz MRT, die  $\geq 30$  Tage nach Beginn des ersten Schubs durchgeführt wurde.

Eine MS liegt demnach vor, wenn die McDonald Kriterien erfüllt sind und klinisch relevante Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden. Wenn nicht alle Kriterien erfüllt sind, die Symptomatik jedoch eine MS wahrscheinlich macht, spricht man von einer möglichen MS. Nach späterem Nachweis der zeitlichen Dissemination mittels MRT ist es anhand dieser Kriterien auch möglich, bereits nach der ersten Präsentation einer neurologischen Symptomatik die Diagnose einer MS stellen zu können.

## **1.1.6 Apparative Diagnostik**

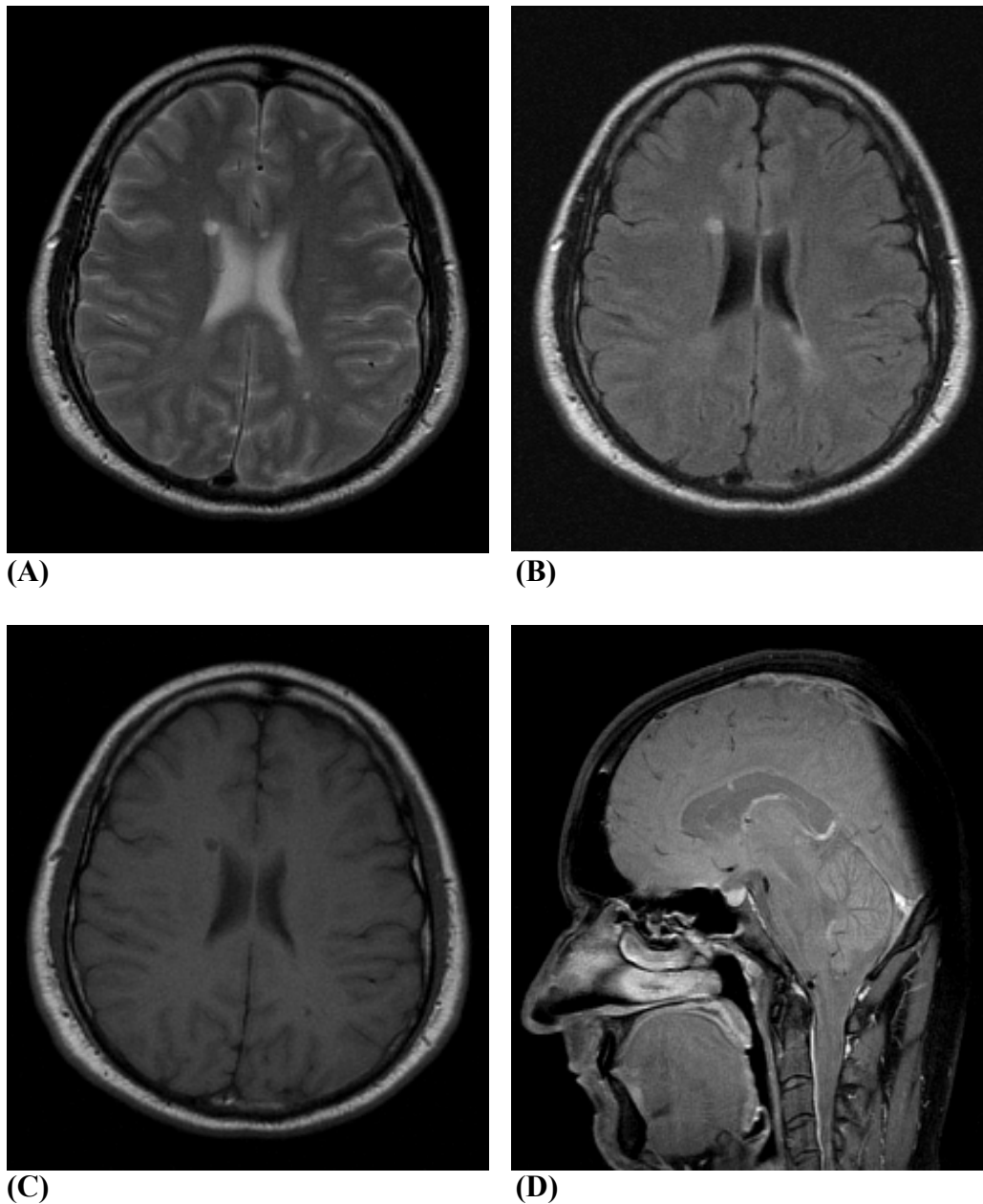
### **1.1.6.1 MRT-Diagnostik**

Nach der Einführung in die bildgebende Diagnostik wurde die MRT aufgrund ihrer Überlegenheit im Vergleich zur Computertomographie (CT) rasch das Verfahren der Wahl bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS [28, 29]. Durch ihre hohe örtliche Auflösung ist es möglich, die Disseminierung der MS-Herde in Ort und Zeit darzustellen und zwischen verschiedenen betroffenen funktionellen Systemen des ZNS zu differenzieren.

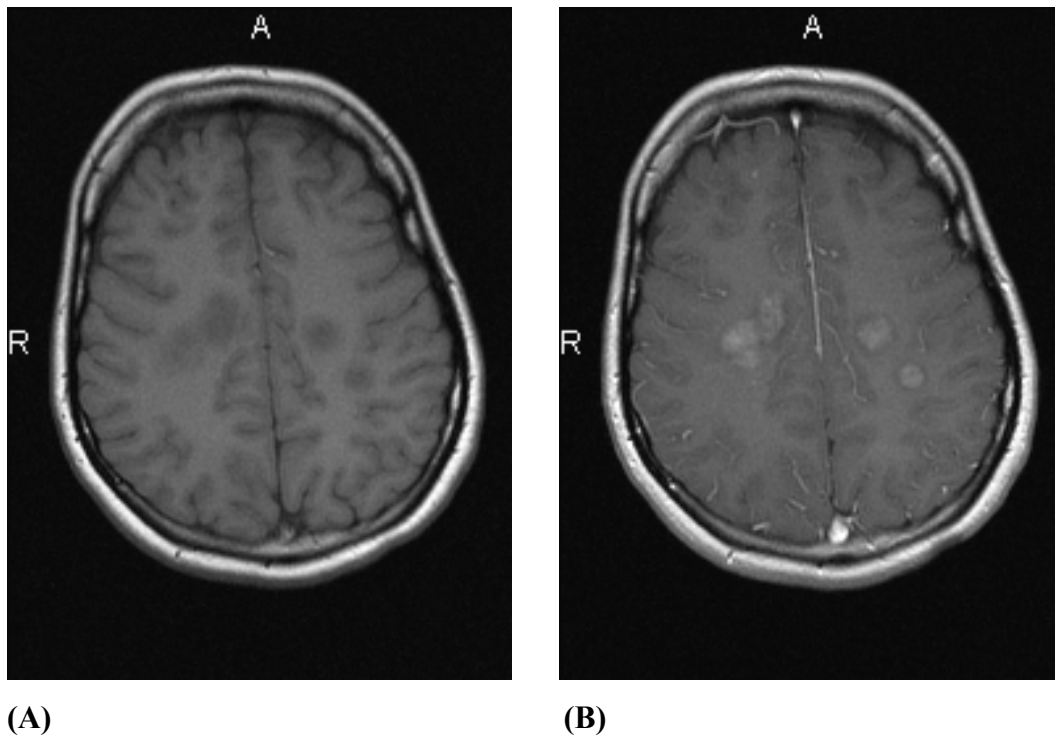
#### **1.1.6.1.1 MS-Läsionen**

Gebräuchliche Sequenzen zur Darstellung von MS-Herden sind T1- und T2-Wichtungen. In der T1-Wichtung erscheinen Läsionen hypointens und repräsentieren akute und vor allem chronische Läsionen, sog. „Black Holes“. Die T1-Wichtung ist daher ein guter Indikator für den Myelinabbau bzw. Axonverlust und somit ein wichtiger Parameter für die Evaluierung des Fortschreitens des Behinderungsgrades. In der T2-Wichtung erscheinen die Läsionen hyperintens und sind vor allem in der weißen Substanz radiär um die Seitenventrikel und im periventrikulären Marklager lokalisiert [30]. Besonders charakteristisch sind Läsionen im Corpus callosum, die bei 80-90% der Patienten gefunden werden und von relativ hohem diagnostischen Wert sind, da diese Läsionslokalisation bei anderen entzündlichen Erkrankungen nur selten anzutreffen ist. Eine weitere Sequenz, die häufig in der Routinediagnostik eingesetzt wird, ist die sog. „Fluid Attenuated Inversion Recovery“- (FLAIR)-Sequenz. FLAIR-Sequenzen ermöglichen es, in den T2-gewichteten Bildern flüssigkeitsintense Signale zu unterdrücken und so Läsionen in liquornahen Bereichen besser darzustellen. Zur Erfassung von akuten entzündlichen Läsionen in der T1-Wichtung wird als Kontrastmittel Gadolinium verwendet. Bei akuten entzündlichen Prozessen tritt Gadolinium durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke ins Gewebe über und reichert sich in frischen Läsionen an. Hierbei stellen sich die Läsionen hyperintens dar. Die frischen Läsionen weisen allerdings eine unterschiedliche Dauer der Gadolinium-Anreicherung auf. Dreiviertel der Läsionen reichern das Kontrastmittel weniger als vier Wochen, nur 5% der Läsionen reichern es mehr als 3-4 Monate an [31, 32].

In Abbildung 1.4 und 1.5 sind MRT-Befunde von MS-Patienten in unterschiedlichen Wichtungen exemplarisch dargestellt.



**Abb. 1.4** MRT-Befunde eines 32-jährigen Patienten mit CIS (EDSS 0). Zum Zeitpunkt der ersten klinischen Manifestation zeigen die (A) T2- und (B) FLAIR-gewichteten Aufnahmen typische ovale Läsionen im periventrikulären Marklager die in der (C) T1-gewichteten Aufnahme als „Black holes“ imponieren. In der (D) sagittalen PD-Wichtung ist eine MS-typische Läsion im Balken zu erkennen



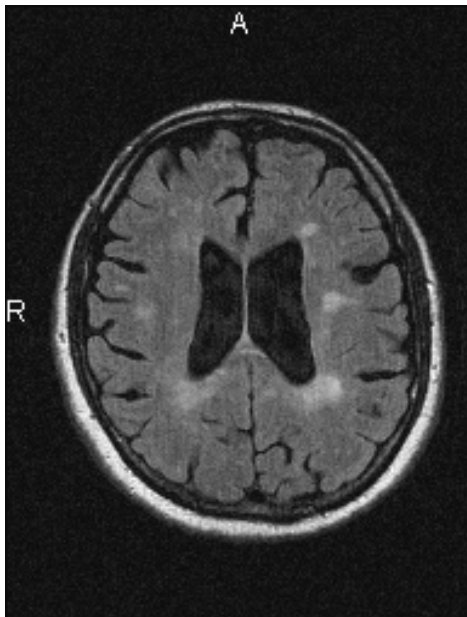
**Abb. 1.5** MRT-Befunde einer 25-jährigen Patientin mit rasch progredienter MS (EDSS 4). Zum Zeitpunkt der klinischen Erstmanifestation zeigt die (A) native T1-gewichtete Aufnahme multiple hypointense Marklagerläsionen mit Kontrastmittelaufnahme (B) als Zeichen einer Schrankenstörung bei aktiven Läsionen

Anhand der Morphologie der cerebralen MS-Läsionen ist es möglich, Aussagen über die weitere Krankheitsprogression zu treffen. So wurde festgestellt, dass die Menge bzw. Lokalisation von Läsionen bei Patienten mit erstem MS-verdächtigen Ereignis mit der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer definitiven MS korreliert [16, 33, 34]. Dabei scheinen vor allem die Zahl der Läsionen und das Vorhandensein von infratentoriellen Läsionen Risikofaktoren für eine schnelle Krankheitsentwicklung zu sein [35-37].

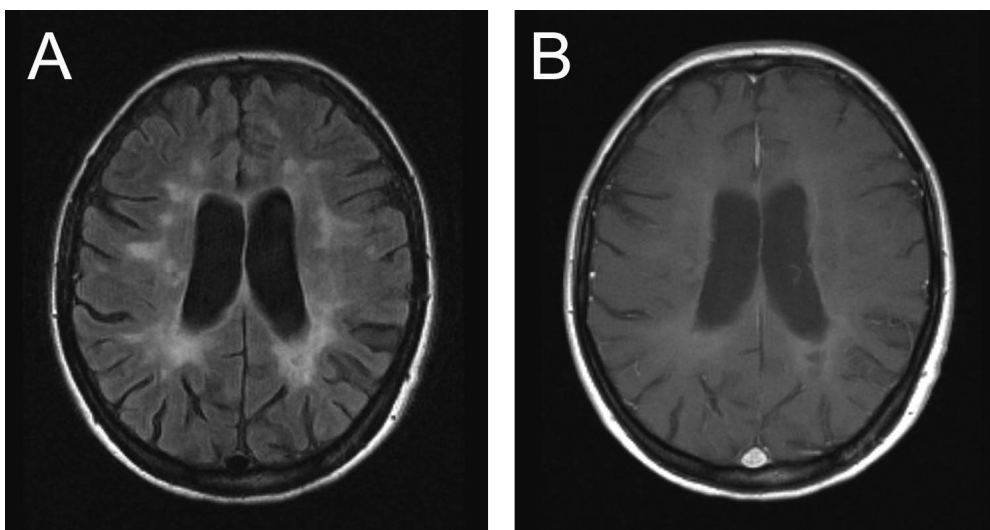
Bei Patienten mit gesicherter MS wurde gezeigt, dass der Behinderungsgrad im weiteren Verlauf mit der Anzahl an neu aufgetretenen MS-Herden sowie der Ausdehnung bereits bestehender Herde korreliert [38]. Nach wie vor ist jedoch der prognostische Vorhersagewert der MRT-Bildgebung für den Langzeitverlauf der MS unklar. In Längsschnittstudien fand man eine Korrelation zwischen MRT-Parametern, insbesondere der T2-Läsionslast zum Untersuchungsbeginn, und dem Behinderungsgrad im Laufe von 20 Jahren, wobei die Korrelation innerhalb der ersten 5 Jahre am höchsten war [39]. Im selben Zeitraum war außerdem bei Patienten, die aus einer initialen RRMS-Verlaufsform eine SPMS-Verlaufsform entwickelten die Zunahme der T2-Läsionslast um das dreifache höher als bei Patienten die eine schubförmige Verlaufsform beibehielten [39].

### 1.1.6.1.2 MS und Hirnatrophie

Ein weiterer wichtiger Faktor im Krankheitsverlauf ist die Hirnatrophie, die anhand der cerebralen Bildgebung mittels MRT und CT detektiert werden kann [40]. Die Hirnatrophie tritt in schwerer Form eher im späteren Verlauf der Erkrankung und bei progredienten Verlaufsformen auf, kann aber auch schon in der frühen Erkrankungsphase beobachtet werden [41]. Abbildungen 1.6 und 1.7 zeigen exemplarisch MRT-Bilder unterschiedlicher MS-Verlaufstypen mit Zeichen der Atrophie.



**Abb. 1.6** MRT-Befund eines 39-jährigen Patienten mit RRMS (EDSS 4,0). 14 Jahre nach der Erstmanifestation zeigen sich in der FLAIR-gewichteten Aufnahme multiple periventriculäre und juxtakortikale Marklagerläsionen und eine Atrophie, gekennzeichnet durch eine Erweiterung der Seitenventrikel und Prominenz der Hirnfurchen



**Abb. 1.7** MRT-Befunde einer 32-jährigen Patientin mit SPMS (EDSS 4,0). 12 Jahre nach der klinischen Erstmanifestation zeigen die (A) FLAIR - und (B) T1-gewichteten Aufnahmen ausgeprägte konfluierende Marklagerläsionen und eine Atrophie, gekennzeichnet durch eine Erweiterung der Seitenventrikel.

Betrachtet man die unterschiedlichen Verlaufstypen der MS, so zeigt sich ein Unterschied in der Lokalisation der Atrophie innerhalb des ZNS. Der RRMS-Verlaufstyp scheint demnach eher mit einer Zunahme der Ventrikelweite einherzugehen, während progressive Verlaufsformen eine kortikal betonte Atrophie im Verlauf aufzeigen [42].

Zur Bestimmung der Hirnatrophie wird zwischen manuellen und in unterschiedlichem Ausmaß automatisierten, computergestützten Verfahren unterschieden:

1. Zweidimensionale quantitative Methoden
2. Dreidimensionale quantitative Methoden
  - a. Segmentierungs-gestützte Methoden
  - b. Registrierungs-gestützte Methoden

Die zweidimensionalen Methoden gründen sich auf lineare, vorwiegend manuelle Messungen, die die lokale Atrophie des ZNS erfassen (Tabelle 1.4). Als wichtige Messungen sind hier die der Weite des 3.Ventrikels, der Seitenventrikel, des Gehirndurchmessers, des Corpus callosum und der Nuclei caudati zu nennen [40, 43]. Ein weiterer wichtiger Parameter ist die so genannte „Bicaudatio Ratio“ (BCR), die definiert ist als geringste Distanz zwischen den Capita nuclei caudati dividiert durch die Breite des Gehirns in der gleichen Ebene. Die BCR gilt als guter Marker für die subkortikale Atrophie bei MS-Patienten [44].

In Studien wurde gezeigt, dass sich über die Veränderung der Ventrikelweite innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei Patienten mit MS-verdächtigen Läsionen eine Aussage über die Krankheitsentwicklung treffen lässt. Bei Patienten, die eine definitive MS entwickelten, war die Zunahme der Ventrikelweite innerhalb des ersten Jahres wesentlich höher, als bei Patienten, deren Krankheitsbild stabil blieb [45, 46]. Ein weiterer aussagekräftiger Parameter, der durch manuelle Methoden bestimmt werden kann, ist die Dicke des Corpus callosum. In Querschnittstudien wurde festgestellt, dass MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden einen erheblich schmalen Balken aufwiesen [47]. Bei MS-Patienten wurde außerdem in Längsschnittstudien eine jährliche Verschmälerung des Balkens [43, 48] registriert.

Da die Anwendung von manuellen Methoden durch einen hohen Zeitaufwand und eine Abhängigkeit vom Untersucher und vom Partialvolumeneffekt gekennzeichnet ist, bedient man sich heute zunehmend halbautomatischer, dreidimensionaler Messmethoden, die die Reproduzierbarkeit der Messungen im Vergleich zu manuellen Messungen um 1-3% erhöhen [49] und durch eine schnellere Durchführbarkeit gekennzeichnet sind. Gerade wegen der

schnellen und einfachen Durchführbarkeit und der hohen Reproduzierbarkeit gewinnen außerdem vollautomatische Techniken zur Bestimmung der Hirnatrophie immer mehr an Bedeutung.

Sowohl halbautomatische, als auch vollautomatische Methoden bedienen sich der Segmentierung, die das Auftrennen des intrakraniellen Raums in parenchymalen und nicht-parenchymalen Anteil, und die Bestimmung des Volumens von grauer Substanz, weißer Substanz und der Liquorräume ermöglicht. Mit Hilfe dieser Methode lässt sich das Hirnparenchymvolumen, englisch „Brain parenchymal fraction“ (BPF), berechnen. Sie ist der Quotient aus Volumen des Hirnparenchyms dividiert durch das Volumen innerhalb der Schädelkalotte und zeigte in Studien einen guten Vorhersagewert für den Behinderungsgrad der Patienten [50-52]. Weitere Methoden, die sich auf die Segmentierung gründen, sind in Tabelle 1.4 aufgeführt.

Um atrophische Veränderungen des ZNS über die Zeit zu detektieren und die prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens zu erfassen wurden Registrierungs-basierte Methoden entwickelt [40]. Das individuelle Gehirn wird hierzu auf eine „Referenzgehirnmaske“ bzw. auf einen Datensatz eines zurückliegenden Zeitpunkts normiert. Für die Registrierung der Bilder werden Landmarken durch den Benutzer manuell eingegeben bzw. automatisch erstellt und die Bilder so transformiert, dass zwei korrespondierende Punktpaare aufeinander liegen. Die Registrierungs-basierten Methoden sind ebenfalls in Tabelle 1.4 aufgelistet.

Da sich bezüglich der Bestimmung der Hirnatrophie bei MS-Patienten bisher noch kein Goldstandard etabliert hat, wurden einige Studien durchgeführt, die die Unterschiede zwischen halbautomatischen und vollautomatischen Techniken zur Bestimmung der Hirnatrophie untersuchten [52, 53]. Sowohl halbautomatische als auch vollautomatische Techniken zeigten eine vergleichbar gute Reproduzierbarkeit und eine hohe Korrelation mit linearen Atrophieparametern, sowie eine moderate Korrelation mit dem Behinderungsgrad und den Läsionsparametern [52]. Die halbautomatischen Techniken zeichnen sich aber im Vergleich durch eine höhere Messgenauigkeit aus, die durch die Möglichkeit der Intervention durch den Anwender bei den unterschiedlichen Segmentierungsschritten bedingt ist [50, 52, 53].

Bei der Frage nach der unterschiedlichen Sensitivität und Genauigkeit von Segmentierungs- und Registrierungs-gestützten Methoden zeigte sich eine Überlegenheit der Registrierungs-gestützten Methoden, wobei beide untersuchten Methoden (*Brain Boundary Shift Integral* (BBSI) und *Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy* (SIENA)) vergleichbare Ergebnisse lieferten [54]. In der genannten Studie wurde die jährliche Zunahme

der Hirnatrophie bei RRMS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden mit Hilfe der Segmentierungs- und Registrierungs-gestützten Methoden (BBSI und SIENA) gemessen und mit 0,69% pro Jahr ( $p = 0,0003$ ) für BBSI und 0,71% pro Jahr ( $p = 0,0001$ ) für SIENA vergleichbare Werte erhoben.

<b>Methode</b>	<b>Messung</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<b>► Lineare zweidimensionale Methoden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Weite des Dritten Ventrikels (W3V)</li> <li>-Gehirndurchmesser</li> <li>-Balkendicke</li> <li>-Hirnrindendicke</li> <li>-Bicaudatio Ratio (BCR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Einfache Durchführbarkeit</li> <li>-Akquirierung von standardisierten Parametern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Untersuchungsabhängigkeit</li> <li>-Partialvolumeneffekt</li> <li>-Hoher Zeitaufwand</li> </ul>
<b>► Segmentierung (dreidimensional)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Brain Parenchymal Fraction (BPF)</li> <li>-SIENA-Erweiterung für Querschnittsuntersuchungen (SIENAX)</li> <li>-Medical Image Display and Analysis Software (MIDAS)</li> <li>-Statistical Parametric Mapping- (SPM)-based Segmentation</li> <li>-3DVIEWNIX (Linux Software Programme)</li> <li>-Central Cerebral Volume</li> <li>-Brain to intracranial Capacity Ratio</li> <li>-Seed-growing technique</li> <li>-Index of brain Atrophy</li> <li>-Whole Brain Ratio</li> <li>-Brain to intracranial cavity ratio</li> <li>-Brain to intracranial volume ratio</li> <li>-Fuzzy connectedness</li> <li>-Alfano Methode</li> <li>-Histogram Segmentation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hohe Reproduzierbarkeit</li> <li>-Geringer Arbeits- und Zeitaufwand</li> <li>-Hohe Messgenauigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-komplexe Messungen</li> <li>-Ergebnisse variieren je nach verwendetem Segmentierungs-Programm</li> <li>-Geringe Sensitivität bezüglich der Zunahme der äußeren Liquorräume bzw. der Hirnrindenatrophie, da diese nicht mitgescannt werden</li> <li>-Ungenauigkeit bei der Zuordnung der Läsionen zur grauen bzw. weißen Substanz</li> <li>-Eingeschränkte Anwendbarkeit auf MS bis zum heutigen Zeitpunkt</li> </ul>
<b>► Registrierung (dreidimensional)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Statistical Parametric Mapping (SPM)</li> <li>-Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy (SIENA)</li> <li>-Brain Boundary Shift Integral (BBSI)</li> <li>-Voxel-based morphometry</li> <li>-Template-driven segmentation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-sensitiv für Langzeitveränderungen</li> <li>-Diffuse Atrophie wird erfasst</li> <li>-Geringer Arbeits- und Zeitaufwand</li> <li>-Hohe Messgenauigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Zusätzliche Schritte bei der Bilderstellung nötig</li> <li>-komplexe Messungen</li> <li>-Eingeschränkte Anwendbarkeit auf MS bis zum heutigen Zeitpunkt</li> </ul>

**Tab. 1.4** Messmethoden zur Erfassung der Hirnatrophie, modifiziert nach [49]

### **1.1.6.2 Liquordiagnostik**

Der Liquor ist bei nahezu allen Patienten mit gesicherter MS pathologisch verändert. Typische Befunde sind hierbei eine leichte Vermehrung der Lymphozyten (Pleozytose), die üblicherweise 50 Zellen/ $\mu$ l nicht überschreitet und das Auftreten von Plasmazellen. Das Gesamteiweiß kann normal bis leicht erhöht sein bei einer relativen Vermehrung der IgG-Fraktion, was zum einen auf eine Störung der Blut-Liquor-Schranke, zum anderen auf eine lokale IgG-Synthese zurück zu führen ist. Diese autochthone IgG-Synthese findet sich in über 90% der Patienten mit gesicherter MS und lässt sich mit Hilfe der isoelektrischen Fokussierung qualitativ in Form eines oligoklonalen Banden-Musters nachweisen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass auch bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen des ZNS, wie Neuroborreliose oder anderen Meningoenzephalitiden, ähnliche Veränderungen des Liquors inklusive oligoklonaler Banden auftreten können.

### **1.1.6.3 Elektropysiologische Diagnostik**

Mit Hilfe der sensiblen und sensorischen Reaktionspotentiale, des Blinkreflexes und der transkraniellen Magnetstimulation gelingt der Nachweis von Funktionsstörungen des ZNS, die durch die klinische Untersuchung nicht angezeigt werden. Die genannten Methoden liefern somit wichtige Informationen bei klinisch stummen Läsionen. Besonders sensitiv ist hierbei der Nachweis verzögerter visuell evozierter Potentiale als Zeichen einer subklinischen, demyelinisierenden Schädigung des Nervus opticus.

### **1.1.7 Therapie und Prophylaxe**

Bei der Behandlung der MS werden verschiedene Strategien unterschieden:

- Behandlung des akuten Schubs
- Prophylaktische Behandlung zur Vermeidung weiterer Schübe und zur Entgegenwirkung der Progredienz
- Symptomatische Therapiemaßnahmen

Zur Therapie des akuten Schubes werden Kortikosteroide in Form einer hochdosierten, intravenösen Pulstherapie verwendet, die die Schübe verkürzen und abschwächen, jedoch keinen sicheren Einfluss auf den Langzeitverlauf der Erkrankung haben. Bei schwerwiegenden Schüben, die auf mehrmalige Gabe von Kortikosteroiden nur unzureichend ansprechen, sind die Plasmapherese oder die Gabe von Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid als ultima ratio möglich.

Die immunmodulatorische Basistherapie hat zum Ziel, die Schubfrequenz zu senken und der Progedienz der Erkrankung entgegenzuwirken. Durch die Basistherapie der RRMS kann die Anzahl der Schübe um 30-40% gesenkt werden. Als Therapiemöglichkeiten stehen hier Interferon-beta und Glatiramerazetat als Mittel der ersten Wahl sowie Azathioprin und Immunglobuline als Reservemedikamente zur Verfügung. Bei ausbleibendem Ansprechen kann eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron oder Natalizumab durchgeführt werden. Bei SPMS mit aufgesetzten Schüben kann hochdosiertes Interferon-beta gegeben werden, zur Progressionsverlangsamung hat sich die Gabe von Mitoxantron als wirksam erwiesen. Die PPMS ist durch immunmodulatorische Therapieformen nicht zu beeinflussen, eine Immunsuppression mit Mitoxantron kann versucht werden.

Neben diesen Substanzen, die direkt auf den Krankheitsverlauf Einfluss nehmen, stehen Medikamente und Maßnahmen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung, mit deren Einsatz Symptome und Komplikationen der MS reduziert und abgeschwächt werden können.

## 2. Fragestellung

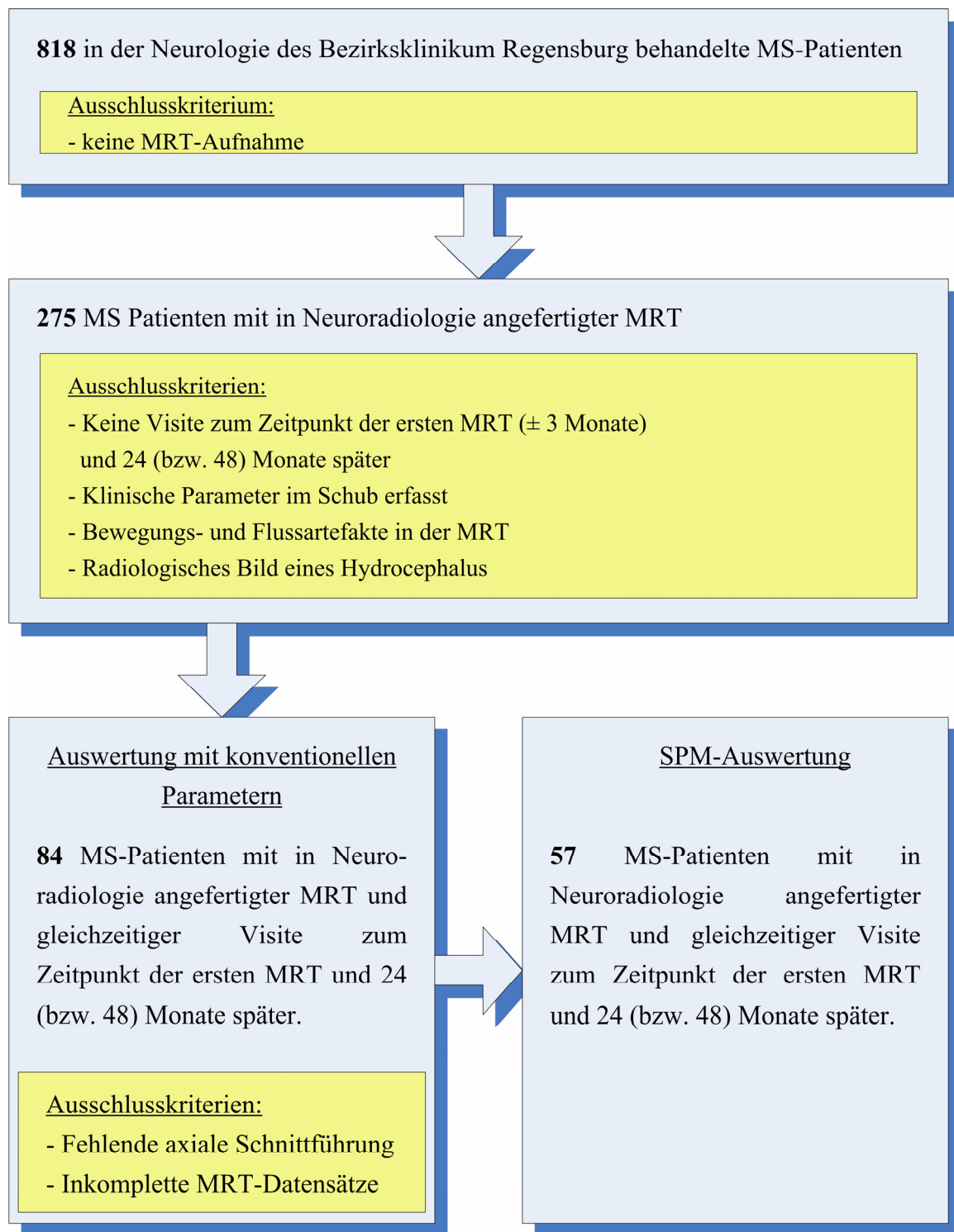
In der vorliegenden retrospektiven Querschnittstudie wurden bei Patienten mit Multipler Sklerose verschiedene Parameter der kraniellen Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Ziel dieser Studie war es, geeignete Entzündungs- und Atrophie-spezifische MRT-Parameter zu identifizieren, die mit klinischen Daten im Querschnitt korrelieren und als Basis für eine longitudinale Studie zur Prädiktion des weiteren Krankheitsverlaufs dienen können. Nachstehende Fragen sollten im Einzelnen geklärt werden:

- Wie hoch ist die Läsionslast von Patienten mit RRMS im Vergleich zu progredienter MS?
- Stellt das Ausmaß der Diffusität einen möglichen neuen Marker für Entzündung dar?
- Findet sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Läsionen in bestimmter Lokalisation und klinischen Parametern?
- Wie hoch ist das Ausmaß der Atrophie von Patienten mit RRMS im Vergleich zu progredienter MS, und besteht ein Zusammenhang zwischen Atrophieparametern und klinischen Daten?
- Findet sich ein Unterschied bezüglich der Atrophieparameter zwischen MS-Patienten und gesundem Kontrollkollektiv?
- Unterscheiden sich Berechnungen des Hirnvolumens ausgehend von T2- und T1-gewichteten Sequenzen?
- Liefert die Bestimmung von linearen Atrophieparametern eine vergleichbare, aber weniger aufwendigere Alternative zu einer (semi-)automatischen volumetrischen Atrophieberechnung mittels Statistical parametric mapping (SPM) 2?
- Findet sich ein Zusammenhang zwischen Entzündungs- und Atrophie-spezifischen MRT-Parametern?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Patientenkollektiv und klinische Verlaufsparemeter

Zu Beginn der Studie wurden alle zwischen 01.01.1999 und 15.08.2006 in der Neurologischen Universitätsklinik am Bezirksklinikum Regensburg behandelten MS-Patienten retrospektiv aus elektronischen und handschriftlichen Patientenakten identifiziert. Alle Patienten hatten eine klinisch gesicherte MS nach den Poser- (vor 2001) [55] bzw. McDonald-Diagnosekriterien (ab 2001) [26]. Die Diagnose war jeweils durch einen erfahrenen Neurologen gestellt worden. Aus diesem Kollektiv wurden wiederum alle Patienten, die in der Neuroradiologie des Bezirksklinikums Regensburg eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels erhalten hatten, in die Studie eingeschlossen. Berücksichtigt wurden lediglich Schädel-MRT, nicht jedoch spinale MRT, da diese nicht in genügender Anzahl vorlagen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der ersten MRT keine klinische Visite stattgefunden hatte, wobei das Datum der Visite vom Datum der MRT  $\pm$  3 Monaten abweichen durfte. Weitere Ausschlusskriterien waren die Erfassung klinischer Verlaufsparemeter während eines Schubs, MRT-Aufnahmen mit Bewegungs- und / oder Flussartefakten, MRT-Aufnahmen mit dem zusätzlichen radiologischen Bild eines Hydrocephalus sowie MRT-Aufnahmen, die lediglich in koronarer bzw. sagittaler Schnittführung vorlagen. So standen für die Auswertung der Läsionslast und der linearen Atrophieparemeter 84 Patienten zur Verfügung. Zu einer zusätzlichen Einschränkung des Kollektivs für die Auswertung mit dem Programm Statistical Parametric Mapping (SPM) kam es durch inkomplette Datensätze der MRT-Aufnahmen nach Datentransfer, was auch durch wiederholte Ausführung nicht korrigiert werden konnte. Insgesamt konnte die 3-dimensionale, semiautomatische bzw. automatische Auswertung an 57 Patienten vorgenommen werden. Ein Flussdiagramm zur Auswahl der Studienteilnehmer ist in Abbildung 3.1 gezeigt.



**Abb. 3.1** Screening und Auswahl der Studienpopulation

Im Anschluss wurden aus den Patientenakten retrospektiv folgende Daten in pseudonymisierter Form erfasst: Name, Alter, Geschlecht, Datum und Anzahl der Visiten, Datum und Anzahl der MRT-Untersuchungen, Alter zum Zeitpunkt der ersten MRT,

Erkrankungsbeginn, Dauer der Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten MRT, klinischer Verlaufstyp zum Zeitpunkt der ersten MRT (verschlüsselt: RRMS:1, SPMS:2, PPMS:3), Expanded Disability Status Scale (EDSS) und MS Functional Composite Score (MSFC) (bestehend aus Nine-Hole-Peg-Test, Gehstrecke und Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)) zum Zeitpunkt der ersten MRT, Therapie (keine, Avonex, Betaferon, Copaxone, Rebif, Mitoxantron, andere) zum Zeitpunkt der ersten MRT. Die Angabe der Gehstrecke in Metern wurde analog zu den EDSS-Diagnosekriterien durch folgende Kategorien verschlüsselt:

- 0m:           `1`,
- 0-20m:       `2`,
- 20-100m:     `3`,
- 100-200m:   `4`,
- 200-300m:   `5`,
- 300-500m:   `6`,
- >500m:       `7`

Um für bestimmte Fragestellungen eine bessere Trennschärfe des Patientenkollektivs zu erreichen, wurde dieses nachträglich nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeschränkt. So entstanden Untergruppen mit folgenden Charakteristika: Alter von 15-55 Jahren, MS vom schubförmig-remittierenden Verlaufstyp (RRMS), MS vom chronisch progredientem Verlaufstyp (PPMS+SPMS), Erkrankungsdauer kleiner oder gleich zwei Jahre, keine Therapie zum Zeitpunkt der ersten MRT, RRMS Patienten im Alter zwischen 15 und 55 Jahren ohne Therapie.

### **3.2. MRT Akquisition**

Die zur Auswertung vorliegenden MRT-Aufnahmen des Schädels waren im Institut für Neuroradiologie der Universitätsklinik Regensburg und des Bezirksklinikums Regensburg an einem 1.5 Tesla Siemens Symphony Gerät erstellt worden. Die Protokolle waren für die jeweilige Untersuchung standardisiert, seit 1999 wurden jedoch Änderungen durchgeführt. Die anfangs genutzten Doppelecho-Sequenzen (PD / T2) wurden durch Einzelsequenzen ersetzt, zudem erfolgte eine Umorientierung der Protonen (PD)-gewichteten Sequenzen von axial nach sagittal. Zur Auswertung verwendet wurden 2D-Datensätze mit T1-gewichteten

Sequenzen ohne Kontrastmittel in koronarer Schichtführung, mit Kontrastmittel in axialer Schichtführung, PD-gewichtete Sequenzen in sagittaler, sowie T2- und FLAIR-gewichtete Sequenzen in axialer Schichtführung.

Die Schichtdicke betrug 6 mm mit einem Schichtabstand von 1,5 mm bei einem Distanzfaktor von 25 %. Die Echozeiten (TE) und Repetitionszeiten (TR) der einzelnen Sequenzen betrugen

- T1: TR 400-600 ms; TE 10-20 ms
- T2: TR > 2500 ms; TE > 80 ms
- PD: TR > 2500 ms; TE 15-25 ms
- FLAIR: TR > 3500 ms, TE > 80 ms

Die unterschiedlichen Echo- und Repetitionszeiten waren bedingt durch die Änderungen, die ab 1999 bei der Umstellung von Doppelecho nach getrennten Untersuchungen bzw. Gradientenumstellung vorgenommen worden waren.

### **3.3. MRT Auswertung**

Die Auswertung erfolgte durch zwei unabhängige, neuroradiologisch geschulte Untersucher (AH und SP), ohne Kenntnis von Identität und klinischen Merkmalen der Patienten.

#### **3.3.1. Auswertung Läsionen**

Zur Auswertung der Läsionslast bestimmten beide Untersucher gemeinsam und übereinstimmend am Bildschirm mit Hilfe der Software 'Syngo' (Siemens, Numaris / 4 Syngo MR 2004 A; VA25A) - der Standardsoftware der Workstations der Neuroradiologie Regensburg - die Anzahl der cerebralen Läsionen, einschließlich der Läsionen der Medulla oblongata, welche auf Höhe der unteren Olivenkerne als kaudale Begrenzung diente. Größere, sich über mehrere Schichten fortsetzende Läsionen wurden als eine Läsion gewertet. Je nach Lokalisation wurden die Läsionen wie folgt eingeteilt:

1. Supratentorielle Läsionen, bestehend aus subkortikalen und periventrikulären Läsionen, und infratentorielle Läsionen. Die Auswertung erfolgte an axialen FLAIR-gewichteten Sequenzen. PD- und T2-gewichtete Sequenzen wurden als Entscheidungshilfe und zur Kontrolle hinzugezogen. Die kaudale Begrenzung stellte die Medulla oblongata dar.

Konfluierende Läsionen wurden nur im Rahmen von „Diffusität“ gewertet und gingen in die restlichen Bewertungen nicht zusätzlich ein (siehe unten).

2. Die Gesamtzahl der Läsionen wurde als Summe aller supra- und infratentoriellen Läsionen aus axialen FLAIR-gewichteten Sequenzen ermittelt. Auch hier bildete die Medulla oblongata die kaudale Begrenzung.
3. Balkenläsionen wurden anhand der sagittalen PD-Wichtung mit „nicht vorhanden“ („nein“ / 0) oder „vorhanden“ („ja“ / 1) bewertet. Eine Läsion wurde als Balkenläsion definiert, wenn sie ganz oder teilweise im Corpus callosum lag. Die Anzahl der Balkenläsionen wurde nicht bestimmt.
4. An axialen T1-gewichteten Sequenzen wurde die Anzahl von „Black Holes“ bestimmt. Koronare T1-gewichtete Aufnahmen dienten der Entscheidungshilfe.
5. Die Anzahl von Gadolinium-anreichernden-Läsionen wurde anhand axialer T1 / Gd-Wichtungen ermittelt.
6. Alle MRT-Untersuchungen wurden zusätzlich auf die Erfüllung der Barkhofkriterien überprüft:
  - 1 Gd anreichernde Läsion oder 9 T2-Läsionen
  - $\geq 1$  infratentorielle Läsion
  - $\geq 1$  juxtakortikale Läsion
  - $\geq 3$  periventrikuläre LäsionenBei mindestens 3 von 4 erfüllten Kriterien galten die Barkhofkriterien als erfüllt. Es wurden 2 Kategorien gebildet; „nicht erfüllt“ (0) und „erfüllt“ (1).
7. Aufgrund teilweise stark konfluierender Läsionen in den axialen FLAIR-gewichteten Sequenzen, die nicht mehr gegeneinander abgegrenzt und der oben genannten Einteilung zugeordnet werden konnten, wurde zusätzlich die Kategorie „Diffusität“ eingeführt. Diese Kategorie war in der Literatur bisher nicht beschrieben worden und stellte einen rein experimentellen Ansatz dar. Dabei wurde der prozentuale Anteil der Fläche der konfluierenden Läsionen an der gesamten Fläche des Gehirnquerschnitts in einer axialen FLAIR-gewichteten Schicht beurteilt und danach in die drei Kategorien „gering“

(prozentualer Anteil < 10% des Gehirnquerschnitts), „mittel“ (prozentualer Anteil > 10% aber < 50%) und „ausgeprägt“ (prozentualer Anteil > 50%) aufgeteilt. Die Fläche konnte dabei nur geschätzt werden. Klar abgrenzbare Läsionen gingen in diese Bewertung nicht ein.

Eine sich über zwei oder mehr Schichten erstreckende „geringe“ Diffusität wurde als „mittlere“ Diffusität, eine sich über zwei oder mehr Schichten erstreckende „mittlere“ Diffusität als „ausgeprägt“ gewertet.

Die vier Kategorien über den Grad der Diffusität wurden folgendermaßen kodiert:

- `0` für keine Diffusität,
- `1` für gering ausgeprägte Diffusität,
- `2` für mittel ausgeprägte Diffusität,
- `3` für stark ausgeprägte Diffusität.

Eine Einteilung nach bestimmter Lokalisation erfolgte bei den als diffus gewerteten Läsionen nicht.

### **3.3.2. Auswertung Atrophie**

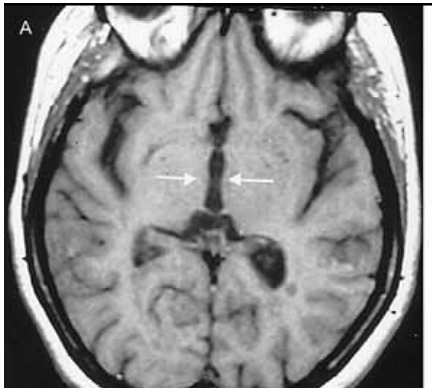
Zur Ermittlung des Ausmaßes der cerebralen Atrophie wurden 2-dimensionale und 3-dimensionale Parameter verwendet.

#### **3.3.2.1 Auswertung Atrophie 2-dimensional / linear**

Die 2-dimensionale bzw. lineare Auswertung erfolgte an axialen FLAIR-Sequenzen, falls nicht vorhanden an axialen T1-gewichteten Sequenzen. Der Vergleich beider Wichtungen zur Bestimmung von 2-dimensionalen Atrophieparametern ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Eine Stichprobe von 9 MS-Patienten des Ausgangskollektivs ist im Ergebnisteil (4.2) aufgeführt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software `Syngo` (Siemens, Numaris / 4 Syngo MR 2004 A; VA25A), der Standardsoftware der Workstations der Neuroradiologie.

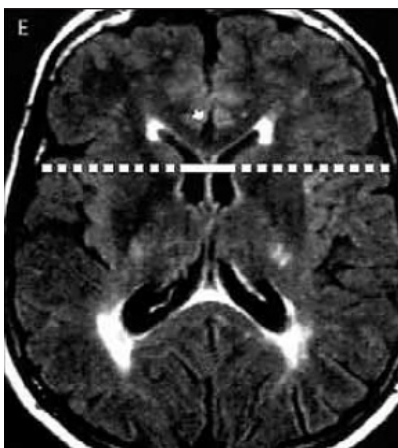
Zur Bestimmung der Atrophie wurden folgende Parameter herangezogen:

Die Weite des 3. Ventrikels (W3V): Gemessen wurde die Weite am anterior-posterioren Mittelpunkt des 3. Ventrikels.



**Abb. 3.2** Weite des dritten Ventrikels. Abb. aus [40]

Die Bicaudatio ratio (BCR): Geringste Distanz zwischen den Capita nuclei caudati dividiert durch die Breite des Gehirns in der gleichen Ebene.



**Abb. 3.3** Bicaudatio ratio, aus [40]

### 3.3.2.2 Auswertung Atrophie 3-dimensional

Die 3-dimensionale Auswertung wurde sowohl vollautomatisch als auch semiautomatisch mit Hilfe des Programms Statistical Parametric Mapping (SPM) 2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience; University College London) durchgeführt. Die SPM Software wurde ursprünglich für die Voxel-basierte Morphometrie entwickelt und enthält Methoden zur Klassifizierung der MRT-Voxel als weiße Substanz, graue Substanz oder Liquor.

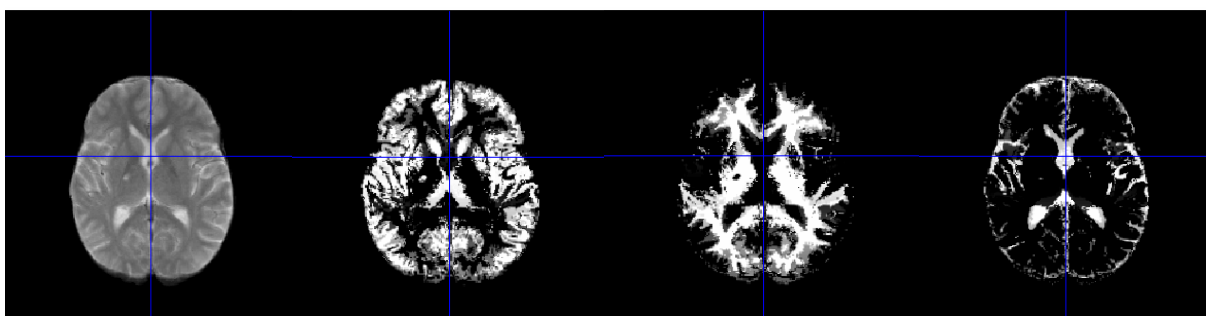
Das in der vorliegenden Arbeit verwendete SPM2 lief auf Basis des Programms Matlab version 7.1 (The MathWorks, Inc. Natick, MA, USA). Zusätzlich erforderlich war ein SPM

basiertes Tool (`spm_segment`), welches die Hirnvolumina in die verschiedenen Gewebeklassen parcelliert (segmentiert) – in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Liquor. Die einem bestimmten Gewebe zugeordneten Voxel wurden anschließend addiert und das entsprechende Volumen berechnet. Das Tool `spm_segment` ist im Internet frei verfügbar (<http://www.nmrgroup.ion.ucl.ac.uk/atrophy/index.html>).

Nach Einspielen von axialen T2-gewichteten Datensätzen in das Programm SPM2, wurden die Bilder reanguliert. Anhand der Commissura anterior wurden alle Aufnahmen im Raum stereotaktisch ausgerichtet, um eine Deckungsgleichheit der MRT-Aufnahmen und somit eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Anschließend erfolgte die Segmentierung mittels `spm-segment`. Nach der ersten Segmentierung, die vollautomatisch mittels Computer erfolgte, fiel in den Ergebnissen eine Mitsegmentierung von Teilen der Meningen, vor allem im Bereich der Schädelbasis und der Augenbulbi auf. Um diese Missklassifikation zu vermeiden, wurde eine zweite semiautomatische Segmentierung vorgenommen, bei der vor erneuter Segmentierung eine manuelle Bearbeitung der Bilder durch zwei unabhängige Untersucher durchgeführt wurde (s. 3.3.2.3). Mit Hilfe des Programms MRIcro 1.4 [56] konnten die fälschlicherweise mitsegmentierten Strukturen (vor der erneuten Segmentierung) ausgeschnitten werden (sog. Skalp-Editierung).

Sowohl die mittels der automatischen als auch die mittels der semiautomatischen SPM-Methode errechneten absoluten Volumina wurden zur Berechnung der „brain parenchymal fraction“ (BPF) herangezogen, dem Quotienten aus Volumen des Hirnparenchyms dividiert durch das Volumen innerhalb der Schädelkalotte:

$$\text{BPF} = \frac{GMV + WMV}{GMV + WMV + CSF}$$



**Abb. 3.4** Bestimmung der BPF eines MS-Patienten an T2-gewichteten Sequenzen mittels semiautomatischer Segmentierung mit SPM2. Von links nach rechts: axialer Schnitt, graue Substanz (GMV), weiße Substanz (WMV), Liquor (CSF).

### 3.3.2.3 Validierung

Die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der beiden Untersucher in der SPM-Auswertung wurde mittels der Interrater-Variabilität bestimmt; hierzu wurde eine Korrelation aller Ergebnisse (n=57) beider Untersucher durchgeführt.

Korrelation Untersucher 1 / Untersucher 2 = 0,939 ( $p < 0,01$ )

Zur Bestimmung der Intrarater-Variabilität, die die Schwankung der Ergebnisse bei wiederholten Messungen einer Größe durch einen Untersucher zum Ausdruck bringt, wurden die BPF-Ergebnisse eines Untersuchers nach wiederholter semiautomatischer Segmentierung (n = 4) verglichen [57].

- $\text{COV (coefficient of variation)} = \frac{\text{Standardabweichung (X)}}{\text{Mittelwert (X)}} = 0,00038$

### 3.3.2.4 Kontrollkollektiv

Zur Auswertung des 3-dimensionalen Atrophieparameters BPF der MS-Patienten standen lediglich T2-gewichtete Sequenzen zur Verfügung. Da in der Literatur bisher vor allem T1-gewichtete Sequenzen zur Berechnung verwendet werden, wurden von einem prospektiv erstellten Kontrollkollektiv mit 11 gesunden Probanden sowohl T1- als auch T2-gewichtete Sequenzen zum Vergleich angefertigt. Mit den dabei berechneten Volumina von grauer und weißer Substanz, Liquor und Gesamtvolumen wurden sowohl Korrelationsanalysen zwischen beiden Sequenzen, als auch ein Gruppenvergleich zwischen Kontrollkollektiv und Patienten durchgeführt.

Aus technischen Gründen konnte eine Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels und der Bicaudatio ratio am Kontrollkollektiv nicht erfolgen.

## 3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Programme Sigmastat 3.1. (Systat Software GmbH) sowie SPSS Version 14.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Zur statistischen Auswertung wurden Korrelationsanalysen und multiple Regressionsanalysen verwendet. Für die Korrelationsanalysen wurde mit Hilfe von Sigmastat 3.1 der Korrelationskoeffizient „r“ entweder nach Pearson oder nach Spearman berechnet. Eine Alterskorrektur hinsichtlich der Atrophie-spezifischen Parameter erfolgte nicht.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson „stellt ein normiertes Maß zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs dar“ [57].

$$\text{Pearson: } r = s_{xy} / s_x \times s_y$$

$s_{xy}$ : Kovarianz

$s_x, s_y$ : jeweils Standardabweichung [57]

Dieser wurde in statistischen Berechnungen mit Alter, Erkrankungsdauer, Weite des 3. Ventrikels, Bicaudatio ratio, BPF, periventrikulären Läsionen, subkortikalen Läsionen, infratentoriellen Läsionen, Gesamtzahl der Läsionen, Black Holes, Therapiewechsel und Schubrate erhoben.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman stellt ein „Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs“ dar und wird auch als Rangkorrelation bezeichnet [57]. Dieser wurde bei allen Korrelationen bezüglich Geschlecht, Verlaufstyp, EDSS und Gehstrecke, Balkenläsionen, Diffusität und Barkhofkriterien erhoben.

Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen, mit dessen Hilfe die Mittelwerte zweier unverbundener Stichproben verglichen wurden. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen kam zudem der Mann-Whitney Rangsummentest zum Einsatz. Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal Wallis Test herangezogen. Zusätzlich wurde beim Gruppenvergleich der Atrophiewerte der RRMS-Patienten mit Atrophiewerten der SPMS/PPMS-Patienten mit Hilfe des Programms SPSS eine Alterskorrektur durchgeführt, da die RRMS-Patienten im Durchschnitt wesentlich jünger waren als die SPMS/PPMS-Patienten.

Bei allen statistischen Berechnungen wurde zusätzlich der p-Wert berechnet, der eine Aussage über die Signifikanz eines Ergebnisses liefert [57]. Ein Testergebnis wurde als signifikant gewertet, wenn  $p < 0,05$  (5%) war.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Punktediagrammen, Regressionsgeraden bzw. Boxplots. In den Boxplots wurden die 25.-75. Perzentile sowie der Median angezeigt.

### **3.5 Ethische Belange**

Eine Genehmigung der Ethikkommission Regensburg wurde sowohl für die retrospektive Studie mit MS-Patienten als auch die prospektive Studie mit Probanden eingeholt (Aktenzeichen 09/034).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Daten

#### 4.1.1 Beschreibung der Basisdaten der Studienpopulation

In die Studie wurden 84 Patienten eingeschlossen, von denen zum Zeitpunkt der ersten MRT 59 Patienten an einer schubförmig-remittierenden und 25 Patienten an einer chronisch-progredienten Form der Multiplen Sklerose litten (Tabelle 4.1). Die Patienten waren im Mittel 38 Jahre alt, 60 der 84 Patienten waren weiblich. Die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der ersten MRT betrug im Mittel 8.2 Jahre, der EDSS 3.7, die Gehstrecke auf der Skala 0-7.0 5.7, also zwischen 200 und 500 m. Etwa ein Drittel (29.8%) der Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten MRT eine immunmodulierende Therapie erhalten.

Die 59 Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf waren im Durchschnitt 34 Jahre alt und somit signifikant jünger als die Patienten mit progredienter MS (46 Jahre), 43 der 59 Patienten waren weiblich. Von den 25 Patienten mit chronisch-progredientem Verlaufstyp (17 weiblich) litten 20 an einer sekundär-progredienten MS, 5 an einer primär-progredienten Form. Die Erkrankungsdauer der RRMS-Patienten war mit im Mittel 6.2 Jahren signifikant kürzer als die der SPMS/PPMS-Patienten (13.0 Jahre). Der EDSS der Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlaufstyp zum Zeitpunkt der ersten MRT betrug durchschnittlich 2.5 und war somit wie erwartet niedriger als der EDSS der Patienten mit chronisch-progredientem Verlaufstyp (6.2). Folglich war auch die Gehstrecke signifikant länger als die der SPMS/PPMS-Patienten. 27.1 % der RRMS-Patienten hatten eine immunmodulierende oder immunsuppressive Therapie erhalten, bei den SPMS/PPMS-Patienten waren es 36.0 %.

	Alle	RRMS	SPMS + PPMS
<b>N</b>	84	59	25
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert	38 ( $\pm$ 10.8)	34 ( $\pm$ 8.5)	** 46 ( $\pm$ 11.4)
Median	37	34	45
Spanne	17-71	17-55	26-71
<b>Geschlecht (m/w)</b>	24/60	16/43	8/17
<b>Verlaufstyp (SPMS/PPMS)</b>	-	-	20/5
<b>Erkrankungsdauer (Jahre)</b>	8.2 ( $\pm$ 7.3)	6.2 ( $\pm$ 5.9)	** 13.0 ( $\pm$ 8.1)
<b>EDSS</b>	3.7 ( $\pm$ 2.3)	2.5 ( $\pm$ 1.4)	** 6.2 ( $\pm$ 1.7)
<b>Gehstrecke</b>	5.67 ( $\pm$ 2.2)	6.74 ( $\pm$ 1.0)	** 3.24 ( $\pm$ 2.2)
<b>Immunmodulierende Therapie (ja/nein)</b>	25/59	16/43	9/16

**Tab. 4.1 Demographische Basisdaten der Studienpopulation.** Für Alter, Erkrankungsdauer, EDSS und Gehstrecke sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. EDSS und Gehstrecke sind mit Skalen abgebildet (0-10 bzw. 1-7). Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde der Mann-Whitney Rangsummentest verwendet. Statistisch signifikanter Unterschied  $p < 0.001$ : \*\*

Für die 3-dimensionale volumetrische Auswertung reduzierte sich das Patientenkollektiv, unter anderem aufgrund von Konvertierungsproblemen in das SPM-Programm, von 84 auf 57 Patienten (Tabelle 4.2), wovon 41 Patienten an einer schubförmig-remittierenden Form, 16 an der chronisch-progredienten Form litten.

Die 57 Patienten dieses Kollektivs waren im Mittel 39 Jahre alt, 38 Patienten waren weiblich. Die Erkrankungsdauer betrug im Mittel 7.1 Jahre, der EDSS zum Zeitpunkt der ersten MRT 3.4, die Gehstrecke betrug 5.8, was 200 bis 500m entspricht. 31.5 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten MRT eine immunmodulierende Therapie erhalten.

Die 41 Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf, von denen 29 weiblich waren, waren mit im Durchschnitt 35 Jahren signifikant jünger als die Patienten mit chronisch-progredientem Verlaufstyp. Die Erkrankungsdauer betrug mit im Mittel 5.7 Jahre - beinahe die Hälfte der Erkrankungsdauer der SPMS/PPMS-Patienten. Auch der EDSS der RRMS-Patienten fiel mit 2.5 wie erwartet signifikant geringer aus als der EDSS der Patienten mit chronisch-progredienter Verlaufsform (6.2). In der Gruppe mit schubförmig-remittierendem Verlaufstyp hatten zum Zeitpunkt der ersten MRT 26.8 % der Patienten eine Therapie erhalten, bei den Patienten mit chronisch-progredienter Verlaufsform 43.8 %.

	Alle	RRMS	SPMS+PPMS
<b>N</b>	57	41	16
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert	39 ( $\pm$ 11.5)	35 ( $\pm$ 8.7)	** 47 ( $\pm$ 12.6)
Median	37	34	44
Spanne	17-71	17-55	27-71
<b>Geschlecht (m/w)</b>	19/38	12/29	7/9
<b>Verlaufstyp (SPMS/PPMS)</b>	-	-	12/4
<b>Erkrankungsdauer (Jahre)</b>	7.1 ( $\pm$ 6.7)	5.7 ( $\pm$ 5.5)	* 10.8 ( $\pm$ 7.9)
<b>EDSS</b>	3.4 ( $\pm$ 2.2)	2.5 ( $\pm$ 1.6)	** 5.9 ( $\pm$ 1.6)
<b>Gehstrecke</b>	5.83 ( $\pm$ 2.0)	6.59 ( $\pm$ 1.3)	** 3.75 ( $\pm$ 2.2)
<b>Immunmodulierende Therapie (ja/nein)</b>	18/39	11/30	7/9

**Tab. 4.2 Demographische Daten der für die SPM-Analyse herangezogenen Patienten.** Für Alter, Erkrankungsdauer, EDSS und Gehstrecke sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. EDSS und Gehstrecke sind mit Skalen abgebildet (0-10 bzw. 1-7). Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde der Mann-Whitney Rangsummentest verwendet. Statistisch signifikanter Unterschied  $p = 0.01$ : \*,  $p < 0.001$ : \*\*

#### 4.1.2 Korrelation der klinischen Parameter untereinander

Um zu untersuchen, ob zwischen den klinischen Daten zum Zeitpunkt der ersten MRT ein Zusammenhang bestand, wurden die erhobenen klinischen Parameter Alter, Geschlecht, Verlaufstyp, Erkrankungsdauer, EDSS und Gehstrecke untereinander korreliert. Abgesehen vom Geschlecht, waren die Ergebnisse durchwegs signifikant (Tab. 4.3). So ging ein höheres Patientenalter mit einer längeren Erkrankungsdauer einher. Je höher das Alter und umso länger die Erkrankungsdauer der MS-Patienten war, umso höher waren die EDSS-Werte und desto kleiner die Gehstrecke. Da die Bewertung der Gehstrecke einen Teilbereich des EDSS darstellt, verwundert es nicht, dass die beiden Parameter ebenfalls signifikant korrelierten. Ein SPMS bzw. PPMS-Verlaufstyp ging mit einem höheren Alter, einer längeren Erkrankungsdauer und höheren EDSS-Werten einher. Zudem bestand ein Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Verlaufstyp und geringerer Gehstrecke.

	Alter	Geschlecht	Verlaufstyp	Erkrankungs- dauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Alter</b>	x	<b>-0.23*</b>	<b>0.48***</b>	<b>0.40***</b>	<b>0.51***</b>	<b>-0.35**</b>
<b>Geschlecht</b>	<b>-0.23*</b>	x	-0.09	-0.06	-0.04	-0.08
<b>Verlaufstyp</b>	<b>0.48***</b>	-0.09	x	<b>0.41***</b>	<b>0.68***</b>	<b>-0.73***</b>
<b>Erkrankungsdauer</b>	<b>0.40***</b>	-0.06	<b>0.41***</b>	x	<b>0.45***</b>	<b>-0.37***</b>
<b>EDSS</b>	<b>0.51***</b>	-0.04	<b>0.68***</b>	<b>0.45***</b>	x	<b>-0.73***</b>
<b>Gehstrecke</b>	<b>-0.35**</b>	-0.08	<b>-0.73***</b>	<b>-0.37***</b>	<b>0.73***</b>	x

**Tab. 4.3 Korrelation der klinischen Parameter zum Zeitpunkt 0.** Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (Geschlecht, Verlaufstyp, EDSS und Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient  $r$ , der  $p$ -Wert wurde folgendermaßen verschlüsselt:  $p < 0,001$ : \*\*\*,  $p < 0,01$ : \*\*,  $p < 0,05$ : \*. Siehe auch Tab. 4.4.

	Alter	Geschlecht	Verlaufstyp	Erkrankungs- dauer	EDSS	Gehstrecke
Alter	x	<b>0.035</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.010</b>
Geschlecht	<b>0.035</b>	x	0.416	0.575	0.689	0.454
Verlaufstyp	<b>&lt;0.001</b>	0.416	x	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Erkrankungsdauer	<b>&lt;0.001</b>	0.575	<b>&lt;0.001</b>	X	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
EDSS	<b>&lt;0.001</b>	0.689	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	x	<b>&lt;0.001</b>
Gehstrecke	<b>&lt;0.010</b>	0.454	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	x

**Tab. 4.4** Signifikanz der in Tabelle 4.3 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

## 4.2 Läsionen

### 4.2.1 Ergebnisse der Auswertung und Vergleich der Untergruppen

Um kernspintomographische mit klinischen Parametern korrelieren zu können, wurden zunächst verschiedene Entzündungs-spezifische Werte erfasst. Hierzu wurde die Anzahl der Läsionen in unterschiedlicher Lokalisation bestimmt und Mittelwert, Spanne und prozentualer Anteil berechnet (Tabelle 4.5). Zunächst wurde das Gesamtkollektiv, dann getrennt Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlaufstyp bzw. chronisch-progredientem Verlaufstyp untersucht.

Aus der Anzahl der supratentoriellen Läsionen, die sich aus periventrikulären und subkortikalen Läsionen zusammensetzte, und der Summe der infratentoriellen Läsionen wurde die Gesamtzahl der Läsionen berechnet, die bei den Patienten vom chronisch-progredienten Verlaufstyp mit einem Mittelwert von 52.2, höher ausfiel als bei den RRMS-Patienten mit 39.3 Läsionen. Der Unterschied in der Gesamtzahl der Läsionen zwischen den RRMS-Patienten und den SPMS-Patienten nicht signifikant. Zudem fiel zwischen den beiden Gruppen eine unterschiedliche Ausprägung der Läsionen in den verschiedenen Lokalisationen auf. So machten periventrikuläre Läsionen den Großteil der Läsionen bei RRMS-Patienten (59.7 %) aus. Bei den SPMS/PPMS-Patienten fanden sich im Vergleich zu den RRMS-Patienten signifikant mehr subkortikale (37.9 % vs. 29,4 %;  $p = 0,017$ ) und infratentorielle (16.5 % vs. 11,9 %;  $p = 0,002$ ) Läsionen. Auch Kontrastmittel-anreichernde Läsionen und Black Holes fanden sich vermehrt bei Patienten mit chronisch-progredientem Verlaufstyp. So wiesen die SPMS/PPMS-Patienten zum einen eine höhere absolute Anzahl dieser Läsionen auf, zum anderen war der prozentuale Anteil der Patienten, die Gd-Läsionen und Black Holes aufzeigten, im Vergleich zu den RRMS-Patienten höher.

Ein weiterer signifikanter Unterschied ( $p = 0,002$ ) zwischen den RRMS- und SPMS/PPMS-Patienten konnte in der Kategorie Diffusität gefunden werden. So wiesen 32 % der Patienten mit chronisch-progredientem Verlaufstyp eine stark ausgeprägte Diffusität auf, während dies bei nur 10,2% der RRMS-Patienten der Fall war.

82.9 % des Gesamtkollektives und damit ein Großteil der Patienten hatte eine Balkenbeteiligung von Läsionen, wobei der Anteil bei den Erkrankten mit chronisch-progredienter Verlaufsform mit 91.7 % noch höher war.

Die Barkhofkriterien erfüllte mit 95.2 % ebenfalls die Mehrheit des Gesamtkollektives, dabei alle 25 Patienten mit chronisch-progredientem Verlaufstyp.

	Gesamtkollektiv				RRMS				SPMS+PPMS			
	Spanne	MW	Anteil (%)		Anzahl	MW	Anteil (%)		Anzahl	MW	Anteil (%)	
<b>Gesamtzahl</b>	2 - 200	43.3 ± 34.7	100		2 - 136	39.3 ± 30.3	100		8 - 200	52.5 ± 42.5	100	
<b>Supratentoriell</b>	2 - 200	37.4 ± 33.3	86.5		2 - 129	34.7 ± 28.4	88.2		5 - 200	43.8 ± 42.6	83.5	
Periventrikulär	0 - 100	23.1 ± 23.0	53.5		0 - 100	22.8 ± 22.3	57.9		2 - 100	23.9 ± 25.4	45.6	
Subcortical	0 - 100	14.3 ± 14.1	33.0		0 - 42	11.6 ± 9.8	29.4		3 - 100	19.9 ± 19.8	37.9	
<b>Infratentoriell</b>	0 - 30	5.9 ± 5.6	13.6		0 - 26	4.7 ± 4.2	11.9		0 - 30	8.7 ± 7.4	16.5	
	Spanne	MW	ja/nein	Anteil (%)	Spanne	MW	ja/nein	Anteil (%)	Spanne	MW	ja/nein	Anteil (%)
<b>GD-Läsionen</b>	0 - 26	4.5 ± 6.1	46/19	70.8	0 - 25	3.7 ± 4.7	31/14	68.9	0 - 26	6.2 ± 8.2	15/5	75.0
<b>Black Holes</b>	0 - 40	2.4 ± 6.3	34/50	40.5	0 - 15	1.3 ± 2.9	21/38	35.6	0 - 40	5.0 ± 10.3	13/12	52.0
	ja	nein	Anteil (%)		ja	nein	Anteil (%)		ja	nein	Anteil (%)	
<b>Balkenläsionen</b>	68	14	82.9		46	12	79.3		22	2	91.7	
<b>Barkhof erfüllt</b>	80	4	95.2		55	4	93.2		25	0	100.0	
1 Gd/ 9T2	80	4	95.2		55	4	93.2		25	0	100.0	
≥ 1 infratentorielle Läsion	78	6	92.9		54	5	91.5		24	1	96.0	
≥ 1 juxtakortikale Läsion	82	2	97.6		57	2	96.6		25	0	100.0	
≥ 3 periventrikuläre Läsionen	78	6	92.9		54	5	91.5		24	1	96.6	
<b>Diffusität</b>	Keine	Leicht	Mäßig	Stark	Keine	Leicht	Mäßig	Stark	Keine	Leicht	Mäßig	Stark
<b>Anteil (%)</b>	34	20	16	14	29	16	8	6	5	4	8	8
	40.5	23.8	19.1	16.7	49.2	27.1	13.6	10.2	20.0	16.0	32.0	32.0

**Tab. 4.5 Übersicht über Entzündungsspezifische MRT-Parameter und prozentuale Verteilung.** Angegeben sind Spanne, Mittelwert mit Standardabweichung und bei Gesamtzahl, supratentoriellen und infratentoriellen Läsionen prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Läsionen, bei Gd-Läsionen, Black Holes, Balkenläsionen, Barkhof-Kriterien und Diffusität der prozentuale Anteil der Patienten, die diese Läsionen aufwiesen. Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde der Mann-Whitney Rank Sum Test verwendet. Signifikante Unterschiede sind angegeben mit  $p < 0.05$ : \*,  $p < 0.01$ : \*\*.

#### 4.2.2 Korrelationen der Entzündungsparameter mit klinischen Parametern

Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Läsionen in einer bestimmten Lokalisation und den klinischen Parametern besteht, wurden nachfolgende Korrelationen durchgeführt. Auch hier erfolgte die getrennte Darstellung des Gesamtkollektivs und der Untergruppen RRMS und SPMS+PPMS, unter anderem, um die kernspintomographischen Korrelate bei kürzerer Erkrankungsdauer bzw. jüngerem Patientenalter der RRMS-Patienten getrennt von den MRT-Korrelaten bei längerer Erkrankungsdauer bzw. höherem Patientenalter untersuchen zu können.

##### 4.2.2.1 Gesamtkollektiv

Abgesehen von den Balkenläsionen, der Anzahl der Gd-Läsionen und dem Vorliegen der Barkhofkriterien, korrelierten alle kernspintomographischen Entzündungsparameter signifikant mit der Erkrankungsdauer und dem EDSS (Tab. 4.6). Die Balkenläsionen korrelierten lediglich schwach mit der Gehstrecke, die Anzahl der periventrikulären Läsionen schwach mit der Erkrankungsdauer. Keine Korrelation bestand zwischen den kernspintomographischen Entzündungsparametern und Alter, Geschlecht sowie der Gehstrecke. Einzige Ausnahme war die Korrelation der Diffusität mit dem Alter.

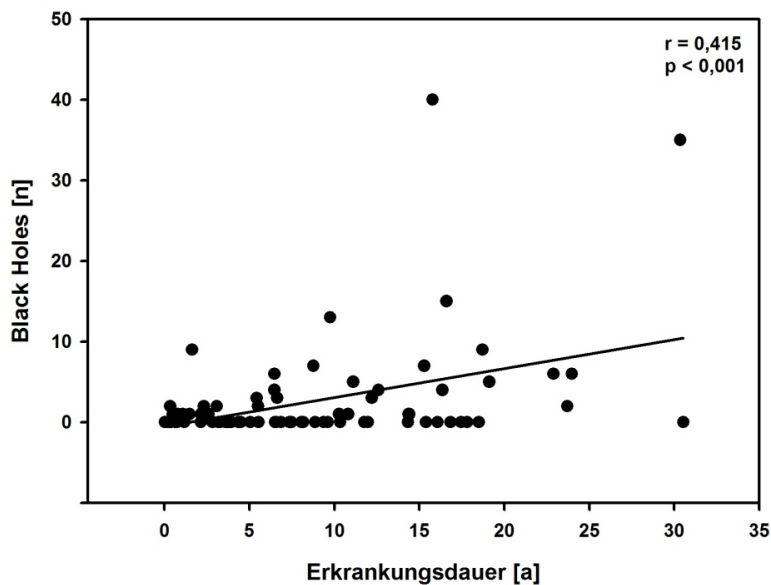
	Alter	Geschlecht	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.07	0.10	<b>0.35<sup>***</sup></b>	<b>0.24<sup>*</sup></b>	-0.18
<b>Periventrikulär</b>	0.02	0.03	<b>0.28<sup>*</sup></b>	0.12	-0.01
<b>Subkortikal</b>	0.12	0.11	<b>0.32<sup>**</sup></b>	<b>0.24<sup>*</sup></b>	-0.22
<b>Infratentoriell</b>	0.03	0.15	<b>0.24<sup>*</sup></b>	<b>0.24<sup>*</sup></b>	0.24
<b>Balkenläsionen</b>	-0.07	0.21	0.15	0.22	<b>-0.22<sup>*</sup></b>
<b>Gd-Läsionen</b>	-0.03	0.07	0.22	-0.01	0.10
<b>Black Holes</b>	0.15	0.20	<b>0.42<sup>***</sup></b>	<b>0.25<sup>*</sup></b>	-0.19
<b>Diffusität</b>	<b>0.28<sup>**</sup></b>	0.08	<b>0.41<sup>***</sup></b>	<b>0.41<sup>***</sup></b>	-0.33
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.00	-0.02	0.15	0.11	-0.06

**Tab. 4.6 Gesamtkollektiv (n=84).** Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (Geschlecht, Verlaufstyp, EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient r, der p-Wert wurde folgendermaßen verschlüsselt: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.7.

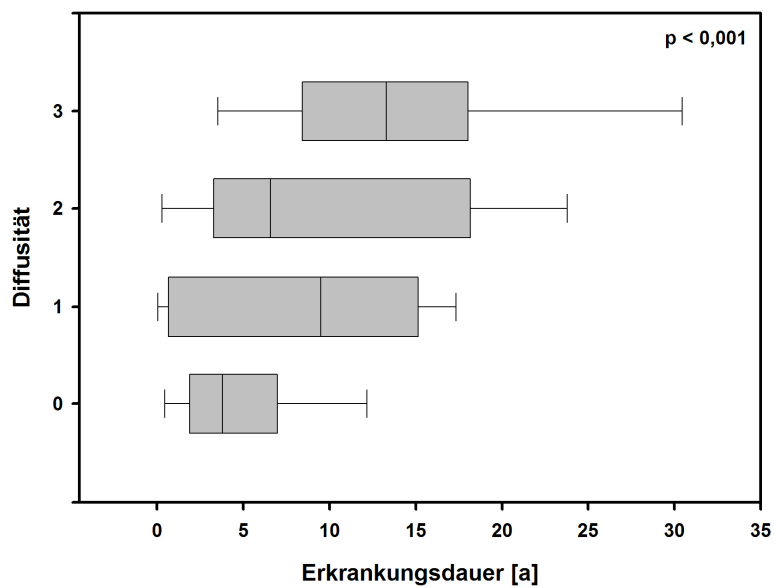
	Alter	Geschlecht	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.559	0.359	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.031</b>	0.909
<b>Periventrikulär</b>	0.869	0.768	<b>0.011</b>	0.276	0.622
<b>Subkortikal</b>	0.285	0.312	<b>0.003</b>	<b>0.032</b>	0.307
<b>Infratentoriell</b>	0.799	0.163	<b>0.028</b>	<b>0.028</b>	0.087
<b>Balkenläsionen</b>	0.528	0.062	0.193	0.050	<b>0.038</b>
<b>Gd-Läsionen</b>	0.793	0.597	0.073	0.936	0.564
<b>Black Holes</b>	0.161	0.070	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.022</b>	0.556
<b>Diffusität</b>	<b>0.009</b>	0.476	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.377
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.978	0.873	0.168	0.324	0.691

**Tab. 4.7** Signifikanz der in Tabelle 4.6 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

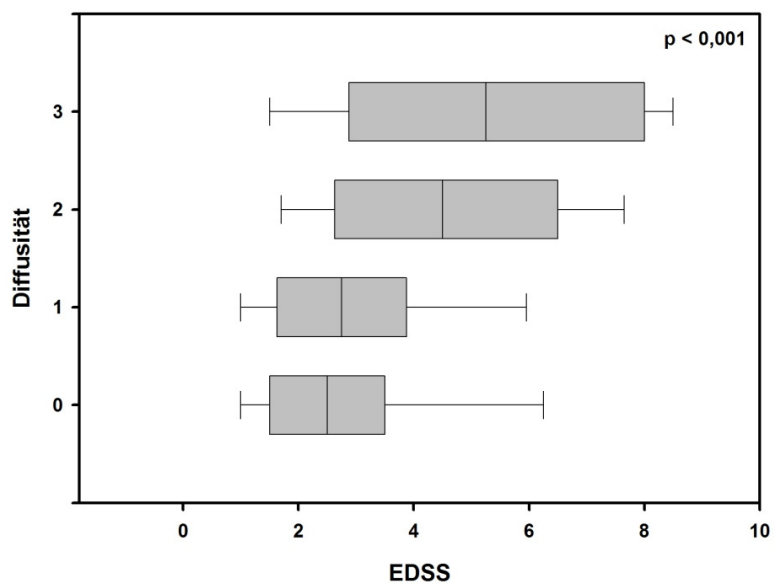
Die stärksten und zudem hochsignifikanten Korrelationen fanden sich zwischen der Anzahl der Black Holes und der Erkrankungsdauer (Abb. 4.1), und zwischen dem Ausmaß der Diffusität und der Erkrankungsdauer (Abb. 4.2). Das Ausmaß der Diffusität korrelierte ebenfalls hochsignifikant mit dem EDSS (Abb. 4.3). Diffusität und Black Holes sind Merkmale einer länger bestehenden, weit verstreuten Schädigung der weißen Substanz.



**Abb. 4.1** Korrelation der Anzahl der 'Black Holes' (y-Achse) mit der 'Erkrankungsdauer' (x-Achse) des Gesamtkollektiv (n=84). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



**Abb. 4.2** Korrelation von 'Diffusität' (y-Achse) und 'Erkrankungsdauer' (x-Achse) des Gesamtkollektivs (n=84). Für die Korrelation nach Spearman ist der p-Wert (Signifikanz) angegeben. In den Boxplots werden die 25.-75. Perzentile sowie der Median angezeigt.



**Abb. 4.3** Korrelation von 'Diffusität' (y-Achse) und 'EDSS' (x-Achse) des Gesamtkollektivs (n=84). Für die Korrelation nach Spearman ist der p-Wert (Signifikanz) angegeben. In den Boxplots werden die 25.-75. Perzentile sowie der Median angezeigt.

#### 4.2.2.2 Patienten mit RRMS-Verlaufstyp

Im Anschluss wurden in der Untergruppe von Patienten mit MS vom schubförmig remittierenden Verlaufstyp (n = 59) die Korrelationen zwischen Läsionslast in bestimmter Lokalisation und klinischen Parametern berechnet (Tabelle 4.8).

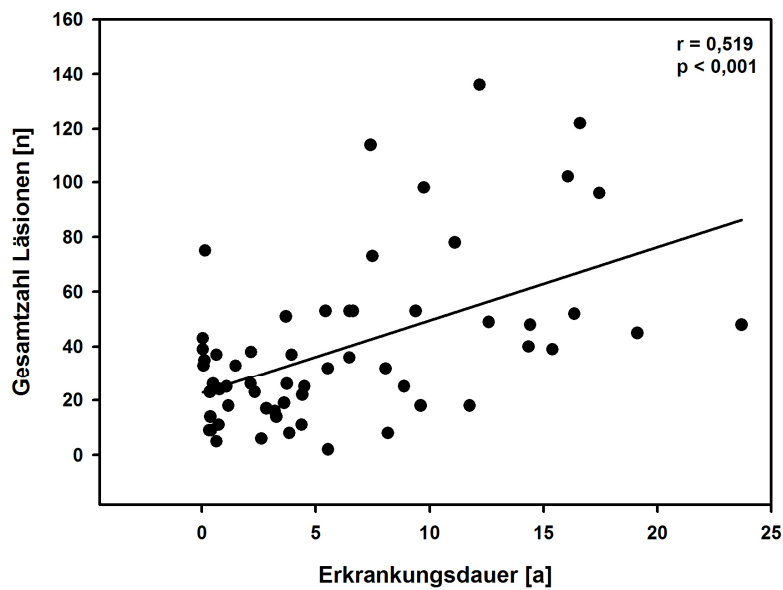
Auch bei den RRMS-Patienten fanden sich zahlreiche signifikanten Korrelationen zwischen den Entzündungsparametern und der Erkrankungsdauer. Entsprechend dem Gesamtkollektiv fehlten hier signifikante Korrelationen mit Balkenläsionen, Gd-anreichernden Läsionen und den Barkhofkriterien, hier zusätzlich mit der Anzahl der infratentoriellen Läsionen. Keine Korrelation ergab sich daneben zwischen den kernspintomographischen Entzündungsparameter und Alter, EDSS und Gehstrecke. Eine Ausnahme bildet die signifikante Korrelation der Diffusität mit der Gehstrecke

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.14	<b>0.52<sup>***</sup></b>	0.18	-0.09
<b>Periventrikulär</b>	0.16	<b>0.51<sup>***</sup></b>	0.23	-0.11
<b>Subkortikal</b>	0.10	<b>0.37<sup>**</sup></b>	0.06	0.03
<b>Infratentoriell</b>	-0.05	0.24	0.07	0.07
<b>Balkenläsionen</b>	-0.13	0.05	0.13	-0.14
<b>Gd-Läsionen</b>	-0.17	0.28	0.02	0.07
<b>Black Holes</b>	0.04	<b>0.39<sup>**</sup></b>	0.17	-0.10
<b>Diffusität</b>	0.24	<b>0.30<sup>*</sup></b>	0.25	<b>-0.27<sup>*</sup></b>
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.02	0.15	0.12	-0.11

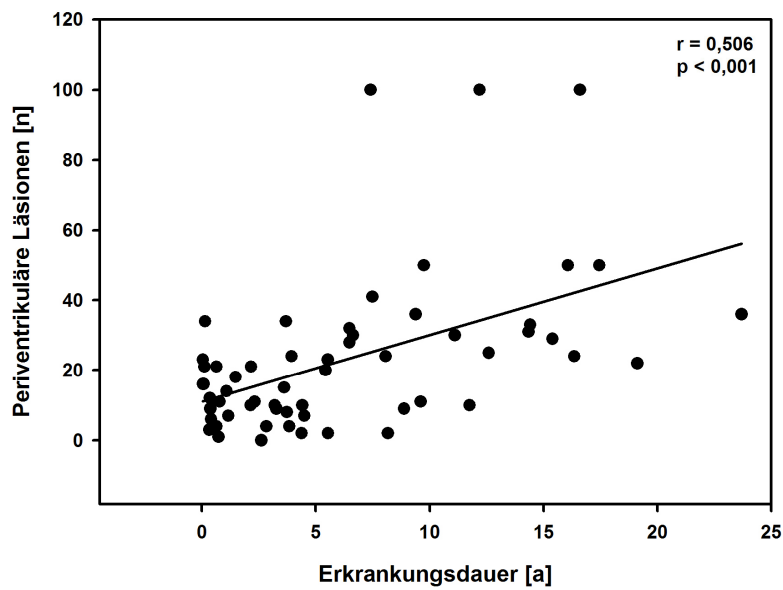
**Tab. 4.8 RRMS-Patienten (n=59)** Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelationskoeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.8.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.295	<b>&lt;0.001</b>	0.182	0.475
<b>Periventrikulär</b>	0.239	<b>&lt;0.001</b>	0.077	0.391
<b>Subkortikal</b>	0.470	<b>0.004</b>	0.634	0.799
<b>Infratentoriell</b>	0.716	0.070	0.608	0.612
<b>Balkenläsionen</b>	0.321	0.690	0.346	0.297
<b>Gd-Läsionen</b>	0.277	0.065	0.913	0.634
<b>Black Holes</b>	0.777	<b>0.002</b>	0.200	0.436
<b>Diffusität</b>	0.066	<b>0.023</b>	0.058	<b>0.043</b>
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.895	0.261	0.373	0.420

**Tab. 4.9 Signifikanz der in Tabelle 4.8 aufgezeigten Korrelationen.** Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.



**Abb. 4.4** Korrelation der 'Gesamtzahl der Läsionen' (y-Achse) und 'Erkrankungsdauer' (x-Achse) der RRMS-Patienten, (n=59). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



**Abb. 4.5** Korrelation der Anzahl der 'Periventrikulären Läsionen' (y-Achse) mit 'Erkrankungsdauer' (x-Achse) der RRMS-Patienten, (n=59). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

#### 4.2.2.3 Patienten mit SPMS- und PPMS-Verlaufstyp

In Tabelle 4.10 sind die Korrelationswerte aufgeführt, die sich zwischen Läsionslast in jeweiliger Lokalisation und den klinischen Parametern bei Patienten mit sekundär-progredientem oder primär-progredientem Verlaufstyp der MS ergaben (n = 25). Lediglich die Korrelation zwischen der Kategorie 'Balkenläsionen vorhanden/nicht vorhanden' und dem 'Alter' der Patienten war signifikant.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	-0.24	0.05	0.12	0.02
<b>Periventrikulär</b>	-0.22	-0.02	-0.07	0.14
<b>Subkortikal</b>	-0.12	0.12	0.18	-0.12
<b>Infratentoriell</b>	-0.29	0.04	-0.16	-0.05
<b>Balkenläsionen</b>	<b>-0.44*</b>	0.20	0.21	-0.27
<b>Gd-Läsionen</b>	-0.11	0.07	-0.33	0.44
<b>Black Holes</b>	0.02	0.37	0.13	-0.20
<b>Diffusität</b>	-0.02	0.20	0.17	-0.14
<b>Barkhof erfüllt</b>	-0.17	0.00	-0.17	0.16

**Tab. 4.10** SPMS- und PPMS-Patienten, (n=25). Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelationskoeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*. Siehe auch Tab. 4.11

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.256	0.804	0.571	0.931
<b>Periventrikulär</b>	0.287	0.924	0.753	0.502
<b>Subkortikal</b>	0.584	0.560	0.391	0.560
<b>Infratentoriell</b>	0.164	0.843	0.447	0.808
<b>Balkenläsionen</b>	<b>0.033</b>	0.355	0.324	0.203
<b>Gd-Läsionen</b>	0.645	0.782	0.159	0.055
<b>Black Holes</b>	0.921	0.066	0.529	0.333
<b>Diffusität</b>	0.937	0.334	0.427	0.491
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.402	0.999	0.427	0.450

**Tab.4.11** Signifikanz der in Tabelle 4.10 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

#### 4.2.2.4 Patienten im Alter von 15 – 55 Jahren

In Tabelle 4.12 wurden die Ergebnisse für das Patientenkollektiv mit einer Altersspanne von 15 bis 55 Jahren (n = 81) aufgeführt, da mit steigendem Alter eine verstärkte physiologische Atrophie zu erwarten ist. Erneut fanden sich hier die signifikanten Korrelationen den kernspintomographischen Entzündungsparametern vor allem mit der Erkrankungsdauer und dem EDSS. Keine Korrelationen ergaben sich zwischen den Gd-Läsionen und den klinischen Parametern. Die Barkhofkriterien korrelierten nur moderat mit der Gehstrecke. Von den kernspintomographischen Entzündungsparametern korrelierten mit dem Alter nur Black Holes und Diffusität signifikant.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.11	<b>0.36<sup>**</sup></b>	<b>0.24<sup>*</sup></b>	0.01
<b>Periventrikulär</b>	0.06	<b>0.28<sup>*</sup></b>	0.12	-0.07
<b>Subkortikal</b>	0.13	<b>0.33<sup>**</sup></b>	0.22	0.09
<b>Infratentoriell</b>	0.07	<b>0.24<sup>*</sup></b>	<b>0.26<sup>*</sup></b>	0.04
<b>Balkenläsionen</b>	0.01	0.18	<b>0.26<sup>*</sup></b>	<b>-0.27<sup>*</sup></b>
<b>Gd-Läsionen</b>	-0.14	0.23	0.02	0.03
<b>Black Holes</b>	<b>0.23<sup>*</sup></b>	<b>0.42<sup>***</sup></b>	<b>0.28<sup>*</sup></b>	0.03
<b>Diffusität</b>	<b>0.26<sup>*</sup></b>	<b>0.42<sup>***</sup></b>	<b>0.39<sup>***</sup></b>	0.043
<b>Barkhof erfüllt</b>	-0.02	0.15	0.10	<b>-0.23<sup>*</sup></b>

**Tab. 4.12 Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren (n=81).** Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelationskoeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.13.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.345	<b>0.001</b>	<b>0.032</b>	0.901
<b>Periventrikulär</b>	0.576	<b>0.011</b>	0.272	0.517
<b>Subkortikal</b>	0.238	<b>0.003</b>	0.055	0.433
<b>Infratentoriell</b>	0.562	<b>0.034</b>	<b>0.017</b>	0.698
<b>Balkenläsionen</b>	0.908	0.117	<b>0.019</b>	<b>0.019</b>
<b>Gd-Läsionen</b>	0.275	0.075	0.903	0.801
<b>Black Holes</b>	<b>0.041</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.010</b>	0.764
<b>Diffusität</b>	<b>0.018</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.709
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.853	0.178	0.374	<b>0.039</b>

**Tab. 4.13 Signifikanz der in Tabelle 4.12 aufgezeigten Korrelationen.** Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

#### 4.2.2.5 Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahre

Um MRT-Parameter zu erfassen, die speziell in den ersten Erkrankungsjahren der MS Veränderungen zeigen, wurde ein Patientenkollektiv untersucht, dessen Patienten eine Erkrankungsdauer von weniger zwei Jahren aufwiesen (n = 17) (Tab. 4.14). Dabei fanden sich bezüglich der Läsionslast keinerlei signifikante Korrelationen.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS
<b>Gesamtzahl</b>	0.08	-0.31	-0.36
<b>Periventrikulär</b>	0.18	-0.30	-0.15
<b>Subkortikal</b>	-0.02	-0.32	-0.36
<b>Infratentoriell</b>	-0.01	0.02	-0.28
<b>Balkenläsionen</b>	-0.41	-0.03	-0.26
<b>Gd-Läsionen</b>	-0.09	0.23	0.23
<b>Black Holes</b>	0.12	0.34	0.06
<b>Diffusität</b>	0.24	-0.26	0.32
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.03	-0.16	-0.13

**Tab. 4.14 Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahre (n=17).** Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Siehe auch Tab. 4.15.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS
<b>Gesamtzahl</b>	0.774	0.220	0.157
<b>Periventrikulär</b>	0.497	0.546	0.546
<b>Subkortikal</b>	0.939	0.207	0.151
<b>Infratentoriell</b>	0.966	0.946	0.262
<b>Balkenläsionen</b>	0.100	0.898	0.312
<b>Gd-Läsionen</b>	0.787	0.470	0.456
<b>Black Holes</b>	0.643	0.180	0.809
<b>Diffusität</b>	0.356	0.316	0.200
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.898	0.540	0.618

**Tab. 4.15** Signifikanz der in Tabelle 4.14 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben

#### 4.2.2.6 Patienten ohne immunmodulierende Therapie zum Zeitpunkt der 1. MRT

Durch die folgende Einschränkung des Patientenkollektivs wurde versucht, die Einflüsse einer immunmodulierenden Therapie auf MS-spezifische MRT-Parameter herauszufiltern.

Dadurch reduzierte sich das Patientenkollektiv auf 59 Patienten.

In dem Kollektiv mit Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten MRT keine Therapie erhalten hatten, lieferte erneut die Korrelation der Läsionslast mit der Erkrankungsdauer zahlreiche signifikante Werte (Tab. 4.16), ausgenommen die Anzahl der infratentoriellen Läsionen, Balkenläsionen und Barkhofkriterien. Daneben korrelierten speziell die Anzahl der subkortikalen Läsionen und die Diffusität signifikant mit allen klinischen Parametern, mit Ausnahme der subkortikalen Läsionen und dem Alter der Patienten.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.03	<b>0.37**</b>	0.26	-0.20
<b>Periventrikulär</b>	0.02	<b>0.33*</b>	0.16	-0.05
<b>Subkortikal</b>	0.03	<b>0.32*</b>	<b>0.28*</b>	<b>-0.29*</b>
<b>Infratentoriell</b>	0.00	0.15	0.24	-0.14
<b>Balkenläsionen</b>	-0.08	0.22	0.18	-0.20
<b>Gd-Läsionen</b>	0.12	<b>0.36*</b>	0.05	0.19
<b>Black Holes</b>	0.26	<b>0.52***</b>	<b>0.32*</b>	-0.21
<b>Diffusität</b>	<b>0.29*</b>	<b>0.40**</b>	<b>0.37**</b>	<b>-0.27*</b>
<b>Barkhof erfüllt</b>	-0.05	0.11	0.06	-0.07

**Tab. 4.16** Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten MRT keine Therapie erhalten hatten (n=59). Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelationskoeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.17.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.832	<b>0.004</b>	0.050	0.133
<b>Periventrikulär</b>	0.866	<b>0.011</b>	0.222	0.702
<b>Subkortikal</b>	0.815	<b>0.015</b>	<b>0.031</b>	<b>0.027</b>
<b>Infratentoriell</b>	0.985	0.249	0.063	0.296
<b>Balkenläsionen</b>	0.573	0.107	0.170	0.140
<b>Gd-Läsionen</b>	0.425	<b>0.016</b>	0.741	0.225
<b>Black Holes</b>	0.050	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.013</b>	0.124
<b>Diffusität</b>	<b>0.026</b>	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	<b>0.043</b>
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.733	0.410	0.651	0.632

**Tab. 4.17** Signifikanz der in Tabelle 4.16 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

#### 4.2.2.7 RRMS-Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren ohne Therapie zum Zeitpunkt der ersten MRT

Entsprechend den oben genannten Kollektiven wies das Patientenkollektiv, in dem die Patienten 15 bis 55 Jahre alt waren, keine Therapie erhalten hatten und eine Multiple Sklerose vom RRMS-Verlaufstyp zeigten (Tab. 4.18), ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen den kernspintomographischen Entzündungsparametern und der Erkrankungsdauer auf. Dabei korrelierte die Diffusität zusätzlich signifikant mit Alter und EDSS. Mit den übrigen klinischen Parametern ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Durch diese Einschränkungen sollten MRT-Parameter von Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer und ohne Störeinflüsse durch altersbedingte Erscheinungen oder immunmodulierende Therapie untersucht werden (n = 41).

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.07	<b>0.52**</b>	0.19	-0.11
<b>Periventrikulär</b>	0.13	<b>0.50**</b>	0.22	-0.07
<b>Subkortikal</b>	-0.12	<b>0.35*</b>	0.17	-0.10
<b>Infratentoriell</b>	0.06	0.19	0.13	-0.03
<b>Balkenläsionen</b>	-0.07	0.19	0.12	-0.16
<b>Gd-Läsionen</b>	0.08	<b>0.44*</b>	0.11	0.29
<b>Black Holes</b>	0.18	<b>0.49*</b>	0.27	0.01
<b>Diffusität</b>	<b>0.41**</b>	<b>0.41**</b>	<b>0.32*</b>	-0.25
<b>Barkhof erfüllt</b>	-0.00	0.12	0.08	-0.12

**Tab. 4.18** RRMS-Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren, ohne Therapie (n=41). Korrelation von Entzündungsspezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.19.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>Gesamtzahl</b>	0.649	<b>0.001</b>	0.223	0.512
<b>Periventrikulär</b>	0.404	<b>0.001</b>	0.162	0.659
<b>Subkortikal</b>	0.448	<b>0.026</b>	0.290	0.537
<b>Infratentoriell</b>	0.704	0.224	0.420	0.847
<b>Balkenläsionen</b>	0.665	0.239	0.444	0.309
<b>Gd-Läsionen</b>	0.675	<b>0.014</b>	0.570	0.124
<b>Black Holes</b>	0.254	<b>0.001</b>	0.084	0.958
<b>Diffusität</b>	<b>0.008</b>	<b>0.009</b>	<b>0.039</b>	0.111
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.985	0.443	0.606	0.467

**Tab. 4.19** Signifikanz der in Tabelle 4.18 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass von Seiten der Läsionsparameter vor allem die Diffusität mit klinischen Parametern korrelierte, von Seiten der klinischen Daten vor allem zwischen Erkrankungsdauer und MRT-Parametern ein Zusammenhang bestand.

### 4.3 Atrophie

Um zu ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen Atrophie und klinischen Parametern, dabei insbesondere der Erkrankungsdauer, besteht, wurden neben Entzündungs-spezifischen MRT-Parameter auch Atrophie-spezifische Parameter charakterisiert, und zwar die Weite des dritten Ventrikels, die Bicaudatio ratio (BCR) und die Brain Parenchymal Fraction (BPF).

#### 4.3.1 Vergleich der Bicaudatio Ratio und der Weite des 3. Ventrikels errechnet aus FLAIR und T1-gewichteten Sequenzen

Die 2-dimensionale Bestimmung der Atrophie mittels Weite des dritten Ventrikels und der BCR erfolgte an axialen FLAIR-Sequenzen, falls nicht vorhanden, an axialen T1-gewichteten Sequenzen. Der Vergleich beider Wichtungen zur Bestimmung von 2-dimensionalen Atrophieparametern ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tab 4.20).

Weite 3. Ventrikel [cm]		Bicaudatio ratio	
FLAIR	T1	FLAIR	T1
0.31	0.31	0.12	0.11
0.29	0.38	0.13	0.08
0.55	0.50	0.11	0.10
0.50	0.40	0.14	0.12
0.60	0.67	0.13	0.13
0.29	0.20	0.09	0.07
0.46	0.41	0.10	0.09
0.26	0.22	0.11	0.10
0.17	0.12	0.07	0.09
r = <b>0.98</b>		r = <b>0.88</b>	

**Tab. 4.20** Stichprobe aus 9 MS-Patienten zur Validierung unterschiedlicher MRT-Sequenzen als Ausgangsmaterial für die Bestimmung der Weite des 3. Ventrikels und der Bicaudatio ratio. Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Es zeigt sich jeweils eine hohe Korrelation der 2-dimensionalen Atrophieparameter zwischen FLAIR- und T1-gewichteten MRT-Sequenzen.

#### 4.3.2. Vergleich der BPF errechnet aus T1- und T2-gewichteten Sequenzen

Da die Berechnungen der BPF an T2-gewichteten Sequenzen vorgenommen werden sollte, in der Literatur jedoch hauptsächlich T1-gewichtete Sequenzen verwendet wurden, erfolgte zunächst anhand eines gesunden Kontrollkollektivs eine Validierung der Methode. Hierzu wurden sowohl T1- als auch T2-gewichtete Sequenzen automatisch segmentiert (siehe auch 4.3.3.1), mit anschließender Berechnung der Hirnvolumina und Vergleich der Ergebnisse. Das Kontrollkollektiv setzte sich aus 6 weiblichen und 5 männlichen Probanden zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 26.8 Jahre (Standardabweichung 10.4 Jahre) und war somit signifikant geringer als das Alter des Gesamtkollektivs der MS-Patienten (39.5 Jahre).

Probanden (Nr.)	Graue Substanz [ml] T1	Graue Substanz [ml] T2	Weiß Substanz [ml] T1	Weiß Substanz [ml] T2	Liquor [ml] T1	Liquor [ml] T2
1	720.033	620.024	505.235	589.502	225.864	227.037
2	796.371	789.887	455.348	523.592	240.641	232.878
3	734.315	712.479	426.550	499.284	247.452	217.641
4	706.806	642.258	373.143	441.070	194.199	179.966
5	801.921	754.053	527.206	592.771	253.218	262.794
6	840.724	823.184	463.513	528.527	325.870	240.898
7	679.297	686.258	484.528	559.344	237.761	266.402
8	796.688	755.971	417.616	485.292	257.763	231.037
9	883.222	885.568	534.885	592.829	274.849	223.942
10	634.556	535.453	373.131	487.622	238.886	221.956
11	829.906	767.836	465.257	535.177	218.499	201.586
Mittelwert (± SD)	765.804 (± 76.14)	724.816 (± 99.36)	456.947 (± 55.44)	530.455 (± 50.00)	246.818 (± 33.75)	227.831 (± 24.60)
	r = <b>0.94</b> <sup>***</sup>		r = <b>0.96</b> <sup>***</sup>		r = 0.50	

**Tab. 4.21** Vergleich der grauen Substanz, weißen Substanz und des Liquors von 11 gesunden Probanden, ermittelt aus T1- und T2 gewichteten Sequenzen. Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde der Mann-Whitney Rangsummentest verwendet. Angegeben sind Mittelwert mit Standardabweichung (SD), der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.001: \*\*\*.

Probanden (Nr.)	Total volume [ml] T1	Total volume [ml] T2	BPF T1	BPF T2
1	1.451.13	1.436.56	0.84	0.84
2	1.492.36	1.546.36	0.84	0.85
3	1.408.32	1.429.40	0.82	0.85
4	1.274.15	1.263.29	0.85	0.86
5	1.582.35	1.609.62	0.84	0.84
6	1.630.11	1.592.61	0.80	0.85
7	1.401.59	1.512.00	0.83	0.82
8	1.472.07	1.472.30	0.83	0.84
9	1.692.96	1.702.34	0.84	0.87
10	1.246.57	1.245.03	0.81	0.82
11	1.513.66	1.504.60	0.86	0.87
Mittelwert ( $\pm$ SD)	1.469.57 ( $\pm$ 136.93)	1.483.10 ( $\pm$ 138.39)	0.83 ( $\pm$ 0.02)	0.85 ( $\pm$ 0.02)
	<b>r = 0.96<sup>***</sup></b>		r = 0.48	

**Tab. 4.22 Vergleich der Gesamtvolumina und der BPF von 11 gesunden Probanden, ermittelt aus T1- und T2 gewichteten Sequenzen.** Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde der Mann-Whitney Rangsummentest verwendet. Angegeben sind Mittelwert mit Standardabweichung (SD), der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.001: \*\*\*

Die aus T1-gewichteten und T2-gewichteten Sequenzen errechneten Gehirnvolumina korrelierten hochsignifikant. (Tab. 4.21, 4.22). Allerdings lieferten die aus den beiden Sequenzen berechneten Liquorvolumina einen niedrigen und nicht signifikanten Übereinstimmungskoeffizienten, woraus auch eine nicht signifikante Korrelation der BPF resultierte.

### 4.3.3 Ergebnisse der Atrophiemessung und Vergleich der Untergruppen

#### 4.3.3.1. Vergleich der automatischen vs. semiautomatischen Methode

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv (n = 57) untersucht. Die an T2-gewichteten Sequenzen vorgenommene Berechnung der BPF nach automatischer Methode ergab einen Mittelwert von 0.79 (Tab 4.23). Die beiden unabhängigen Untersucher erzielten beide im Mittel BPF-Werte von 0.80. Die Ergebnisse der beiden Untersucher korrelierten mit einem r-Wert von 0.939 (p < 0.01). Beim Vergleich der BPF-Werte der automatischen Segmentierung mit der semiautomatisch ermittelten BPF des Untersuchers 2 ergab sich eine Korrelation von r = 0.69 (p < 0.001), so dass die nachträgliche manuelle Editierung der Bilder einen deutlichen Effekt auf die BPF zu haben schien. Sämtliche weiteren Auswertungen wurden daher mit den semiautomatischen Ergebnissen des Untersuchers 2 durchgeführt.

	Automatisch	Semiautomatisch US 1	Semiautomatisch US 2
<b>BPF [%] (SD)</b>	0.79 (0.02)	0.80 (0.03)	0.80 (0.03)

**Tab. 4.23 Vergleich von BPF-Werten**, berechnet nach automatischer sowie semiautomatischer Methode durch zwei Untersucher aus dem SPM-Patientenkollektiv (n=57). Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde der Mann-Whitney Rangsummentest verwendet. Angegeben sind Mittelwert (n) und Standardabweichung in Klammern. Korrelationskoeffizient \*\*\* =  $r = 0.94$ ,  $p < 0.01$ ; xxx =  $r = 0.69$ ,  $p < 0.001$ .

#### 4.3.3.2 Vergleich der BPF der MS-Patienten mit der BPF des gesunden Kontrollkollektivs

Die BPF des Kontrollkollektivs war signifikant höher als die BPF der MS-Patienten (Tab. 4.24), was sowohl für das Gesamtkollektiv, die RRMS-Patienten als auch für die SPMS/PPMS-Patienten galt. Obwohl das Durchschnittsalter des Kontrollkollektivs 26.8 Jahre betrug und somit signifikant geringer war als das Alter des Gesamtkollektivs und der Untergruppen, blieb der Unterschied der BPF auch nach Alterskorrektur signifikant bestehen, was eine Hirnatrophie bei MS-Erkrankten in allen Stadien aufzeigt.

	MS-Patienten (n = 57)		Gesundes Kontrollkollektiv (n = 11)
<b>BPF</b>	0.81 (0.04)		0.85 (0.02)
	<b>RRMS (n = 41)</b>	<b>SPMS/PPMS (n = 16)</b>	
	0,81 (0,02)	0,78 (0,04)	

**Tab. 4.24 Vergleich der BPF von MS-Patienten und Kontrollkollektiv vor und nach Alterskorrektur.** Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung. Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde der Mann-Whitney Rangsummentest verwendet. Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal Wallis Test angewendet. Angegeben ist in verschlüsselter Form Signifikanz (p-Werte) vor +++:  $p < 0.001$ , ++:  $p < 0,05$  und nach Alterskorrektur: x:  $p = 0.017$ , xx:  $p = 0.001$ , xxx:  $p < 0.001$ , \*\*\*  $p = 0.076$ .

#### 4.3.3.3 Vergleich der Atrophieparameter zwischen RRMS und progredienter MS

In Tabelle 4.25 sind die Mittelwerte der 2- und 3-dimensionalen Atrophieparameter sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die eingeschränkten Kollektive mit lediglich schubförmig-remittierendem Verlaufstyp bzw. chronisch-progredientem Verlaufstyp aufgeführt.

	Gesamtkollektiv	RRMS	SPMS+PPMS
	MW (Spanne)	MW (Spanne)	MW (Spanne)
<b>Weite 3. Ventrikel</b>	$0.52 \pm 0.29$ (0.17 - 1.73)	$0.45 \pm 0.22$ (0.17 - 1.27)	$0.68 \pm 0.36$ (0.31 - 1.73)
		_____ +++ *	_____
<b>Bicaudatio ratio</b>	$0.12 \pm 0.04$ (0.05 - 0.24)	$0.11 \pm 0.03$ (0.05 - 0.19)	$0.13 \pm 0.058$ (0.07 - 0.24)
		_____ +++ **	_____
<b>BPF</b>	$0.80 \pm 0.03$ (0.66 - 0.87)	$0.81 \pm 0.02$ (0.76 - 0.87)	$0.78 \pm 0.04$ (0.66 - 0.82)
		_____ +++ ***	_____

**Tab. 4.25** Übersicht über Atrophie-spezifische Parameter und Gruppenvergleich vor und nach Alterkorrektur. Angegeben sind Mittelwert mit Standardabweichung und Spanne. Zum Gruppenvergleich wurde der t-Test herangezogen. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde der Mann-Whitney Rangsummentest verwendet. Angegeben ist in verschlüsselter Form die Signifikanz (p-Wert) vor +++:  $p < 0.05$  und nach Alterskorrektur \*  $p = 0.077$ , \*\*  $p = 0.248$ , \*\*\*  $p = 0.076$ . Nach Alterskorrektur findet sich kein signifikanter Unterschied.

Das Patientenkollektiv der chronischen Verlaufsformen mit SPMS und PPMS wies im Vergleich zu den Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf sowohl bezüglich der BPF ( $p = 0.006$ ), der Weite des dritten Ventrikels ( $p = 0.003$ ) als auch bezüglich der BCR ( $p = 0.027$ ) signifikant höhere Atrophiewerte auf.

Um die Möglichkeit von altersabhängigen Einflüssen auf die Hirnatrophie zu vermeiden, wurde eine statistische Alterskorrektur durchgeführt. Danach zeigte sich der Unterschied zwischen den BPF-Werten der RRMS und SPMS+PPMS Patienten mit einem p-Wert von 0.076 nicht mehr signifikant. Ebenso war der Unterschied bezüglich der BCR-Werte ( $p = 0.248$ ) und der Werte über die Weite des dritten Ventrikels ( $p = 0.077$ ) nach Alterskorrektur nicht mehr signifikant. Somit zeigte sich in schubförmigen wie progredienten MS-Verlaufsformen eine vergleichbare Hirnatrophie.

### 4.3.4 Korrelationen der Atrophieparameter mit klinischen Parametern

#### 4.3.4.1 Gesamtkollektiv

Alle untersuchten Atrophieparameter korrelierten hochsignifikant mit dem Alter und dem EDSS (Tabelle 4.26). W3V und BCR korrelierten zudem signifikant mit der Erkrankungsdauer, nicht jedoch der 3-dimensionale Parameter BPF. Schließlich fand sich eine signifikante Korrelation der BPF mit der Gehstrecke, was für die 2-dimensionalen Parameter Weite des dritten Ventrikels und BCR nicht zutraf.

Da die Patienten vom schubförmig-remittierenden Verlaufstyp durchschnittlich jünger waren als die Patienten mit chronisch-progredientem Verlaufstyp, wurde nachträglich eine Alterskorrektur bezüglich der Atrophieparameter und des EDSS durchgeführt. Auch nach Alterskorrektur ergaben sich hier signifikante Werte.

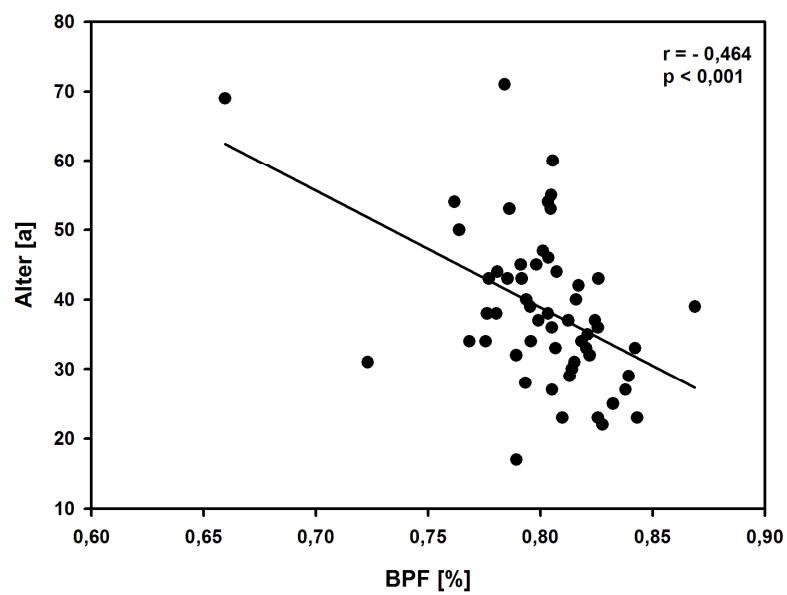
In den Abbildungen 4.6 bis 4.11 erfolgte die graphische Darstellung der hochsignifikanten Korrelationen klinischen Werten und Atrophieparametern.

	Alter	Geschlecht	Erkrankungsdauer	EDSS	EDSS altersadjustiert	Gehstrecke
<b>BPF</b>	<b>-0.46 ***</b>	0.21	-0.17	<b>-0.45 ***</b>	<b>-0.36 **</b>	<b>0.44 ***</b>
<b>W3V</b>	<b>0.43 ***</b>	-0.19	<b>0.41 ***</b>	<b>0.44 ***</b>	<b>0.37 ***</b>	-0.40
<b>BCR</b>	<b>0.50 ***</b>	-0.21	<b>0.47 ***</b>	<b>0.36 ***</b>	<b>0.25 *</b>	-0.35

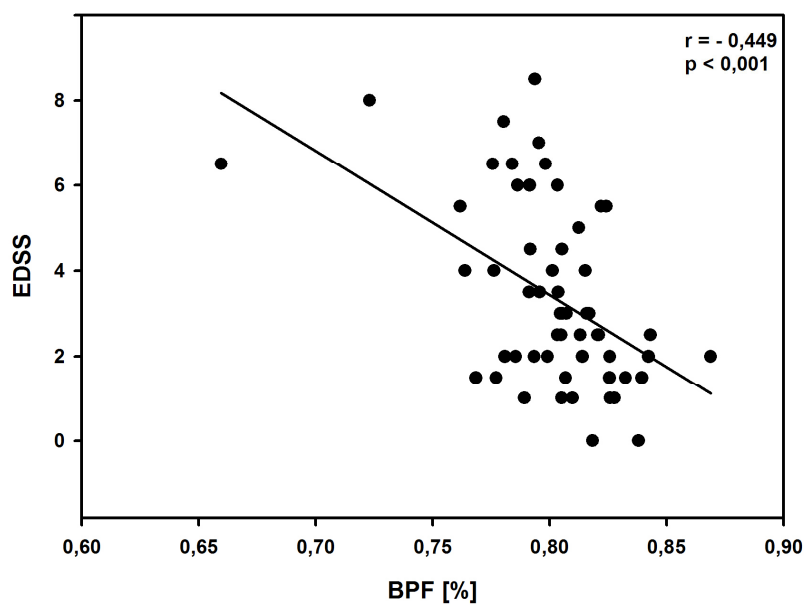
**Tab. 4.26 Gesamtkollektiv (W3V, BCR: n = 84; BPF: n= 57).** Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (Geschlecht, EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.27.

	Alter	Geschlecht	Erkrankungsdauer	EDSS	EDSS altersadjustiert	Gehstrecke
<b>BPF</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.116	0.201	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.006</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>W3V</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.087	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	0.508
<b>BCR</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.057	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.023</b>	0.690

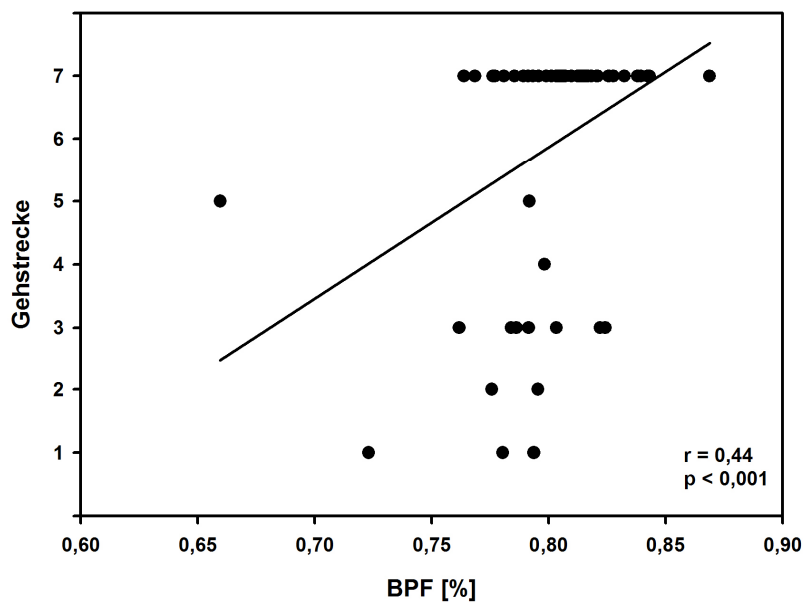
**Tab. 4.27 Signifikanz der in Tabelle 4.26 aufgezeigten Korrelationen.** Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.



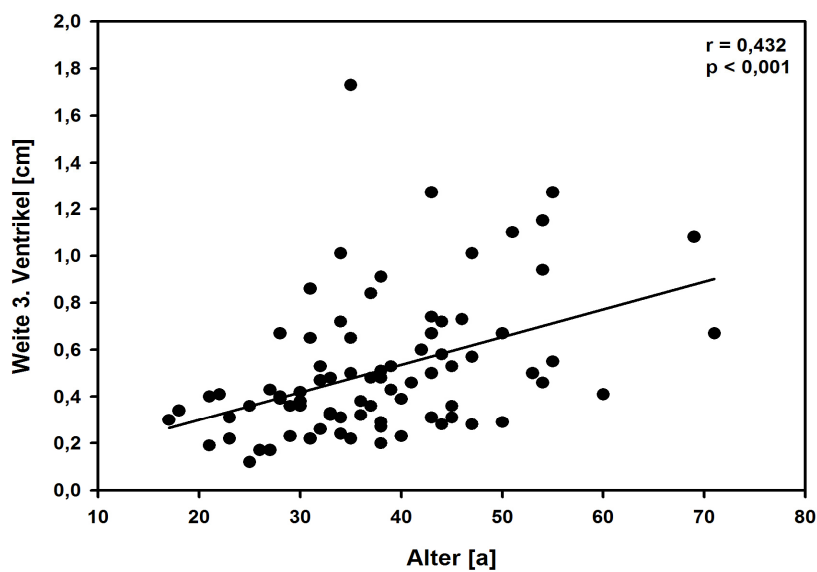
**Abb. 4.6** Korrelation von 'BPF' (x-Achse) und 'Alter' (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=57). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



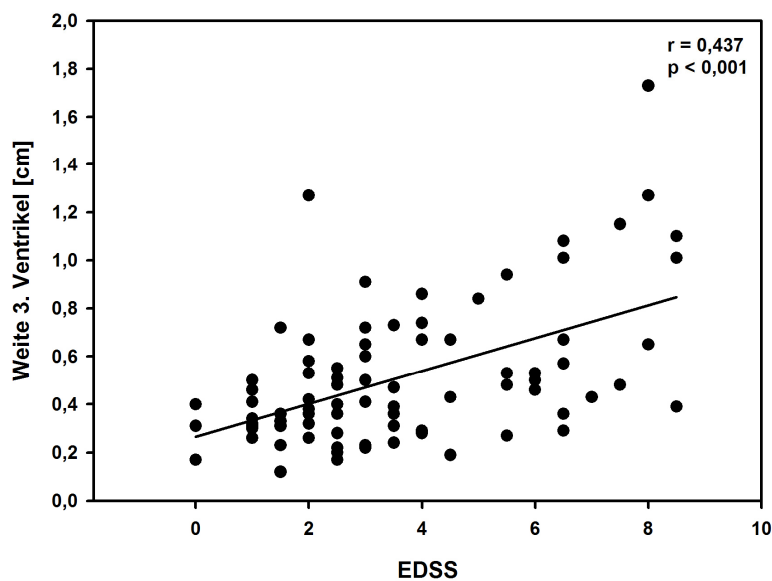
**Abb. 4.7** Korrelation von 'BPF' (x-Achse) und 'EDSS' (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=57). Für die Korrelation nach Spearman sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



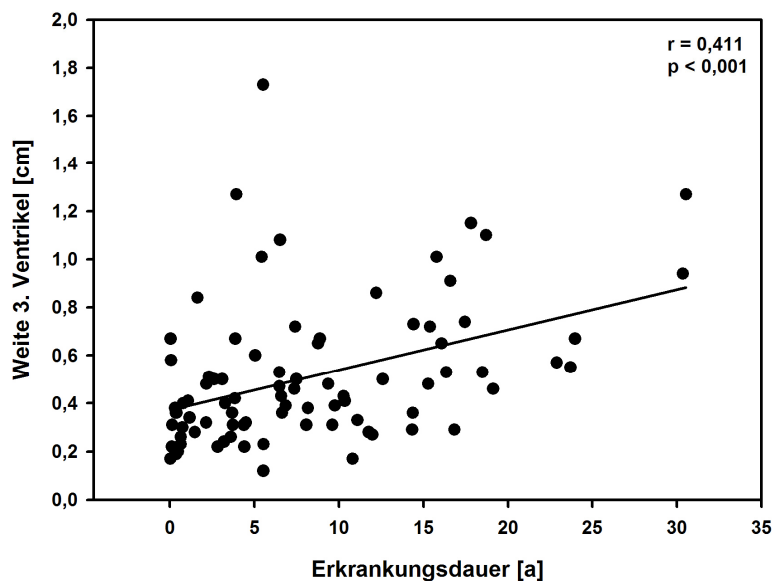
**Abb. 4.8** Korrelation von `BPF` (x-Achse) und `Gehstrecke` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=57). Für die Korrelation nach Spearman sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



**Abb. 4.9** Korrelation von `Alter` (x-Achse) und `Weite des dritten Ventrikels` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

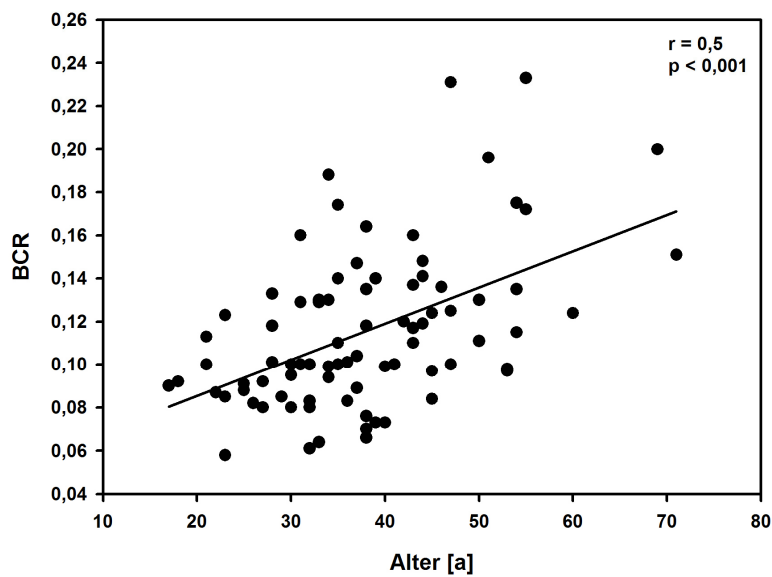


**Abb. 4.10** Korrelation von 'EDSS' (x-Achse) und 'Weite des dritten Ventrikels' (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). Für die Korrelation nach Spearman sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

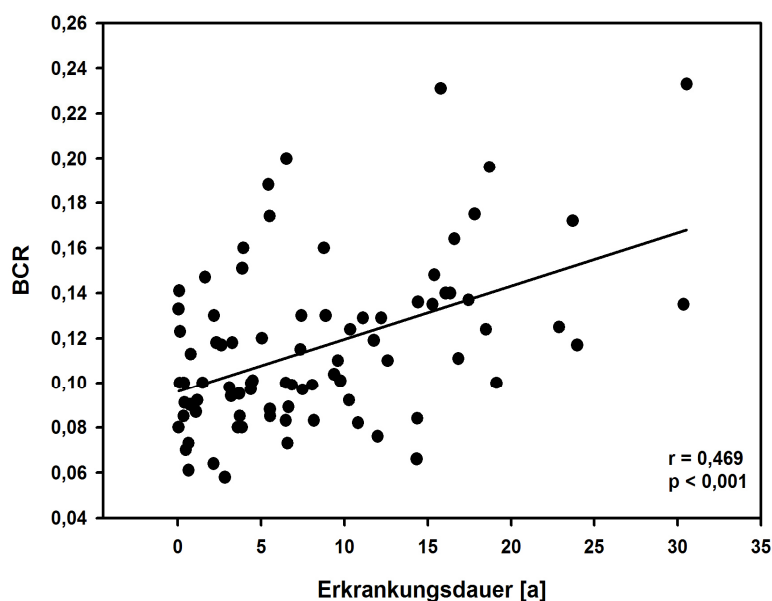


**Abb. 4.11** Korrelation von 'Erkrankungsdauer' (x-Achse) und 'Weite des dritten Ventrikels' (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

Die höchsten Korrelationskoeffizienten des Gesamtkollektivs lieferte die Korrelation zwischen der Bicaudatio ratio und dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten MRT (Abb. 4.12) und die Korrelation zwischen BCR und Erkrankungsdauer (Abb. 4.13), beides mit hoher Signifikanz. Auch zwischen BCR und EDSS ergab sich eine hochsignifikante Korrelation, wobei die Korrelationskoeffizienten des EDSS mit BPF und W3V noch höher ausfielen.



**Abb. 4.12** Korrelation von `Alter` (x-Achse) und `BCR` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



**Abb. 4.13** Korrelation von `Erkrankungsdauer` (x-Achse) und `BCR` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

Zusammenfassend zeigte sich eine Abhängigkeit der Atrophieparameter von der Erkrankungsdauer, wobei diese vor allem zentral (W3V, BCR) lokalisiert scheint. Die altersabhängige Atrophie scheint das gesamte Hirnparenchym zu betreffen. Auch der EDSS steht mit einer diffus verteilten Atrophie in Zusammenhang, die Gehstrecke korrelierte dagegen nur mit der BPF, jedoch nicht mit den zentralen Parametern.

#### 4.3.4.2 Patienten mit RRMS-Verlaufstyp

Auch im Bereich der Atrophieparameter wurden eingeschränkte Patientenkollektive untersucht, um bestimmte Störeinflüsse auf die MRT-Parameter zu vermeiden. So wurde hier das RRMS-Patientenkollektiv separat betrachtet, um vor allem jüngere Patienten und Patienten mit geringerer Erkrankungsdauer zu erfassen. Für die Auswertung der manuellen Atrophieparameter standen 59 Patienten, für die SPM-Auswertung 41 Patienten zur Verfügung.

Bei den RRMS-Patienten ergab sich lediglich eine Korrelation der Atrophieparametern mit dem Alter und der Erkrankungsdauer (Tabelle 4.28), wobei bei letzterer erneut der interessante Befund auftrat, dass 2-dimensionale Parameter moderat und die 3-dimensionale BPF überhaupt nicht korrelierten. Keine Korrelation fand sich zwischen den Atrophieparametern und dem EDSS (vor und nach Altersadjustierung) und der Gehstrecke. Insgesamt ergaben sich hier, im Vergleich zum Gesamtkollektiv, weniger signifikante Korrelationen.

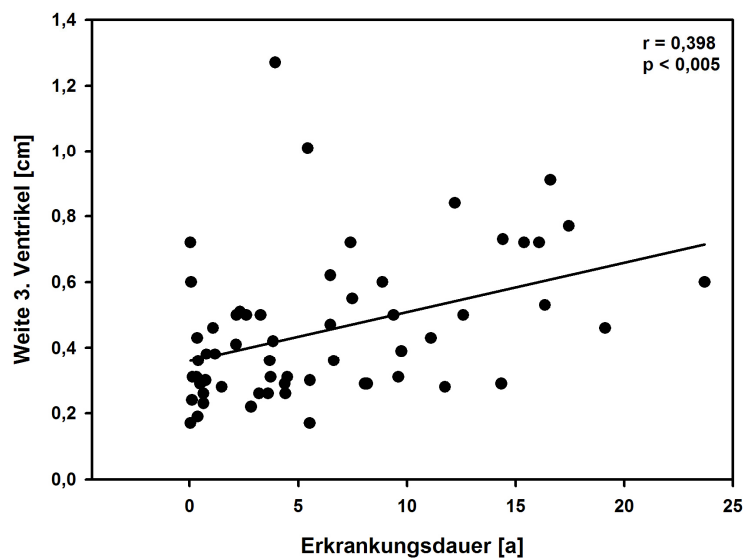
Die hochsignifikante Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Weite des 3. Ventrikels der RRMS-Patienten ist in Abbildung 4.14 graphisch dargestellt.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	EDSS altersadjustiert	Gehstrecke
<b>BPF</b>	<b>0.34*</b>	-0.02	-0.24	-0.17	0.07
<b>W3V</b>	<b>0.34**</b>	<b>0.40**</b>	0.23	0.21	-0.15
<b>BCR</b>	<b>0.34**</b>	<b>0.35**</b>	0.06	0.02	-0.04

**Tab. 4.28 RRMS-Patienten (W3V, BCR: n= 59; BPF: n=41).** Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.29.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	EDSS altersadjustiert	Gehstrecke
<b>BPF</b>	<b>0.029</b>	0.882	0.133	0.290	0.660
<b>W3V</b>	<b>0.008</b>	<b>0.002</b>	0.080	0.111	0.254
<b>BCR</b>	<b>0.008</b>	<b>0.006</b>	0.642	0.870	0.739

**Tab. 4.29 Signifikanz der in Tabelle 4.28 aufgezeigten Korrelationen.** Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.



**Abb. 4.14** Korrelation von 'Erkrankungsdauer' (x-Achse) und 'Weite des dritten Ventrikels' (y-Achse) der RRMS-Patienten (n=59). Für die Korrelation nach Pearson sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

#### 4.3.4.3 Patienten mit SPMS- und PPMS-Verlaufstyp

Bei separater Untersuchung der Patienten mit chronisch-progredientem Verlaufstyp sollten speziell die MRT-Parameter der Patienten mit längerer Erkrankungsdauer betrachtet werden. Die Anzahl der Patienten für die Auswertung der 2-dimensionalen Parameter betrug 25, für die 3-dimensionale SPM-Auswertung 16.

In diesem Patientenkollektiv fanden sich, anders als bei den RRMS-Patienten, signifikante Korrelationswerte zwischen Atrophieparametern und EDSS bzw. Gehstrecke (Tab. 4.30). Im Vergleich zur RRMS-Gruppe fehlten hier Korrelationen mit Alter und Erkrankungsdauer. Nach Alterskorrektur war die Korrelation zwischen 2-dimensionalen Parametern und EDSS weiter signifikant, die Korrelation der BPF mit dem EDSS knapp nicht mehr signifikant ( $p = 0.057$ ). Den höchsten Wert der gesamten Studie lieferte die Korrelation der BPF mit der Gehstrecke.

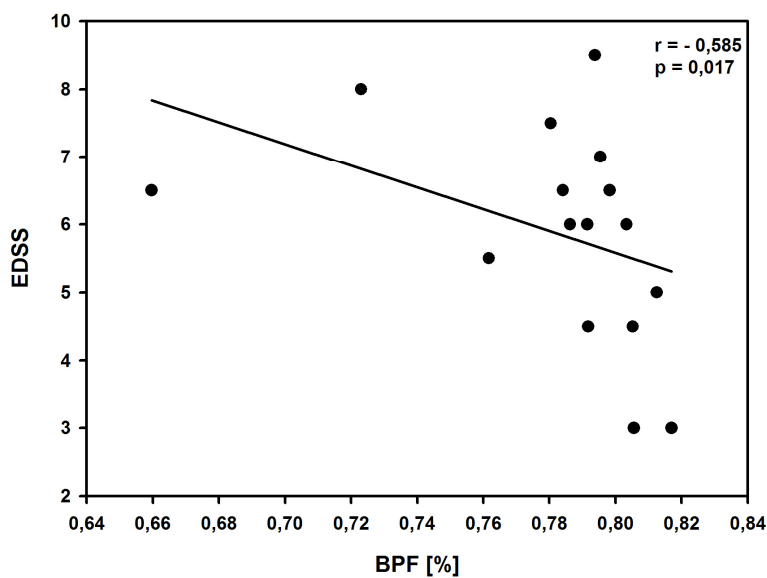
	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	EDSS altersadjustiert	Gehstrecke
<b>BPF</b>	-0.35	-0.05	<b>-0.59*</b>	-0.50	<b>0.69**</b>
<b>W3V</b>	0.24	0.24	<b>0.40*</b>	<b>0.44*</b>	-0.40
<b>BCR</b>	0.39	0.20	<b>0.41*</b>	<b>0.46*</b>	-0.38

**Tab. 4.30** SPMS- und PPMS-Patienten (W3V, BCR: n= 25; BPF: n=16). Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde:  $p < 0.05$ : \*,  $p < 0.01$ : \*\*,  $p < 0.001$ : \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.31.

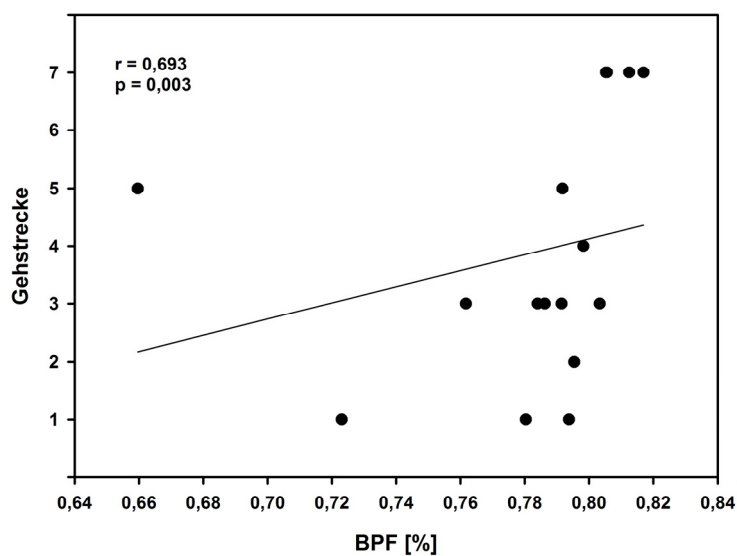
	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	EDSS altersadjustiert	Gehstrecke
<b>BPF</b>	0.189	0.858	<b>0.017</b>	0.057	<b>0.003</b>
<b>W3V</b>	0.257	0.253	<b>0.047</b>	<b>0.033</b>	0.050
<b>BCR</b>	0.056	0.338	<b>0.040</b>	<b>0.024</b>	0.059

**Tab. 4.31** Signifikanz der in Tabelle 4.30 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

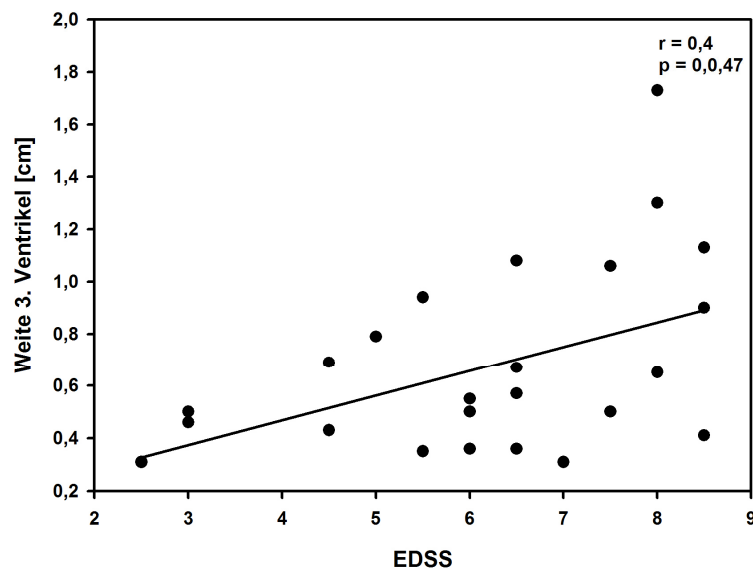
Die hochsignifikanten Korrelationen der SPMS/PPMS-Patienten sind in Abbildung 4.15 bis 4.18 graphisch dargestellt.



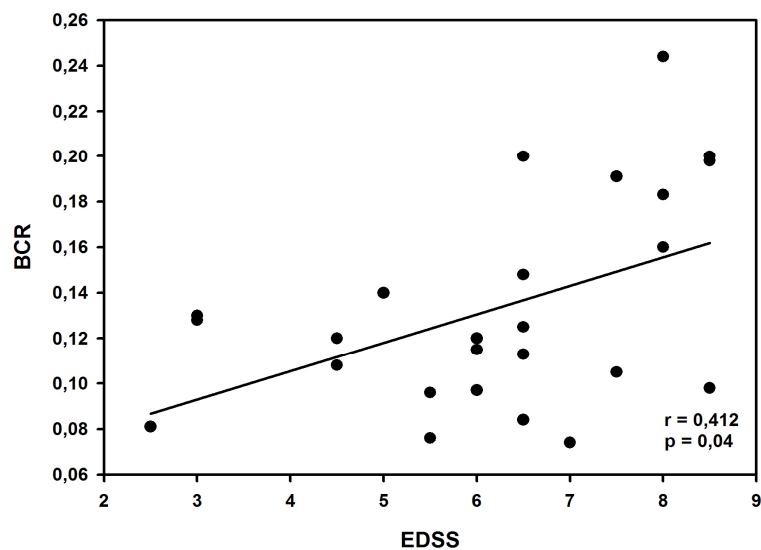
**Abb. 4.15** Korrelation von 'BPF' (x-Achse) und 'EDSS' (y-Achse) der SPMS- und PPMS-Patienten (n=16). Für die Korrelation nach Spearman sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



**Abb. 4.16** Korrelation von 'BPF' (x-Achse) und 'Gehstrecke' (y-Achse) der SPMS- und PPMS-Patienten (n=16). Für die Korrelation nach Spearman sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



**Abb. 4.17** Korrelation von 'EDSS' (x-Achse) und 'Weite des dritten Ventrikels' (y-Achse) der SPMS- und PPMS-Patienten.(n=25). Für die Korrelation nach Spearman sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.



**Abb. 4.18** Korrelation von 'EDSS' (x-Achse) und 'BCR' (y-Achse) der SPMS- und PPMS-Patienten (n= 25). Für die Korrelation nach Spearman sind r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

#### 4.3.4.4 Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren

Um eventuelle altersbedingte Einflüsse auf die MRT-Parameter zu vermeiden, wurden Patienten mit einer Altersspanne von 15 bis 55 Jahren untersucht (n = 81 manuell/ n = 54 SPM).

Hochsignifikante Korrelationen ergaben sich zwischen der Weite des dritten Ventrikels und der BCR mit Alter, Erkrankungsdauer und EDSS (Tabelle 4.32), signifikante Korrelationen mit der Gehstrecke fehlten. Mäßig signifikant korrelierte die BPF, ebenfalls mit Alter und EDSS, zusätzlich mit der Gehstrecke. Hier ergab sich keine signifikante Korrelation mit der Erkrankungsdauer. Den höchsten Koeffizienten lieferte die Korrelation zwischen der BCR und der Erkrankungsdauer.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>BPF</b>	<b>-0.32*</b>	-0.24	<b>-0.40**</b>	<b>0.39**</b>
<b>W3V</b>	<b>0.42***</b>	<b>0.43***</b>	<b>0.41***</b>	0.04
<b>BCR</b>	<b>0.46***</b>	<b>0.50***</b>	<b>0.33**</b>	-0.13

**Tab. 4.32 Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren (W3V, BCR: n= 81; BPF: n=54).** Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.33.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>BPF</b>	<b>0.017</b>	0.080	<b>0.003</b>	<b>0.004</b>
<b>W3V</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.728
<b>BCR</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>	0.250

**Tab. 4.33 Signifikanz der in Tabelle 4.32 aufgezeigten Korrelationen.** Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

#### 4.3.4.5 Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahre

Die in Tabelle 4.34 aufgeführten Korrelationswerte zwischen den Atrophieparametern und den klinischen Daten von Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 2 Jahren zeigten wie bereits bei der Korrelation der Läsionsparameter mit klinischen Parametern keinerlei signifikante Ergebnisse. Die Ursache hierfür könnte darin begründet liegen, dass sich durch die Einschränkung des Patientenkollektivs für die Auswertung der 2-dimensionalen Parameter auf 17 Patienten, für die Auswertung der 3-dimensionalen Parameter sogar auf nur 14 Patienten reduzierte.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS
<b>BPF</b>	-0.21	0.01	-0.01
<b>W3V</b>	-0.00	0.16	-0.23
<b>BCR</b>	0.02	-0.33	0.01

**Tab. 4.34 Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahre (W3V, BCR: n= 17; BPF: n=14)** Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben ist der Korrelations-Koeffizient r. Siehe auch Tab. 4.35.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS
<b>BPF</b>	0.462	0.976	0.964
<b>W3V</b>	0.997	0.542	0.377
<b>BCR</b>	0.956	0.200	0.966

**Tab. 4.35** Signifikanz der in Tabelle 4.34 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben.

#### 4.3.4.6 Patienten ohne immunmodulierende Therapie zum Zeitpunkt der 1. MRT

Um eventuelle Einflüsse einer immunmodulierenden Therapie auf Gehirnvolumina zu vermeiden, wurden Patienten untersucht, die zum Zeitpunkt der ersten MRT keine Therapie erhalten hatten. Auch hier ergab sich eine dem Gesamtkollektiv ähnliche Verteilung (Tabelle 4.36). Die kernspintomographischen Atrophieparameter korrelierten signifikant mit Alter und EDSS. Signifikante Werte fehlten bezüglich der Korrelation der BPF mit der Erkrankungsdauer und zwischen BCR und Gehstrecke. Einen sehr hohen und hoch signifikanten Korrelationskoeffizienten lieferte die BPF mit dem Alter

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>BPF</b>	<b>-0.62<sup>***</sup></b>	-0.25	<b>-0.39<sup>*</sup></b>	<b>0.47<sup>**</sup></b>
<b>W3V</b>	<b>0.36<sup>**</sup></b>	<b>0.34<sup>**</sup></b>	<b>0.41<sup>**</sup></b>	<b>-0.38<sup>**</sup></b>
<b>BCR</b>	<b>0.44<sup>***</sup></b>	<b>0.35<sup>**</sup></b>	<b>0.26<sup>*</sup></b>	-0.22

**Tab. 4.36** Patienten ohne Therapie zum Zeitpunkt der ersten MRT (W3V, BCR: n= 59; BPF: n=39). Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.37.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>BPF</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.127	<b>0.015</b>	<b>0.003</b>
<b>W3V</b>	<b>0.005</b>	<b>0.009</b>	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>
<b>BCR</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.006</b>	<b>0.048</b>	0.099

**Tab. 4.37** Signifikanz der in Tabelle 4.36 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

#### 4.3.4.7 RRMS-Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren ohne Therapie zum Zeitpunkt der 1. MRT

Auch im Bereich der Atrophieparameter wurde das Patientenkollektiv derart eingeschränkt, dass die MRT-Parameter ohne Störeinflüsse durch sehr niedriges oder sehr hohes Alter, lange Erkrankungsdauer und immunmodulierende Therapie untersucht werden konnten. Für die

manuelle Atrophieauswertung standen 41 Patienten zur Verfügung, für die SPM-Auswertung 28 Patienten.

Hier waren nur drei Korrelationen signifikant (siehe Tab. 4.38). So korrelierten die Atrophieparameter mit der Erkrankungsdauer, erneut ausgenommen dabei die BPF: Daneben war die Korrelation der BCR mit dem Alter moderat signifikant. Keinerlei signifikante Korrelationen ergaben sich mit dem EDSS bzw. der Gehstrecke.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>BPF</b>	-0.31	-0.11	-0.09	0.20
<b>W3V</b>	0.26	<b>0.39*</b>	0.20	-0.11
<b>BCR</b>	<b>0.33*</b>	<b>0.52***</b>	0.10	-0.13

**Tab. 4.38 RRMS-Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren, ohne Therapie zum Zeitpunkt der ersten MRT (W3V, BCR: n= 41; BPF: n=28).** Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten. Für lineare Parameter (Alter, Erkrankungsdauer) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (EDSS, Gehstrecke) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde: p < 0.05: \*, p < 0.01: \*\*, p < 0.001: \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.39.

	Alter	Erkrankungsdauer	EDSS	Gehstrecke
<b>BPF</b>	0.113	0.589	0.646	0.306
<b>W3V</b>	0.096	<b>0.012</b>	0.221	0.497
<b>BCR</b>	<b>0.035</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.515	0.417

**Tab. 4.39 Signifikanz der in Tabelle 4.38 aufgezeigten Korrelationen.** Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben.

Abschließend kann man zusammenfassen, dass die BPF der MS-Patienten signifikant kleiner war, als die der gesunden Kontrollpatienten, und nach weiterer Differenzierung des Patientenkollektivs die RRMS-Patienten eine signifikant größere BPF aufwiesen als die Patienten vom sekundär- bzw. primär-progredienten Verlaufstyp. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich bezüglich der Weite des dritten Ventrikels und der BCR, die in der Gruppe der SPMS und PPMS-Patienten signifikant höhere Werte und somit ein größeres Ausmaß an Atrophie anzeigten. Des Weiteren sei erwähnt, dass sich bei den Korrelationen zwischen den Atrophieparametern und den klinischen Werten durchwegs hohe und signifikante r-Werte zeigten. Nach weiterer Auftrennung des Kollektivs korrelierten die Atrophieparameter in der Gruppe mit RRMS jedoch lediglich mit Alter und Erkrankungsdauer, in der Gruppe der SPMS/PPMS Patienten dagegen lediglich mit EDSS und Gehstrecke. Die 2-dimensionalen Parameter, nicht jedoch die BPF, korrelierten durchwegs mit der Erkrankungsdauer, sowohl im Gesamtkollektiv wie in den Untergruppen. Wie zwischen BPF und Erkrankungsdauer ergab sich auch zwischen BCR und Gehstrecke kein signifikanter Korrelationskoeffizient.

#### 4.4 Korrelation Entzündungs-spezifischer Parameter mit Atrophie-spezifischen Parametern

Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Entzündungs-spezifischen und Atrophie-spezifischen Parametern besteht, wurden die aus dem Gesamtkollektiv erhobenen Werte untereinander korreliert. Auffällig waren die zahlreichen signifikanten Korrelationen mit der Weite des dritten Ventrikels und der BCR, sowie das Fehlen signifikanter Werte mit der BPF: hier bildete lediglich die Diffusität eine Ausnahme, mit der eine moderat signifikante Korrelation erreicht wurde. Keine signifikanten Korrelationen lieferten Balkenläsionen, Gd-Läsionen und Barkhofkriterien.

	W3V	BCR	BPF
<b>Gesamtzahl</b>	<b>0.45<sup>***</sup></b>	<b>0.33<sup>**</sup></b>	-0.09
<b>Periventrikulär</b>	<b>0.35<sup>**</sup></b>	<b>0.25<sup>*</sup></b>	-0.06
<b>Subkortikal</b>	<b>0.35<sup>**</sup></b>	<b>0.30<sup>**</sup></b>	-0.08
<b>Infratentoriell</b>	<b>0.45<sup>***</sup></b>	<b>0.24<sup>*</sup></b>	-0.17
<b>Balkenläsionen</b>	0.14	-0.07	-0.22
<b>Gd-Läsionen</b>	0.04	0.01	0.22
<b>Black Holes</b>	<b>0.32<sup>**</sup></b>	<b>0.24<sup>*</sup></b>	-0.19
<b>Diffusität</b>	<b>0.54<sup>***</sup></b>	<b>0.38<sup>***</sup></b>	<b>-0.38<sup>**</sup></b>
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.11	0.01	-0.01

**Tab. 4.40 Korrelation der Entzündungs- mit Atrophie-spezifischen Parametern des Gesamtkollektivs (W3V, BCR: n=84; BPF: n=57).** Für lineare Parameter wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-lineare Parameter (Balkenläsionen, Diffusität, Barkhofkriterien) der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Angegeben sind der Korrelations-Koeffizient r und der p-Wert, der wie folgt verschlüsselt wurde:  $p < 0.05$ : \*,  $p < 0.01$ : \*\*,  $p < 0.001$ : \*\*\*. Siehe auch Tab. 4.41.

	W3V	BCR	BPF
<b>Gesamtzahl</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>	0.485
<b>Periventrikulär</b>	<b>0.001</b>	<b>0.024</b>	0.643
<b>Subkortikal</b>	<b>0.001</b>	<b>0.005</b>	0.570
<b>Infratentoriell</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.027</b>	0.197
<b>Balkenläsionen</b>	0.226	0.524	0.108
<b>Gd-Läsionen</b>	0.769	0.911	0.145
<b>Black Holes</b>	<b>0.004</b>	<b>0.031</b>	0.152
<b>Diffusität</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>
<b>Barkhof erfüllt</b>	0.325	0.967	0.943

**Tab. 4.41 Signifikanz der in Tabelle 4.40 aufgezeigten Korrelationen.** Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle signifikanten p-Werte  $< 0.05$  sind fett hervorgehoben.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen kernspintomographisch ermittelbaren Parametern der Entzündung und Atrophie des ZNS mit klinischen Basisdaten bei Patienten mit Multipler Sklerose untersucht. Aus der Literatur sind bereits zahlreiche Methoden bekannt, die einen solchen Zusammenhang zeigten [36, 38, 50, 52, 58-61]. Ziel der Studie war es, diese etablierten Zusammenhänge am eigenen Patientengut zu bestätigen und weitere Parameter zu identifizieren, die mit klinischen Daten korrelieren. Dabei sollten diese mittels einfacher und im Alltag verfügbarer Methoden am Bildschirm bestimmt werden können, ohne auf komplizierte Computer-assistierte Verfahren zurückgreifen zu müssen.

### 5.1 Beschreibung des Patientenkollektives, Vergleich der Untergruppen und Korrelation der klinischen Daten

Zur Bestimmung der kernspintomographischen Entzündungs- und manuellen Atrophieparameter stand ein Patientenkollektiv von 84 Patienten, für die Ermittlung der BPF mittels SPM 59 Patienten zur Verfügung. Nach Aufteilung des Gesamtkollektives nach Verlaufstyp setzten sich diese zu ca. 70% aus RRMS-Patienten und zu ca. 30% aus SPMS/PPMS-Patienten zusammen. Bezüglich Alter, Erkrankungsdauer, EDSS und Gehstrecke unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant, wobei RRMS-Patienten jünger und kürzer erkrankt waren. Daneben war der EDSS weniger hoch und somit die Gehstrecke weniger eingeschränkt, vergleichbar zu den in der Literatur beschriebenen Befunden von Ge et al. [54, 62] und Losseff et al. [63].

Das Verteilungsmuster der Läsionen unseres Gesamtkollektives ähnelte einem von Minneboo et al. untersuchten Patientengut, das unter anderem bezüglich des positiven Vorhersagewertes unterschiedlicher kernspintomographischer Läsionslokalisationen auf den Behinderungsgrad geprüft wurde [36]. Wie in unserer Studie waren bei Minneboo et al. bei Studienausgang die meisten T2-gewichteten Läsionen periventrikulär lokalisiert (in unserer Studie 53,3%), nur wenige Läsionen fanden sich infratentoriell (in unserer Studie 13,8%).

Im Vergleich zu RRMS-Patienten wiesen Patienten mit progredienter MS bei den kernspintomographischen Entzündungsparametern signifikant mehr subkortikale und infratentorielle Läsionen auf. Auch die Diffusität war bei den Patienten vom chronisch-

progredienten Verlaufstyp stärker ausgeprägt. Diese Beobachtungen teilen auch Fisniku et al., die in einer Längsschnittstudie den Zusammenhang zwischen Behinderungsgrad und T2-Läsionsvolumen untersucht haben. Dabei war die Zunahme des T2-Läsionsvolumens bei den Patienten, die im Verlauf eine SPMS entwickelt hatten, deutlich höher, als beim RRMS-Verlaufstyp. [39]

Auch die Atrophieparameter der SPMS/PPMS-Patienten waren signifikant stärker ausgebildet als die der RRMS-Patienten. Es fand sich ein weiterer dritter Ventrikel, eine größere BCR sowie eine kleinere BPF, dies als Korrelat einer stärker ausgeprägten Atrophie und somit einer längeren Erkrankungsdauer bzw. eines schwereren Krankheitsverlaufes. Auch Sharma et al. konnten dies feststellen [50, 52]. Nach Alterskorrektur waren die Unterschiede zwischen RRMS und SPMS-Patienten bezüglich der Atrophieparameter nicht mehr signifikant. Dies beschreiben auch Bermel et al, die einen Zusammenhang zwischen BCR und kognitiver Beeinträchtigung untersuchten [44]. Dies lässt vermuten, dass die deutlichere Ausprägung der Atrophie bei Patienten mit progredienter MS durch das höhere Alter und die damit verbundene Altersatrophie mitverursacht ist.

So weisen die SPMS-Patienten nach Konversion aus einer RRMS meist schon einen längeren Krankheitsverlauf auf. Die PPMS-Form verläuft zwar meist kürzer, aber aggressiver. Klinische Beschwerden und höherer Behinderungsgrad bilden sich hier rascher aus. [64]

Nach Korrelation der klinischen Parameter untereinander zeigten sich zahlreiche hochsignifikante Zusammenhänge. So korrelierte das Alter signifikant mit allen weiteren klinischen Parametern, wobei der signifikante Zusammenhang eines fortgeschrittenen Alters mit einer längeren Erkrankungsdauer logisch erschien. Nach längerer Erkrankungsdauer hat meist bereits eine Konversion eines RRMS-Verlaufstyp in einen SPMS-Verlaufstyp stattgefunden, so dass auch damit verbundene höhere EDSS-Scores und stärker eingeschränkte Gehstrecken nicht verwundern [65].

## **5.2 Zusammenhang zwischen Entzündungs-spezifischen Werten in der MRT und klinischen Daten**

In den Korrelationen der kernspintomographischen Entzündungsparameter mit den klinischen Basisdaten des Gesamtkollektivs fielen vor allem die signifikanten Werte mit der Erkrankungsdauer und dem EDSS auf. Ausgenommen davon waren Balkenläsionen, die Gd-anreichernden Läsionen sowie die Barkhofkriterien, daneben war die Korrelation zwischen Anzahl der periventrikulären Läsionen und dem EDSS nicht signifikant.

Dass eine fortgeschrittene MS-Erkrankung zu einer höheren Gesamtzahl an Läsionen führt, erscheint einleuchtend. Dabei scheinen vor allem Läsionen in periventrikulärer, subkortikaler und infratentorieller Lokalisation eine Rolle zu spielen, die, dem hohen und signifikanten Korrelationskoeffizienten mit der Diffusität entsprechend, mit fortgeschrittener Erkrankungsdauer auch vermehrt konfluieren. Daneben treten auch zunehmend „Black Holes“ in Erscheinung. Diese hypointensen T1-Läsionen beschreiben Lycklama et al. als Ausdruck von zugrunde gegangenem Hirnparenchym, die erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium auftreten [66].

Ähnlich der Erkrankungsdauer besteht auch zwischen dem EDSS und den oben genannten Läsionslokalisationen ein signifikanter Zusammenhang. Eine Ausnahme bilden die periventrikulär lokalisierten Läsionen.

Entsprechend unseren Ergebnissen beschreiben Sanfilipo et al. in ihrer Studie von 2004 [67], in der an 41 Patienten der Zusammenhang zwischen Gehirnvolumen und Behinderungsgrad untersucht worden war, signifikante Korrelationen zwischen dem EDSS und T2-Läsionsvolumen (entspricht unserer Diffusität, siehe unten) und T1-Läsionsvolumen (Black Holes). Daneben war eine lange Erkrankungsdauer mit großen T2-Läsionsvolumina und Black Holes assoziiert.

Eine Korrelation zwischen dem EDSS und der Anzahl der Black Holes wird auch von Ge et al. [62] gefunden, die hohe EDSS-Scores und Axonverlust mit einer hohen Anzahl von Black Holes vergesellschaftet sehen. Auch Truyen et al. fanden eine signifikante Korrelation zwischen Behinderungsgrad und Black Holes [68].

Die signifikante Korrelation des EDSS mit multiplen Läsionslokalisationen erscheint einleuchtend, da sich der EDSS, als Ausdruck des Behinderungsgrades von MS-Patienten, aus

mehreren Teilbereichen, wie z.B. Gehfähigkeit und Koordination zusammensetzt [5, 22], und somit auch Teilfunktionen des Gehirns beurteilt, die wiederum durch Läsionen unterschiedlicher Lokalisation beeinträchtigt werden können.

Eine Vielzahl von signifikanten Korrelationen mit klinischen Parametern, vor allem mit Alter, Erkrankungsdauer und EDSS, fiel bezüglich des von uns neu definierten Parameters Diffusität auf. Gerade mit den letzteren beiden Bereichen lieferte die Diffusität sehr hohe, und dabei hochsignifikante Korrelationskoeffizienten im Bereich der Entzündungs-spezifischen Parameter. Ein zunehmendes Konfluieren der Läsionen scheint dementsprechend nach längerer Erkrankungsdauer aufzutreten, zum anderen in Zusammenhang mit zunehmender klinischer Beeinträchtigung zu stehen.

Ein unserer Kategorie Diffusität ähnlicher, in der Literatur erwähnter Parameter ist das T2-Läsionsvolumen (T2LV). In mehreren Studien wurden signifikante Korrelationen des T2LV mit dem EDSS erwähnt. So untersuchten Bakshi et al. 80 RRMS- und 34 SPMS-Patienten [60]. Anhand axialer MRT-Aufnahmen wurde der prozentuale Anteil des T2-Läsionsvolumens bezogen auf die gesamte Fläche einzelner Hirnareale geschätzt und anschließend in Ordinalskalen (Grad 1: mild, < 25%; Grad 2: mäßig, 25-50%; Grad 3: stark ausgeprägt, >50%) eingeteilt. Diese Daten wurden mit T2-Läsionsvolumina, die Computer-assistiert ermittelt worden waren, verglichen. Es zeigte sich eine exzellente Übereinstimmung beider Verfahren mit signifikanten r-Werten zwischen 0,44 (Mittelhirn) und 0,97 (Cerebellum), daneben eine signifikante Korrelation des Computer-assistiert berechneten T2-Läsionsvolumens mit dem EDSS (eine Korrelation des geschätzten T2LV mit dem EDSS war nicht durchgeführt worden). Auch Kappos et al. hatten bereits 1987 mittels Computer-assistierter Verfahren Läsionen an T2-gewichteten Sequenzen umfahren und mittels Multiplikation der Schichtdicke das T2-Läsionsvolumen ermittelt [59]. Es fanden sich signifikante Korrelationen mit dem EDSS. Ebenso korrelierte die von Molyneux et al. ermittelte T2-Läsionslast signifikant mit dem EDSS [69]. Bermel et al. konnten 2002 einen signifikanten Zusammenhang zwischen T2LV und Erkrankungsdauer, jedoch nicht mit dem EDSS, finden [50].

Ein weiterer, unserer Kategorie Diffusität ähnlicher Parameter, ist die so genannte 'dirty' (Ge et al.) [70] oder 'diffusely abnormal white matter' (DAWM), die von Seewann et al. untersucht worden war [71]. In einer histopathologischen postmortem-Studie hatten sie an 17 formalinfixierten Hirnschnitten von 10 Patienten mit chronischer MS die, den radiologischen Veränderungen zugrunde liegenden Pathologien untersucht. Seewann et al. konnten

kernspintomographische Unterschiede (z.B. bezüglich T1- und T2-Relaxationszeiten) zwischen DAWM und fokalen Läsionen der weißen Substanz oder 'normal appearing white matter' (NAWM) feststellen, die histopathologisch auf kumulative Effekte durch Inflammation und axonale Pathologien zurückgeführt werden konnten. Sehr wahrscheinlich trägt auch die DAWM, entsprechend der von uns erfassten Diffusität, zum Fortschreiten der Erkrankung bei.

In unserer Studie lieferten Korrelationen der klinischen Parameter mit der Diffusität zahlreiche signifikante Korrelationskoeffizienten, mehr als alle anderen Entzündungsparameter, und dabei vergleichbar den Korrelationskoeffizienten der Atrophieparametern. Ein Vorteil dabei ist, dass die Diffusität einfach und ohne zusätzlichen Einsatz von Computerprogrammen (siehe [59, 60, 69]) bestimmt werden kann, so dass die Bestimmung dieses hilfreichen MRT-Parameters auch im klinischen Alltag zum Einsatz kommen könnte. In weiteren Studien soll die Gültigkeit und ein möglicher Vorhersagewert dieses neuen Parameters getestet werden.

Auch in der Gruppe der RRMS-Patienten fand sich der Großteil der signifikanten Korrelationen der Entzündungsparameter im Bereich der Erkrankungsdauer. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv fehlte hier jedoch die signifikante Korrelation mit den infratentoriellen Läsionen. Auffällig war zudem, dass sich die signifikanten Korrelationen der kernspintomographischen Entzündungsparameter mit dem EDSS aus dem Gesamtkollektiv bei den RRMS-Patienten nicht mehr fanden.

Im Bereich des SPMS/PPMS-Kollektives zeigten sich keine signifikanten Korrelationen, mit Ausnahme der Korrelation zwischen Balkenläsionen und dem Alter der SPMS/PPMS-Patienten.

Im Stadium der SPMS oder PPMS scheint wohl nicht mehr die Läsionslast im Vordergrund der Erkrankung zu stehen, wie dies für die Patienten vom schubförmig remittierenden Verlaufstyp der Fall ist [45, 72]. Dies würde auch mit der Tatsache übereinstimmen, dass SPMS-Patienten meist bereits einen längeren Krankheitsverlauf aufweisen und damit die Phase von neu auftretenden Läsionen schon überschritten ist. Allerdings fanden Lin und Blumhardt bei SPMS-Patienten ein größeres T2-Läsionsvolumen als bei RRMS-Patienten, jedoch war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant [64]. Diese größeren Läsionsvolumina dürften sich bereits über den im Vergleich zu den RRMS-Patienten längeren

Krankheitsverlauf angehäuft haben. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht wohl eher im Auftreten von akuten, entzündlichen und somit Gd-anreichernden Läsionen [5]. Für PPMS-Patienten wird zudem ein Verlauf mit weniger Entzündung und einem schon von Beginn an atrophischem Geschehen beschrieben, so dass auch hier das Auftreten von Läsionen eher von zweitrangiger Bedeutung ist [5, 73].

In bestehenden Studien über MS-spezifische Läsionen wurde bisher nur selten eine detaillierte Unterteilung in verschiedene Lokalisationen, wie in unserer Studie, vorgenommen. Somit existieren nur wenige Berichte über Korrelationen von klinischen Parametern mit Läsionen in bestimmter Lokalisation. Daneben wird in der Literatur über Läsionslast größtenteils bezüglich T2-gewichteter Sequenzen berichtet [33, 36, 50, 69]. In unserer Studie wurden die Auswertungen bezüglich der Entzündungs-spezifischen Parameter entgegen der in der Literatur üblichen T2-Wichtung hauptsächlich an FLAIR-gewichteten Sequenzen durchgeführt, wie auch schon Bermel et al. und Sharma et al. [52] vorgegangen waren. Der Grund dafür war die auf FLAIR-gewichteten Sequenzen bessere Abgrenzbarkeit der Läsionen, die sich vor allem im periventrikulären Bereich als hilfreich erwies. Bermel et al. beurteilten die FLAIR-Sequenzen zudem als sensitiver und weniger variabel als die T2-gewichteten Aufnahmen [50]. Aufgrund der oben genannten Gründe konnte nur ein begrenzter Vergleich unserer Ergebnisse mit bestehenden Daten aus der Literatur erfolgen.

Allgemein lässt sich feststellen, dass die T2-Läsionslast allein nur eine schwache Beziehung zu klinischem Behinderungsgrad bei Patienten mit MS aufweist. Eine mögliche Erklärung hierbei ist die Tatsache, dass T2-Läsionen keine spezifische Pathologie widerspiegeln. Phänotypisch gleich erscheinenden Läsionen können unterschiedliche Pathologien zugrunde liegen [74]. So verbleiben T2-Läsionen als so genannter „footprint“ nach Abklingen einer akuten Entzündung, folglich nach Abheilen einer Gd-anreichernden Läsion. Die Bandbreite von T2-Läsionen reicht demnach von einfachen Flüssigkeitsveränderungen, inklusive interstitiellem Ödem, über Regionen mit milder bis schwerer Demyelinisierung bis zu Astrogliosis und/oder Axonverlust [75], also von leichten reversiblen Veränderungen bis zu schweren irreversiblen Schäden der weißen Substanz [60, 74]. Dabei darf die Abwesenheit von T2-Läsionen nicht mit Fehlen von pathologischen Prozessen in der weißen Substanz gleichgesetzt werden, da auch in der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) Veränderungen gefunden wurden [76].

Eine weitere Erklärung für die schwachen Korrelationen ist der ungleich verteilte Beitrag, den die Läsionen zu unterschiedlichen funktionellen Ergebnissen beitragen. So wird eine Läsion mit Sitz im N. opticus deutlichere klinische Auswirkungen zeigen, als mehrere periventrikulär gruppierte Läsionen [75]. Zudem stellt beim Bestimmen der Läsionszahl bzw. -volumina das Fluktuieren der Läsionen ein Problem dar, wodurch diese in Anzahl und Ausmaß nicht korrekt erfasst werden können [77].

Unserer Studie konnte in der Literatur bereits erwähnte, signifikante Korrelationen zwischen Entzündungs-spezifischen Parametern und klinischen Daten, dabei vor allem mit dem EDSS, bestätigen [62, 67, 68]. Unsere neu eingeführte Kategorie Diffusität stellte dabei eine Ausnahme innerhalb der eher schwach korrelierenden Läsionsparameter dar. Die Korrelationen zwischen den klinischen Parametern und der Diffusität fielen durchwegs signifikant und vergleichbar den Korrelationskoeffizienten der Atrophieparameter aus.

### **5.3 Atrophie – methodische Aspekte**

Hintergrund bei der Bestimmung von Atrophie bestimmter Areale des Gehirns ist die Annahme, dass Atrophie bei MS-Erkrankten im Verlauf zunimmt und ein irreversibles Stadium der ZNS-Destruktion widerspiegelt [75].

#### **5.2.1 T1 vs. T2**

Zur Auswertung der BPF als Atrophieparameter wurden T2-gewichtete Sequenzen verwendet. Grund dafür war, dass die vorhandenen T1-gewichteten Aufnahmen sowohl nach dorsal als auch nach ventral nicht komplett gefahren worden waren und zudem in geringerer Anzahl vorlagen, als die T2-gewichteten Bilder. Des Weiteren findet man in der Literatur vermehrt Berichte, dass bei den Segmentationsverfahren, bei denen T1-gewichtete Bilder verwendet worden waren, gehäuft Missklassifikationen aufgetreten waren, indem hypointense Läsionen als Liquor oder graue Substanz [65, 78], liquornahe Parenchymanteile als Liquor bzw. weiße Substanz als graue Substanz gewertet worden waren [67, 79]. Dies wurde in unseren Segmentierungen stichpunktartig überprüft und, soweit möglich, ausgeschlossen.

Die Tatsache, dass wir für die Berechnung der BPF T2-gewichtete Sequenzen verwendet hatten, in der Literatur in diesem Zusammenhang aber bevorzugt von T1-gewichteten Bildern

die Rede ist, veranlasste uns zu einem Vergleich beider Sequenzen in einem Kontrollkollektiv. Hier zeigte sich bezüglich der Volumina des Hirnparenchyms, also der grauen und weißen Substanz, eine ausgezeichnete hohe und signifikante Übereinstimmung. Die Korrelationen bezüglich des Liquorvolumens sowie der BPF waren jedoch nicht signifikant. Ein Grund dafür könnte das mit 11 Personen doch recht kleine Kontrollkollektiv sein. Daneben kann hier die oben erwähnte Missklassifikation von Hirnparenchym als Liquor in T1-gewichteten Sequenzen eine Rolle spielen. Sanfilipo et al. haben in ihrer Studie proportionale Methoden mit auf Regression basierenden Methoden zur Bestimmung von Hirnvolumina verglichen [78]. Ein Ergebnis war, dass bei der Verwendung von SPM 99 bezüglich der Berechnung des intrakraniellen Volumens, speziell des Liquorvolumens, ein systematischer Fehler aufgetreten war. Dies beeinflusste auch die Berechnung der BPF. Wir verwendeten in unserer Studie zwar SPM 2, doch könnten diese Beobachtungen eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse liefern.

Auch Neascu et al. haben untersucht, welche weiteren MRT-Sequenzen neben T1-gewichteten Aufnahmen zur Berechnung der Atrophie bei MS-Patienten verwendet werden können [80]. Die am besten übereinstimmenden Ergebnisse lieferten Auswertungen mit T1-gewichteten Sequenzen und Kontrastmittel. Daneben erwiesen sich jedoch auch T2-gewichtete Aufnahmen als vernünftige und vor allem häufig verfügbare Alternative.

### **5.2.2 Automatische vs. semiautomatische Methode**

Die Entscheidung, für weitere Korrelationen die durch den Untersucher 2 semiautomatisch bestimmte BPF zu verwenden, fiel aufgrund der Tatsache, dass in Vergleichen von automatischer und semiautomatischer Methode, die semiautomatische Methode des Untersuchers 2, neben der zwar effizienteren automatischen Methode gerade durch Interaktion als präziser und somit korrekter beurteilt wurde [81]. Fälschlicherweise mitsegmentiertes, nicht zur Gehirnsubstanz gehörendes Gewebe wurde in der semiautomatischen Methode nachträglich manuell entfernt. Bei anschließend erneuter Segmentierung fiel das errechnete Hirnvolumen nicht falsch zu groß aus. Nachdem außerdem die automatisch und semiautomatisch bestimmte BPF mit einem r-Wert von nur 0.69 korrelierten, schien die zusätzliche Bearbeitung durch Untersucher 2 einen deutlichen Effekt bewirkt zu haben.

Sharma et al. haben in einer Studie von 2003 die Berechnung der BPF an 2-dimensionalen und 3-dimensionalen Sequenzen mittels semiautomatischer und automatischer Segmentationsverfahren verglichen [50, 52]. Bei der semiautomatischen Methode wurden,

ähnlich unserem Vorgehen, Artefakte ausgebessert, sowie außerhalb der Gehirnoberfläche bzw. im Liquor erscheinende Gewebestrukturen entfernt. Anschließend erfolgte die computergesteuerte Berechnung des Gehirn- und Liquorvolumens [50, 52]. Die automatische Methode erfolgte ohne Intervention, rein computergesteuert. Da die 2-dimensionale automatische Methode nur unzuverlässige Segmentationen ergab, wurden diese Daten verworfen. Die semiautomatisch, aus 2D Sequenzen berechnete BPF korrelierte hochsignifikant mit der semiautomatisch ermittelten BPF aus 3D-Sequenzen ( $r = 0,81$ ). Ebenso korrelierten beide semiautomatisch errechneten BPFs (2D und 3D) hochsignifikant mit der automatisch ermittelten BPF aus 3D-Sequenzen ( $r = 0,83$ ,  $r = 0,76$ ). Auch Sharma et al. schreiben der semiautomatischen Methode den Vorteil zu, mittels Interaktion durch den Untersucher, die exaktere Vorgehensweise zu sein, dagegen gewährleisteten automatische Segmentierungen eine verlässlichere Reproduzierbarkeit.

Zivadinov et al. wiederum werten sowohl die automatische als auch die semiautomatische Methode als reproduzierbar, dennoch beschreiben sie die semiautomatische Methode als präziser, da auch bei ihrem automatischen Vorgehen Fehler bei der Skalp-Editierung aufgetreten waren [53].

### **5.2.3 Vergleich mit dem gesunden Kontrollkollektiv**

Insgesamt unterschied sich die BPF der MS-Patienten, sowohl des Gesamtkollektivs, als auch der RRMS bzw. SPMS/PPMS-Patienten, vor wie nach Alterskorrektur, signifikant von der BPF des gesunden Kontrollkollektivs, was eine das gesamte Hirnparenchym betreffende Atrophie von MS-Erkrankten aufzeigt. Daneben verdeutlicht dieses Ergebnis, dass Atrophie in allen, also auch frühen MS-Stadien, eine wichtige Rolle spielt. Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch Sharma et al., die automatische sowie semiautomatische Segmentationsmethoden an 2- und 3-dimensionale MRT-Aufnahmen durchgeführt und daraus resultierende BPFs verglichen hatten [50, 52, 62, 67]. Der Unterschied zwischen gesunden und kranken Probanden war bezüglich der BPF, wie in unserer Studie, signifikant. Zudem war die BPF der SPMS/PPMS-Patienten in der Studie von Sharma et al. signifikant kleiner als die der Patienten mit schubförmig remittierendem Verlaufstyp. Insgesamt waren die absoluten BPF-Werte sowohl der MS-Patienten (0,84) als auch des Kontrollkollektivs (0,88) in der Studie von Sharma et al. höher als die unserer Patienten (0,80) und gesunden Probanden (0,85).

Auch mit den signifikanten Unterschieden bezüglich der Bicaudatio ratio und der Weite des dritten Ventrikels zwischen MS-Patienten und gesundem Kontrollkollektiv konnten wir die Daten aus der Literatur in unserem Kollektiv bestätigen [44].

#### **5.4 Zusammenhang zwischen Atrophie-spezifischen Werten in der cMRT und klinischen Daten**

Im Gesamtkollektiv korrelierten die Atrophieparameter mit dem Alter der Patienten, der Erkrankungsdauer und dem EDSS, vor und nach Alterskorrektur, signifikant. Eine Ausnahme bildete die Kategorie Geschlecht, die lediglich mit der BPF korrelierte. Daneben fehlten signifikante Korrelationen der Erkrankungsdauer mit der BPF.

Einleuchtend ist die Tatsache, dass mit höherem Lebensalter das Hirnvolumen abnimmt, was bereits in zahlreichen anderen Studien beschrieben wurde [44, 65, 67]. Daneben ist zum einen interessant, dass die Atrophie mit zunehmender Erkrankungsdauer zunimmt, sich dabei jedoch vor allem auf zentrale Parenchymanteile erstreckt - die Korrelation mit der BPF war nicht signifikant. Ebenso steigen EDSS und somit der Behinderungsgrad altersunabhängig mit zunehmender Atrophie, wobei hier das gesamte Hirnparenchym betroffen scheint.

In einer Studie von 2002 untersuchten Bermel et al. mittels semiautomatischer Methoden berechnete Atrophieparameter von 60 RRMS und 18 SPMS-Patienten und deren Zusammenhang mit klinischen Parametern. Wie in unserer Studie konnten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Weite des dritten Ventrikels ( $r = 0.396$ ) [43], sowie zwischen EDSS, vor und nach Alterskorrektur, mit der BPF ( $r = -0.391$ ) und der Weite des dritten Ventrikels ( $r = 0,285$ ) feststellen. Entgegen unseren Ergebnissen war die Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und abnehmender BPF mäßig signifikant ( $r = -0.281$ ) [44].

Ähnliche Beobachtungen machten auch Sanfilipo et al., die in einer Studie von 2005 die Beziehung der Hirnatrophie mit dem klinischen Behinderungsgrad untersuchten (35 RRMS, 6 SPMS). Statt der bei uns berechneten Brain parenchymal fraction, wurde hier das Brain parenchymal volume (BPV) ermittelt. Auch hier korrelierte die Erkrankungsdauer signifikant mit der BPV ( $r = -0.46$ ), der Weite des dritten Ventrikels ( $r = 0.48$ ) und der BCR ( $r = 0.44$ ). Der EDSS korrelierte hier zwar mit einer abnehmenden BPV ( $r = -0.34$ ) und der BCR ( $r = 0.32$ ), (vergleiche auch Caon et al. [82]), nicht jedoch mit der Weite des dritten Ventrikels, wie dies in unserer Studie und bei Bermel et al. [44] der Fall war. Eine eingeschränkte

Gehstrecke ging mit einem abnehmenden BPV ( $r = -0.45$ ) und einer zunehmenden W3V ( $r = 0.43$ ) einher, jedoch zeigte sich bezüglich der BCR lediglich ein Trend [67].

Schließlich beschreiben Sharma et al. in ihrem Vergleich der automatischen mit der semiautomatischen Segmentationsmethode eine signifikante Korrelation der BPF (semiautomatisch an 3D-Aufnahmen ermittelt) mit dem EDSS ( $r = -0.47$ ) und der Erkrankungsdauer ( $r = -0.39$ ). [52]

Da sich der EDSS, wie im Abschnitt über die Entzündungsparameter schon erwähnt, als Ausdruck des Behinderungsgrades von MS-Patienten aus mehreren Teilbereichen, wie z. B. Gehfähigkeit und Koordination, zusammensetzt, und somit auch Teilfunktionen des Gehirns beurteilt, erscheint es auch hier einleuchtend, dass dieser in unseren Untersuchungen, wie auch in zahlreichen anderen Studien [44, 52, 67, 82], sowohl mit den zentralen Atrophieparametern, als auch mit der BPF korrelierte. Diese Beobachtungen decken sich mit dem Ergebnis von Jasperse et al., die in einer Längsschnittstudie die Entwicklung von Atrophie in bestimmten Hirnregionen untersucht hatten. Sie fanden dabei Korrelationen des EDSS mit zentraler Atrophie, vor allem im periventrikulären und Hirnstammbereich, aber auch mit peripheren Anteilen, wie parietal, temporal und occipital, dabei vor allem der rechten Hirnhemisphäre [83].

Bei unseren Korrelationen zur Gehstrecke fand sich ein signifikanter Zusammenhang mit der BPF, wohingegen ein Zusammenhang mit den linearen und zentralen Atrophieparametern fehlte, ähnlich den Ergebnissen von Sanfilipo et al. [67], die bezüglich der Korrelation zwischen Gehstrecke und BCR lediglich einen Trend feststellen konnten. Allerdings wurde in deren Studie die Gehstrecke mittels 25-feet-timed-walk erfasst. Dass in unserer Studie die Gehstrecke nur mit der BPF, jedoch nicht mit den zentralen Parametern korrelierte, lässt uns vermuten, dass für den Bewegungsablauf wichtige Strukturen, wie z.B. der Verlauf der Pyramidenbahn, durch die zentralen Atrophieparameter W3V und BCR nicht erfasst werden. Zwar beschreiben Jasperse et al., die die Gehfähigkeit durch einen Time Walk Test (TWT) erfassten, in der oben genannten Studie sehr wohl eine Korrelation mit periventrikulärer Atrophie, allerdings einer sich vor allem in Richtung des Kleinhirns und occipitale Regionen ausdehnenden [83]. Daneben wird ein signifikanter Zusammenhang mit Atrophie der Hirnstammregion genannt. Beide Faktoren wurden durch unsere linearen Parameter nicht, durch die BPF jedoch sehr wohl erfasst, was die Konstellation unserer Korrelationen erklärt.

Unsere Untersuchungen konnten zahlreiche Ergebnisse der aktuellen Literatur bestätigen. Auffällig war jedoch die fehlende Korrelation der Erkrankungsdauer mit der BPF unserer Studie, die in den oben aufgeführten Studien als signifikant ermittelt worden war [44, 52, 67]. Aufgrund unsere Ergebnisse, mit hochsignifikanten Korrelationen der klinischen Parameter mit den linearen Atrophieparametern, folgern wir, dass sich gerade zentrale Atrophie mit fortschreitender Erkrankung ausbildet, wobei Brex et al. ein gewisses Maß an zentraler Atrophie bereits in einem sehr frühen Krankheitsstadium feststellen konnten [45, 65]. Nach unseren Ergebnissen erscheinen die peripheren Parenchymanteile unabhängig von der Erkrankungsdauer von Atrophie betroffen sind.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte zum einen darin liegen, dass in unser Patientenkollektiv neben RRMS- und SPMS-Patienten auch PPMS-Patienten eingeschlossen worden waren. In allen oben erwähnten Studien waren dagegen lediglich RRMS und SPMS-Patienten untersucht worden. Daneben wurde in der Studie von Sanfilipo et al., die eine hochsignifikante Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und BPV aufzeigen konnten, im Gegensatz zur von uns verwendeten Brain parenchymal fraction allerdings das Brain parenchymal volume ermittelt [67].

In zukünftigen Studien sollte dieser wichtige Zusammenhang erneut detailliert untersucht werden.

Durch Einschränkung des Kollektivs auf Patienten vom RRMS-Verlaufstyp reduzierten sich die signifikanten Korrelationen der Atrophieparameter mit klinischen Parametern auf die beiden Bereiche Alter und Erkrankungsdauer.

Die Tatsache, dass sich trotz kürzerer Erkrankungsdauer signifikante Zusammenhänge zwischen den zentralen Atrophieparametern und der Erkrankungsdauer ergaben, lässt vermuten, dass Atrophie, zumindest im zentralen periventrikulären Bereich, bereits nach kurzer Erkrankungsdauer auftritt, eine diffus verteilte Atrophie dagegen erst im späteren Verlauf (siehe auch Gesamtkollektiv). Diese Vermutung stützen auch die Erkenntnisse von Chard et al., die in einer Studie 26 RRMS-Patienten auf Hirnatrophie untersucht haben. Sie fanden dabei einen bereits nach kurzer Erkrankungsdauer auftretenden Verlust von Hirnvolumen, speziell die weiße Substanz betreffend [65]. Auch Brex et al. konnten an einem kleinen Patientenkollektiv eine signifikante Zunahme der Ventrikelgröße bereits im frühen Stadium der MS feststellen. [45]

Diese früh auftretende Atrophie schien in unserer Untersuchung jedoch noch keinen Einfluss auf den Behinderungsgrad – zumindest in durch EDSS und Gehstrecke erfassten Bereichen –

auszuüben, was sich in den nicht signifikanten Korrelationen in diesen Gebieten widerspiegelt. Dies beschreiben auch Ge et al., die RRMS und SPMS-Patienten bezüglich Hirnatrophie untersucht hatten [50, 52, 62, 67].

Ein eventueller Erklärungsansatz für die fehlenden signifikanten Zusammenhänge mit klinischen Parametern wie EDSS und Gehstrecke besteht im jüngeren Durchschnittsalter und der kürzeren Erkrankungsdauer der RRMS-Patienten und damit verbundener geringerer Ausprägung von Invalidität. Häufig findet man in der Literatur, dass sich motorische, sensorische und kognitive Defizite erst ausbilden, wenn die das ZNS zerstörende Pathologie eine gewisse Schwelle überschritten hat, ab der eine Kompensation nicht mehr möglich ist [77]. Auch dies könnte unsere Beobachtungen erklären.

In weiteren Studien sollte in zeitlich eng aufeinander folgend angefertigten MRTs untersucht werden, nach welcher Erkrankungsdauer Atrophie auftritt, welche Bereiche der weißen Substanz von früher Atrophie betroffen sind, und ob diese somit erst im Verlauf Einfluss auf die BPF nehmen.

Im Vergleich zum Kollektiv der RRMS Patienten zeigten sich bei den SPMS/PPMS-Patienten die signifikanten Korrelationen der Atrophieparameter vor allem mit dem EDSS, vor und nach Alterskorrektur, und der Gehstrecke. Auffällig war hier das Fehlen signifikanter Korrelationen aller Atrophieparameter mit Alter und Erkrankungsdauer, sowie zwischen linearen Atrophieparametern und der Gehstrecke.

SPMS-Patienten weisen nach Konversion aus einer RRMS meist schon einen längeren Krankheitsverlauf auf. Außerdem schreitet die Erkrankung ab Eintritt der sekundären Progredienz, unabhängig von Alter und Erkrankungsdauer, uniform fort. Die PPMS-Form verläuft zwar meist kürzer, jedoch aggressiver, wodurch sich rasch klinische Beschwerden und daraus resultierend ein höherer Behinderungsgrad ausbilden [64]. Dies dürfte ein Grund für die Tatsache sein, dass die Atrophieparameter mit den klinischen Parametern im Kollektiv der RRMS-Patienten nicht, im Bereich der SPMS/PPMS-Patienten dagegen signifikant korrelierten.

Auch Ge et al. fanden in ihrer Studie, in der 27 RRMS-Patienten und 9 SPMS-Patienten bezüglich Hirnatrophie untersucht worden waren, nahezu identische Ergebnisse mit einer signifikanten Korrelation des EDSS ihrer SPMS-Patienten mit dem PBV (= percentage brain volume, entspricht der von uns verwendeten BPF) ( $r = -0,69$ ) und einer nicht signifikanten Korrelation bezüglich der RRMS-Patienten [54, 62]. Caon et al., die klinische Werte mit der BCR als einfachem Atrophieparameter korrelierten, fanden ebenfalls die oben erwähnten

Unterschiede zwischen RRMS- (163 Patienten) und SPMS-Verlaufstyp (27 Patienten). Auch in ihrer Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der BCR mit dem EDSS, der im SPMS-Kollektiv ( $r = 0,66$ ) im Vergleich zu den RRMS-Patienten deutlicher ausgeprägt war [82].

Dass die Gehstrecke der SPMS-/PPMS-Patienten wie im Gesamtkollektiv lediglich mit der BPF, nicht mit den linearen Atrophieparametern korreliert [67], führten wir, wie bezüglich des Gesamtkollektivs bereits erörtert, darauf zurück, dass für den Bewegungsablauf wichtige Strukturen, wie z.B. der Verlauf der Pyramidenbahn, durch die zentralen Atrophieparameter W3V und BCR nicht erfasst werden.

Die nachfolgenden Ergebnisse, die sich aus Korrelationen in den weiteren Untergruppen, wie zum Beispiel Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren, ergaben, konnten nicht mit Werten aus der Literatur verglichen werden, da eine derartige Unterteilung bisher noch nicht beschrieben worden war.

Im Kollektiv, in dem nur Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren untersucht worden waren, ergaben sich nur geringe Veränderungen im Vergleich zu den Ergebnissen des Gesamtkollektivs. Entsprechend dem derartig eingeschränkten Patientenkollektiv, das bezüglich der Läsionslast ausgewertet worden war, führten wir dies auf die beinahe gleich bleibende Patientenzahl von  $n = 81$  zurück.

Die Tatsache, dass auch bezüglich der Atrophieparameter die Einschränkung des Patientenkollektivs auf eine Erkrankungsdauer von kleiner zwei Jahren keinerlei signifikante Korrelationskoeffizienten lieferte, ist am ehesten durch die geringe Probandenzahl erklärt (BCR, W3V: 17 Patienten, BPF: 14 Patienten). Dennoch kann man schlussfolgern, dass Atrophie durch unsere MRT-Parameter erst in stärkerer Ausprägung erfasst wird, des Weiteren Atrophie in den Anfangsstadien und in geringer Ausprägung noch keine klinischen Auswirkungen zeigt. Zum anderen könnte man vermuten, dass eventuell bereits vorliegende Behinderungen in diesem frühen Stadium nicht durch Hirnatrophie verursacht werden.

Auch bezüglich der Atrophieparameter konnte unsere Studie die Ergebnisse der Literatur bestätigen. Erwähnenswert ist dabei aber vor allem, dass Korrelationen der klinischen Parameter mit den linearen Atrophieparametern, wie der Weite des dritten Ventrikels und der BCR, vergleichbare Ergebnisse wie mit der mittels SPM-Segmentierung bestimmten 3-dimensionalen BPF lieferten.

Prinzipiell stehen zur Bestimmung der Hirnvolumina zahlreiche computergesteuerte Techniken zur Verfügung. Hierbei bieten Segmentationstechniken die Möglichkeit, Hirnatrophie auf der Basis von dünnsschichtiger MRT-Bildgebung quantitativ zu erforschen [62]. Diese Methoden sind für gewöhnlich automatisch oder semiautomatisch, was jedoch einen direkten Zugang zu MRT-Daten und speziellen Softwareprogrammen voraussetzt. Komplizierte MRT-Akquisitionen müssen bereits im Voraus geplant und mittels detaillierter Bildanalysen nachbearbeitet werden müssen. Durch vielfältige Aufnahmemöglichkeiten werden außerdem Untersuchungen zum einen zu unterschiedlichen Zeitpunkten gefahren und zum anderen eine große Bandbreite an verfügbaren Akquisitionsprotokollen auf einen einzigen Patienten angewandt. Hierdurch können die einzelnen Aufnahmen nur schlecht verglichen werden [84]. So erscheinen diese Verfahren außerhalb von klinischen Studien sehr zeitaufwendig und im Klinikalltag nicht durchführbar.

Der Vorteil der linearen Parameter liegt darin, dass zur Bestimmung von W3V und BCR ein wesentlich geringerer zeitlicher und materieller Aufwand erforderlich ist, und diese somit auch in kleineren Kliniken oder im Praxisbereich sogar an Hardcopy-Filmen angewandt werden können.

Auch Bakshi et al. [60] und Caon et al. [82] haben die BCR zur Ermittlung von Hirnatrophie untersucht. Sie beurteilten die BCR als einen leicht zu erhaltenden Messparameter, der ohne komplexe Computer-assistierte Verfahren ermittelt werden kann

Butzkueven et al. konnten zudem einen Zusammenhang zwischen den linearen Messungen mittels BCR (bei ihnen Intercaudate ratio) und W3V und den komplizierteren Messungen von Gehirnvolumina, z.B. der BPF, herausarbeiten [84].

Turner et al. haben 2-dimensionale lineare Parameter mit 3-dimensionalen Messungen von z.B. Ventrikelvolumen verglichen. Sie konnten eine starke und signifikante Korrelation zwischen der linear gemessenen Weite des dritten Ventrikels und dem Volumen des dritten Ventrikels feststellen [85].

All diese Ergebnisse rechtfertigen die Gültigkeit der einfachen linearen Parameter neben den aufwendigeren Volumenmessungen.

## **5.5 Zusammenhang zwischen Entzündungs-spezifischen Werten und Atrophie-spezifischen Werten in der MRT**

Nach Korrelation der Entzündungs-spezifischen Parameter mit Atrophie-spezifischen Werten fielen die zahlreichen signifikanten Korrelationen mit Weite des 3. Ventrikels und der BCR auf. Mit der BPF lieferte lediglich die Diffusität einen signifikanten Wert. Mit den Balkenläsionen, den Gd-anreichernden Läsionen und den Barkhofkriterien ergaben sich erneut keine Korrelationen.

Es scheint also ein Zusammenhang zwischen Läsionen, vor allem im periventrikulären, subkortikalen und infratentoriellen Bereich und dem Auftreten von Atrophie, vor allem in zentraler Lokalisation, zu bestehen. Lediglich der das gesamte Hirnparenchym erfassende Entzündungsparameter Diffusität lieferte eine signifikante Korrelation mit der BPF. Dies wird auch von Sharma et al. beschrieben, die in ihrer Studie automatische und semiautomatische Segmentierungsverfahren verglichen hatten. Ihr T2-Läsionsvolumen, das in etwa unserer Kategorie Diffusität entspricht, korrelierte invers mit der BPF [52, 65]. Zumindest die von uns speziell untersuchten Läsionslokalisationen, scheinen die BPF nicht zu beeinflussen.

Bermel et al., die einen Zusammenhang zwischen BCR und kognitiver Beeinträchtigung untersuchten, fanden ebenfalls positive und signifikante Korrelationen der BCR mit dem T2-Läsionsvolumen, daneben mit den Black Holes. [44]

Vor allem der Zusammenhang zwischen Black Holes beziehungsweise Gd-Läsionen und den Atrophieparametern wird häufig beschrieben. So korrelierte z. B. bei Rudick et al. das Volumen von hypointensen T1-Läsionen (Black Holes) invers mit der BPF [51]. Auch Lin et al. postulierten einen Zusammenhang zwischen Inflammation, also Gd-anreichernden Läsionen, und Atrophie, die bei ihnen mittels supra- und infratentoriellem Volumen und Ventrikelvolumen erfasst wurde [64]. So hatten RRMS-Patienten mit einer oder mehreren T1-anreichernden Läsionen ein signifikant niedrigeres supra- und infratentorielles Hirnvolumen, weitere Ventrikel und höhere T2-Läsionslast, als solche ohne Gd-anreichernde Läsion. Ähnlich verhielt es sich bei den SPMS-Patienten, bei denen Patienten mit Gd-anreichernder Läsion signifikant weitere Ventrikel aufwiesen, als diejenigen ohne Gd-anreichernde Läsion [64]. Auch Simon et al. beschreiben einen Zusammenhang zwischen Vorhandensein von Gd-anreichernden Läsionen und nachfolgender Ausbildung von Atrophie, speziell der Zunahme der Weite des dritten Ventrikels [75].

Es scheint also ein Zusammenhang zwischen Entzündungs-spezifischen Parametern und Atrophie zu bestehen. Jedoch fallen die Korrelationskoeffizienten, auch in der Literatur, meist

niedrig aus. Dies lässt vermuten, dass weitere Einflüsse für die Abnahme der Hirnvolumina ursächlich sind und der hauptsächlich verursachende Faktor, wie zum Beispiel chronisch diffuse Entzündung, noch nicht identifiziert ist [43, 51, 65]. In folgenden Studien könnten, basierend auf unseren Ergebnissen, weiterführende Untersuchungen unternommen werden.

## 5.6 Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. Ein Problem, das sich aus dem retrospektiven Erfassen der Daten ergab, war das Fehlen von benötigten Daten zum exakten Zeitpunkt und unvollständige Datensätze. Um den systematischen Fehler möglichst gering zu halten, wurden bereits vor Beginn der Auswertung der Patientenakten klinische und kernspintomographische Eckdaten als Einschlusskriterien festgelegt. Das anfänglich recht große Patientenkollektiv reduzierte sich schnell, so dass für unsere Untersuchungen ein im Vergleich zur anfänglichen Patientenzahl verhältnismäßig kleines Patientenkollektiv zur Verfügung stand. Mit einer Anzahl von 84 Probanden, unterschiedlicher Erkrankungsdauer und verschiedener Verlaufsformen, war unser Patientengut sehr heterogen, spiegelte jedoch eine der Realität entsprechende Situation wieder. Durch weitere Einschränkungen des Patientenkollektivs zur Klärung bestimmter Fragestellungen reduzierte sich das Patientenkollektiv teilweise auf sehr kleine Patientenzahlen, so dass keine allgemein gültigen Interpretationen vorgenommen werden konnten.

Die vorhandenen Daten, dabei vor allem der EDSS, waren über Jahre durch unterschiedliche Neurologen erhoben worden, was zu einer Variabilität zwischen den einzelnen Untersuchungen geführt haben könnte. Auch Filippi et al. beurteilen die Interrater-Realibilität bei der Erhebung von EDSS-Scores, selbst von erfahrenen Neurologen, als gering [38]. Deshalb, und aufgrund der starken Gewichtung motorischer Fähigkeiten, werten Filippi et al. den EDSS-Score nicht als den Goldstandard zur Erfassung des individuellen Behinderungsgrades. Daneben wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten MRT eine immunmodulierende Therapie erhalten hatten, nicht aus dem zu untersuchenden Patientenkollektiv ausgeschlossen. Jedoch geht man davon aus, dass Patienten, die eine immunmodulierende Therapie erhalten, geringere EDSS-Scores aufweisen. Dies könnte ebenfalls unsere Ergebnisse beeinflusst haben.

Korrelationen mit der Gehstrecke waren nur selten signifikant. Vermutlich ist eine Kategorisierung der Gehstrecke, wie von uns vorgenommen, zur Verlaufskontrolle schlecht

geeignet. Aufgrund der großen Intervalle zwischen den einzelnen Kategorien (1 Kategorie = 100 Meter) führten kleine Veränderungen der Gehstrecke nicht zwangsläufig zu Änderung der Kategorien.

In Bezug auf die MRT-Auswertung muss die große Schichtdicke der MRT-Aufnahmen kritisch angemerkt werden. Zudem können gewisse Unschärfen der MRT-Bilder zu fehlerhaften Messwerten, vor allem bei der Auswertung der Weite des dritten Ventrikels und der BCR, geführt haben. Dazu mag die Beurteilung der Läsionen durch einzelne verschwommene Bilder beeinträchtigt worden sein. Trotz der eingeschränkten Methodik konnten signifikante Korrelationen, vergleichbar den in der Literatur beschriebenen, gefunden werden.

Eine Besonderheit der Läsionsbestimmung in unserer Studie war, dass diese über Ermittlung der Läsionsanzahl erfolgte, in der Literatur sich aber hauptsächlich Werte über Läsionsvolumina finden. Allerdings beschreiben Bakshi et al. in einer Studie, in der T2-Läsionslast je nach prozentuaalem Verhältnis zur Gesamtfläche in Ordinalskalen eingeteilt und mit Computer-assistierten Verfahren verglichen wurde, eine ebensolche Gültigkeit des ersteren, einfacheren Vorgehens [60]. Auch Molyneux et al. konnten in einer Studie eine hohe Korrelation zwischen Läsionsanzahl und Läsionsvolumen finden [69, 86]. Brex et al. formulieren, dass mittels der Anzahl von Läsionen allgemein ähnliche Aussagen über Korrelationen und zukünftige Entwicklung und Fortschreiten der Erkrankung gemacht werden können, dabei aber nicht so zuverlässig sind, wie Korrelationen mit Läsionsvolumina und Volumenänderungen. Vor allem die Gd-anreichernden Läsionen variieren in Größe und Ausmaß, Lokalisation und Ring-förmiger Anreicherung [33, 87] Diese Veränderungen werden durch reines Läsionenzählen nicht erfasst.

Die von uns als Möglichkeit zum korrekten Erfassen konfluierender Läsionen neu eingeführte Kategorie Diffusität mag berechtigterweise als sehr subjektiver Parameter empfunden werden. Zur Einführung dieses neuen Parameters veranlasste uns die Tatsache, dass einzelne Läsionen, aufgrund von starkem Konfluieren, nicht mehr getrennt wahrgenommen werden konnten. Dabei wurde das Ausmaß der Diffusität der Läsionen rein geschätzt, da kein normiertes Maß zur Erhebung dieses Parameters vorlag. Aufgrund zahlreicher signifikanter Korrelationen, sollte in erneuten Studien die Gültigkeit und ein Vorhersagewert der Diffusität untersucht werden. Eine automatische bzw. semiautomatische Auswertung der Läsionen wurde nicht durchgeführt, da ein Ziel der Studie war, Messungen zu finden, die im klinischen Alltag schnell und einfach angewandt werden können.

Zur Untersuchung der Atrophieparameter wurden die MRT-Aufnahmen segmentiert. Wie oben schon erwähnt, kommt es während dieses Vorgangs häufig zu Missklassifikationen des Hirnparenchyms, indem zum Beispiel hypointense Läsionen als Liquor oder graue Substanz fehlgewertet werden [65, 78]. Dem versuchten wir durch stichprobenartiges Kontrollieren zu begegnen. Technische Fehler konnten aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Allgemein sollte bei der Bestimmung von Hirnvolumina, auf individuelle Einflüsse durch Alter und Geschlecht geachtet werden. Einflüsse durch diese Faktoren auf das Hirnparenchym könnten als durch Krankheit verursacht missinterpretiert werden. So fanden z. B. Caon et al. eine für Männer signifikant größere BCR als für Frauen [82]. Eine Korrektur nach Geschlecht wurde von uns nicht durchgeführt. Allerdings konnten wir dem durch die Verwendung von Verhältnisangaben (Fraktionen), wie der Brain parenchymal fraction statt Brain parenchymal volume, sowie auch der Bicaudatio ratio statt des Intercaudate-Abstands, entgegen wirken. Durch die Darstellung im Verhältnis konnten geschlechtsspezifische Einflüsse auf das Gehirnvolumen verrechnet werden. Dadurch verbesserte sich die Tauglichkeit der Atrophieparameter, Aussagen über signifikante Veränderungen der Hirnvolumina treffen zu können [51]. In weiteren Arbeiten könnte auch die Weite des dritten Ventrikels im Verhältnis dargestellt werden.

Mit den in der Studie verwendeten Methoden konnten wir nicht beurteilen, ob die ermittelte Atrophie graue oder weiße Substanz betraf, so wie zum Beispiel Sanfilipo et al. vorgegangen waren. Dadurch hätten bezüglich auftretender Behinderung und entsprechender regionaler Atrophie detailliertere Rückschlüsse gezogen werden können.

Allgemein kann, aufgrund des jeweils unterschiedlichen Anteils von RRMS und SPMS-Patienten am Gesamtkollektiv, nur eingeschränkt ein Vergleich mit anderen Studien erfolgen.

## 5.7 Schlussfolgerung

Insgesamt konnten wir feststellen, dass sowohl Entzündungs- als auch Atrophie-spezifische Parameter aus klinischen Routine-MRTs bestimmt werden können und signifikant mit den klinischen Parametern korrelieren, wobei die Korrelationen mit den Atrophieparametern mehr signifikante Werte lieferten. Ein von uns neu eingeführter und interessanter Wert ist die Diffusität, welcher hohe signifikante Korrelationen mit den klinischen Parametern ebenso wie mit den Atrophieparametern lieferte. Dieser Parameter sollte in weiteren prospektiven Studien erforscht werden. Bei den Atrophieparametern korrelierten die linearen Parameter ebenso gut wie die 3-dimensionale BPF mit klinischen Daten.

In einer weiteren Studie mit demselben Patientengut wurde die Vorhersagekraft der untersuchten Parameter auf den weiteren Krankheitsverlauf untersucht. Die hierbei gewonnen Erkenntnisse können als Entscheidungsgrundlage für die Auswahl möglicher Therapien dienen.

## 6. Zusammenfassung

In der Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) nimmt die Magnetresonanztomographie (MRT) eine zentrale Rolle ein, mit deren Einsatz Läsionen ebenso wie das Ausmaß der Atrophie erfasst werden können.

In dieser Querschnittstudie wurde anhand kranieller MRT-Aufnahmen die Anzahl der Läsionen in verschiedenen Hirnarealen bestimmt, zentrale sowie diffus ausgeprägte Atrophie gemessen und ein Zusammenhang zwischen den MRT-Parametern und Alter, Erkrankungsdauer, Expanded Disability Status Scale (EDSS) und Gehstrecke untersucht. Dazu wurden retrospektiv Daten von in der Neurologischen Universitätsklinik Regensburg behandelten MS-Patienten erhoben. Insgesamt standen 84 Patienten (59 RRMS, 25 SPMS/PPMS) für die Erhebung der Läsionsanzahl und der linearen Atrophieparameter (Weite des 3. Ventrikels, Bicaudatio Ratio) und 57 Patienten für die (semi-)automatische Statistical parametric mapping (SPM)-Auswertung zur Ermittlung der Brain parenchymal fraction (BPF) zur Verfügung. Zudem wurde ein Vergleich der BPF der MS-Patienten mit einem gesunden Kontrollkollektiv (n=11) durchgeführt. Als ein bisher nicht beschriebenes Verfahren wurde in unserer Studie erstmals die Kategorie der Diffusität eingeführt.

Die Entzündungsparameter korrelierten signifikant mit Erkrankungsdauer und EDSS, wobei die Diffusität die höchste Korrelation aufwies. Bei den RRMS-Patienten korrelierten die Entzündungsparameter nur mit der Erkrankungsdauer, in der Gruppe der Patienten mit progredienter MS fehlten signifikante Werte.

Im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv zeigte sich bei den MS-Patienten eine signifikant größere Atrophie, also Weite des 3. Ventrikels (W3V) und Bicaudatio ratio (BCR) und geringere BPF. Im Gesamtkollektiv korrelierten BPF und W3V am besten mit dem EDSS, die W3V und BCR mit der Erkrankungsdauer. In den Untergruppen zeigte sich eine deutliche Verteilung der Koeffizienten mit signifikanten Korrelationen der RRMS-Patienten nur im Bereich Alter und Erkrankungsdauer, der Patienten mit progredienter MS nur im Bereich EDSS und Gehstrecke. Schließlich konnten wir feststellen, dass die BPF auch aus T2-gewichteten Routine-2D-Datensätzen und mittels semiautomatischen Vorgehens wenig zeitaufwändig ermittelt werden kann. Eine noch einfachere und auch im Alltag anwendbare Methode stellt jedoch die Verwendung der linearen Atrophieparameter dar, die vergleichbare Korrelationen wie die BPF lieferten.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Charcot, J.M., *Histologie de la sclerose en plaques*. Gaz Hop, 1868. 41: p. 554 -66.
2. Poser, C.M., *The Epidemiology of Multiple Sclerosis: A General Overview*. Annals of Neurology, 1994. 36: p. 180-193.
3. Wingerchuk, D.M. and B.G. Weinshenker, *Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures*. Neuroimaging Clin N, 2000. 10 (4): p. 611 - 24.
4. Hein, T. and u. Hopfen, W, *Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany*. Nervenarzt, 2000. 71: p. 288 - 94.
5. Limmroth, V. and E. Sindern, *Multiple Sklerose*. Vol. 1. Auflage. 2004: Georg Thieme Verlag. 70.
6. Poeck, K. and W. Hacke, *Neurologie*. 12 ed ed. 2006, Heidelberg: Springer.
7. Rovaris, M., et al., *In vivo assessment of the brain and cervical cord pathology of patientes with primary progressive multiple sclerosis*. Brain, 2001. 124: p. 2540 - 9.
8. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis: result of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Neurology, 1996. 46: p. 907 - 11.
9. Strasser-Fuchs, S. *Multiple Sclerosis*. 2009.  
<http://akh-consilium.at/indikation/Multiple-Sklerose/Diagnose>, 2009.
10. Confavreux, C., G. Aimard, and M. Devic, *Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients*. Brain, 1980. 103: p. 281 - 300.
11. Vukusic, S. and C. Confavreux, *Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators*. Curr Opin Neurol, 2007. 20: p. 269 - 74.
12. Confavreux, C., et al., *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. 343: p. 1430 - 8.
13. Miller, D.H., et al., *Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis*. Lancet Neurol, 2005. 4: p. 281 - 8.
14. Forsting, M. and B. Tettenborn, *Wirklich MS*, ed. A.W. GmbH. 2005, Berlin.

15. Ebers, G.C., *Natural history of multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. 71(Suppl 2): p. ii16 - ii19.
16. Tintore, M., et al., *Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes*. Neurology, 2006. 67: p. 968-972.
17. Weinshenker, B.G., *The natural history of multiple sclerosis*. Neurol Clin, 1995. 13: p. 119 - 46.
18. Confavreux, C., S. Vukusic, and P. Adeleine, *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process*. Brain, 2003. 126: p. 770 - 82.
19. Kremenchutzky, M., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease*. Brain, 2006. 129: p. 584 - 94.
20. Heesen, C., S. Köpke, and K. Fischer, *Diagnose, Prognose und Frühtherapie der Multiplen Sklerose*. 2009.
21. Moreira, M.A., et al., *[Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases]*. Arq Neuropsiquiatr, 2000. 58: p. 460 - 6.
22. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. 33: p. 1444 -52.
23. Poser, C.M. and V.V. Brinar, *Diagnostic criteria for multiple sclerosis*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2000. 103: p. 1 - 11.
24. Traboulsee, A.L. and B.K. Li, *The role of MRI in diagnosis of Multiple Sclerosis*. Advantages of Neurology, 2006. 98: p. 125 - 46.
25. Barkhof, F., et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Brain, 1997. 120: p. 2059 - 69.
26. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001. 50: p. 121 - 7.
27. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005. 58: p. 840 - 6.
28. Young, I.R., et al., *Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis*. Lancet, 1981. 2: p. 1063 - 6.
29. Paty DW, et al., *MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT*. Neurology, 1988. 38(2): p. 180-185.

30. Harting I, et al., [*Multiple sclerosis: imaging, diagnostic criteria and differential diagnosis*]. Rofo, 2003. 175(5): p. 613-22.
31. Jack H, Simon MD, and Ph.D, *Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis, Elucidation of Disease Course, and Determining Prognosis. Multiple Sclerosis. Diagnosis, Medical Management and Rehabilitation*. Demos Medical Publishing, 2000: p. p. 99-104.
32. Schmidt RM and Hoffmann F, *Magnetresonanztomographie. Multiple Sklerose*. Vol. 3. Auflage. 2002, München / Jena: Urban und Fischer.
33. Brex, P.A., et al., *A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis*. The New England Journal of Medicine, 2002. 346: p. 158-164.
34. Korteweg, T., et al., *MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndrome: a multicentre follow-up study*. Lancet Neurol, 2006. 5: p. 221 - 7.
35. Hickman, S.J., et al., *Infratentorial hypointense lesion volume on T1-weighted magnetic resonance imaging correlates with disability in patients with chronic cerebellar ataxia due to multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2001. 187: p. 35 - 9.
36. Minneboo, A., et al., *Infratentorial Lesions Predict Long-term Disability in Patients With Initial Findings Suggestive of Multiple Sclerosis*. Arch Neurol, 2003. 61: p. 217-221.
37. Yousry, T.A., R.I. Grossman, and M. Filippi, *Assessment of posterior fossa damage in MS using MRI*. J Neurol Sci, 2000. 172: p. 50 - 53.
38. Filippi, M., et al., *Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: A follow-up study*. Neurology, 1994. 45: p. 255 - 260.
39. Fisniku, L.K., et al., *Disability and T2 MRI lesion: a 20 year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis*. Brain, 2008. 131: p. 808 - 17.
40. Bermel, R.A. and R. Bakshi, *The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis*. 2006, The Lancet. p. 162.
41. Rovira, A. and A. Leon, *MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview*. Eur J Radiol, 2008. 67: p. 409 - 14.
42. Pagani, E., et al., *Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. 26: p. 341 - 6.
43. Simon, J.H., et al., *A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis*. Neurology, 1999. 53: p. 139 - 148.

44. Bermel, R.A., et al., *Bicaudatio ratio as a Magnetic Resonance Imaging Marker of Brain Atrophy in Multiple Sclerosis*. Arch Neurol, 2002. Volume 59.
45. Brex, P.A., et al., *Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest stage of MS*. Neurology, 2000. 54: p. 1689 - 91.
46. Dalton, C.M., et al., *Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. 73: p. 141 - 7.
47. Paolillo, A., et al., *Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with black holes, disease duration and clinical disability*. J Neurol Sci, 2000. 174: p. 85 - 91.
48. Pelletier, J., et al., *A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2001. 58: p. 105 - 111.
49. Miller, D.H., et al., *Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance*. Brain, 2002. 125: p. 1676-1695.
50. Bermel, R.A., et al., *A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis*. Journal of Neurological Sciences, 2002. 208: p. 57 - 65.
51. Rudick, R.A., et al., *Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS*. Neurology, 1999. 53: p. 1698 - 1704.
52. Sharma, J., et al., *Whole-Brain Atrophy in Multiple Sclerosis Measured by Automated versus Semiautomated MR Imaging Segmentation*. American Journal of Neuroradiology, 2003. 25: p. 985 - 996.
53. Zivadinov, R., et al., *Reproducibility and accuracy of quantitative magnetic resonance imaging techniques of whole-brain atrophy measurement in multiple sclerosis*. J Neuroimaging, 2005. 15: p. 27 - 36.
54. Anderson, V.M., et al., *Cerebral Atrophy Measurement in Clinically Isolated Syndromes and Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A Comparison of Registration-Based Methods*. Journal of Neuroimaging, 2006. 17: p. 61 - 68.
55. Poser CM, et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983. 13(3): p. 227-31.
56. Rorden, C. *MRICro*. <http://www.cabiatl.com/mricro/mricro/index.html>, 2009.
57. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 2. Auflage. 2002: Springer Verlag.
58. Lazeron, R.H.C., et al., *Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis, 2005. 11: p. 524 - 531.

59. Kappos, L., et al., *An attempt to quantify magnetic resonance imaging in multiple sclerosis - correlation with clinical parameters*. Neurosurg. Rev., 1987. 10: p. 133 - 135.
60. Bakshi, R., et al., *Regional Brain Atrophy is Associated With Physical Disability in Multiple Sclerosis: Semiquantitative Magnetic Resonance Imaging and Relationship to Clinical Findings*. J Neuroimaging, 2000. 11: p. 129-136.
61. Rudick, R.A., et al., *Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon  $\beta$ -1a*. Multiple Sclerosis, 2000. 6: p. 365-372.
62. Ge, Y., et al., *Brain atrophy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis and Secondary Progressive Multiple sclerosis: Longitudinal Quantitative analysis*. Radiology, 1999. 214: p. 665 - 670.
63. Losseff, N.A., et al., *Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis - A serial MRI study*. Brain, 1996. 119: p. 2009-2019.
64. Lin, X. and L.D. Blumhardt, *Inflammation and atrophy in multiple sclerosis: MRI associations with disease course*. Journal of Neurological Sciences, 2001. 189: p. 99 - 104.
65. Chard, D.T., et al., *Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting MS*. Brain, 2001. 125: p. 327 - 337.
66. Lycklama a Nijeholt, G. and F. Barkhof, *Differences between subgroups of MS: MRI findings and correlation with histopathology*. Journal of Neurological Sciences, 2003. 206: p. 173 - 174.
67. Sanfilipo, M.P., et al., *The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: A comparison of normalized gray vs. white matter with missclassification correction*. NeuroImage, 2005. 26: p. 1068 - 1077.
68. Truyen, L., et al., *Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis*. Neurology, 1996. 47: p. 1469 - 1476.
69. Molyneux, P.D., et al., *Correlations between monthly enhanced MRI Lesion Rate and changes in T2 Lesion Volume un Multiple Sclerosis*. Annals of Neurology, 1997. 43: p. 332-339.
70. Ge, Y., et al., *Dirty-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis: Volumetric MR Imaging and Magnetization Transfer Ratio Histogram Analysis*. American Journal of Neuroradiology, 2003. 24: p. 1935 - 1940.

71. Seewann, A., et al., *Diffusely Abnormal White Matter in Chronic Multiple Sclerosis*. Arch Neurol, 2009. 66(5): p. 601 - 609.
72. Audoin, B., et al., *Localization of grey matter atrophy in early RRMS*. Journal of Neurology, 2006. 253: p. 1495 - 1501.
73. Montalban, X., *Primary Progressive Multiple Sclerosis*. Curr Opin Neurol, 2005. 18: p. 261 - 266.
74. Lassmann, H., W. Brück, and C. Lucchinetti, *Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy*. Trends in Molecular Medicine, 2001. 7.
75. Simon, J.H., *From enhancing lesions to brain atrophy in relapsing MS*. J Neuroimmunology, 1999. 98: p. 7 -15.
76. Werring, D.J., et al., *The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis - A serial diffusion MRI study*. Brain, 2000. 123: p. 1667 -1676.
77. Fisher, E., et al., *Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS*. Neurology, 2002. 59: p. 1412-1420.
78. Sanfilipo, M.P., et al., *Correction for intracranial volume in analysis of whole brain atrophy in multiple sclerosis: the proportion vs. residual method*. NeuroImage, 2004. 22: p. 1732 - 1743.
79. Anderson, V.M., N.C. Fox, and D.H. Miller, *Magnetic Resonance Imaging Measures of brain atrophy in Multiple Sclerosis*. Journal of Magnetic resonance imaging, 2006.
80. Neacsu, V., et al., *Agreement between different input image types in brain atrophy measurement in multiple sclerosis using SIENAX and SIENA*. Journal of Magnetic resonance imaging, 2008: p. 559 -565.
81. Zivadinov, R., R. Bakshi, and A. Grop, *A comparison of different quantitative MRI techniques to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2002. 8: p. 99.
82. Caon, C., et al., *Intercaudate nucleus ratio as a linear measure of brain atrophy in multiple sclerosis*. Neurology, 2002. 60: p. 323 - 325.
83. Jasperse, B., et al., *Regional brain atrophy development is related to specific aspects of clinical dysfunction in multiple sclerosis*. NeuroImage, 2007. 38: p. 529-537.
84. Butzkueven, H., et al., *Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis*. Journal of clinical neuroscience, 2007. 15: p. 130-137.

85. Turner, B., et al., *Ventricular enlargement in multiple sclerosis: a comparison of three-dimensional and linear MRI estimates*. Neuroradiology, 2000. 43: p. 608-614.
86. Kappos, L., et al., *Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis*. The Lancet, 1999. 353: p. 964-969.
87. Leist, T.P., et al., *Enhancing Magnetic Resonance Imaging Lesions and Cerebral Atrophy in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis*. Arch Neurol, 2000. 58: p. 57 - 60.

## 8. Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

<b><u>Abb. 1.1</u></b> Grafische Darstellung der RRMS-, SPMS- und PPMS-Verlaufsform.	<b>3</b>
<b><u>Abb. 1.2</u></b> Mittlere Zeit bis zum Erreichen verschiedener Beeinträchtigungsgrade, gemessen mit dem EDSS.	<b>5</b>
<b><u>Abb. 1.3</u></b> Zeitlicher Verlauf der Krankheitsentwicklung einer MS-Kohorte.	<b>5</b>
<b><u>Abb. 1.4</u></b> MRT-Befunde eines 32-jährigen Patienten mit CIS (EDSS 0).	<b>10</b>
<b><u>Abb. 1.5</u></b> MRT-Befunde einer 25-jährigen Patientin mit rasch progredienter MS (EDSS 4).	<b>11</b>
<b><u>Abb. 1.6</u></b> MRT-Befund eines 39-jährigen Patienten mit RRMS (EDSS 4).	<b>12</b>
<b><u>Abb. 1.7</u></b> MRT-Befunde einer 32-jährigen Patientin mit SPMS (EDSS 4).	<b>12</b>
<b><u>Abb. 3.1</u></b> Screening und Auswahl der Studienpopulation.	<b>20</b>
<b><u>Abb. 3.2</u></b> Weite des dritten Ventrikels. Abb. aus [40].	<b>25</b>
<b><u>Abb. 3.3</u></b> Bicaudatio ratio, aus [40].	<b>25</b>
<b><u>Abb. 3.4</u></b> Bestimmung der BPF.	<b>26</b>
<b><u>Abb. 4.1</u></b> Korrelation der Anzahl der `Black Holes` (y-Achse) mit der `Erkrankungsdauer` (x-Achse) des Gesamtkollektiv (n=84).	<b>36</b>
<b><u>Abb. 4.2</u></b> Korrelation von `Diffusität` (y-Achse) und `Erkrankungsdauer` (x-Achse) des Gesamtkollektivs (n=84).	<b>37</b>
<b><u>Abb. 4.3</u></b> Korrelation von `Diffusität` (y-Achse) und `EDSS` (x-Achse) des Gesamtkollektivs (n=84).	<b>37</b>
<b><u>Abb. 4.4</u></b> Korrelation der `Gesamtzahl der Läsionen` (y-Achse) und `Erkrankungsdauer` (x-Achse) der RRMS-Patienten, (n=59).	<b>39</b>

**Abb. 4.5** Korrelation der Anzahl der `Periventrikulären Läsionen` (y-Achse) mit `Erkrankungsdauer` (x-Achse) der RRMS-Patienten, (n=59). 39

**Abb. 4.6** Korrelation von `BPF` (x-Achse) und `Alter` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=57). 50

**Abb. 4.7** Korrelation von `BPF` (x-Achse) und `EDSS` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=57). 50

**Abb. 4.8** Korrelation von `BPF` (x-Achse) und `Gehstrecke` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=57). 51

**Abb. 4.9** Korrelation von `Alter` (x-Achse) und `Weite des dritten Ventrikels` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). 51

**Abb. 4.10** Korrelation von `EDSS` (x-Achse) und `Weite des dritten Ventrikels` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). 52

**Abb. 4.11** Korrelation von `Erkrankungsdauer` (x-Achse) und `Weite des dritten Ventrikels` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). 52

**Abb. 4.12** Korrelation von `Alter` (x-Achse) und `BCR` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). 53

**Abb. 4.13** Korrelation von `Erkrankungsdauer` (x-Achse) und `BCR` (y-Achse) der Patienten des Gesamtkollektivs (n=84). 53

**Abb. 4.14** Korrelation von `Erkrankungsdauer` (x-Achse) und `Weite des dritten Ventrikels` (y-Achse) der RRMS-Patienten (n=59). 55

**Abb. 4.15** Korrelation von `BPF` (x-Achse) und `EDSS` (y-Achse) der SPMS- und PPMS-Patienten (n=16). 56

**Abb. 4.16** Korrelation von `BPF` (x-Achse) und `Gehstrecke` (y-Achse) der SPMS- und PPMS-Patienten (n=16). 56

**Abb. 4.17** Korrelation von `EDSS` (x-Achse) und `Weite des dritten Ventrikels` (y-Achse) und der SPMS- und PPMS-Patienten. (n=25). 57

**Abb. 4.18** Korrelation von `EDSS` (x-Achse) und `BCR` (y-Achse) der SPMS- und PPMS-Patienten (n=25). 57

## 8.2 Tabellenverzeichnis

<b><u>Tab. 1.1</u></b> Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke [22]	6
<b><u>Tab. 1.2</u></b> MRT-Kriterien für Multiple Sklerose [25]	7
<b><u>Tab. 1.3</u></b> McDonald-Kriterien zur Diagnose der Multiplen Sklerose [26, 27]	8
<b><u>Tab. 1.4</u></b> Messmethoden zur Erfassung der Hirnatrophie, modifiziert nach [49]	15
<b><u>Tab. 4.1</u></b> Demographische Basisdaten der Studienpopulation.	31
<b><u>Tab. 4.2</u></b> Demographische Daten der für die SPM-Analyse herangezogenen Patienten.	32
<b><u>Tab. 4.3</u></b> Korrelation der klinischen Parameter zum Zeitpunkt 0.	32
<b><u>Tab. 4.4</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.3 aufgezeigten Korrelationen.	33
<b><u>Tab. 4.5</u></b> Übersicht über Entzündungsspezifische MRT-Parameter und prozentuale Verteilung.	34
<b><u>Tab. 4.6</u></b> Gesamtkollektiv (n=84). Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	35
<b><u>Tab. 4.7</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.6 aufgezeigten Korrelationen.	36
<b><u>Tab. 4.8</u></b> RRMS-Patienten (n=59) Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	38
<b><u>Tab. 4.9</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.8 aufgezeigten Korrelationen.	38
<b><u>Tab. 4.10</u></b> SPMS- und PPMS-Patienten, (n=25). Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	40
<b><u>Tab. 4.11</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.10 aufgezeigten Korrelationen.	40
<b><u>Tab. 4.12</u></b> Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren (n=81). Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	41
<b><u>Tab. 4.13</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.12 aufgezeigten Korrelationen.	41

<b><u>Tab. 4.14</u> Patienten mit einer Erkrankungsdauer <math>\leq 2</math> Jahre (n=17). Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.</b>	<b>41</b>
<b><u>Tab. 4.15</u> Signifikanz der in Tabelle 4.14 aufgezeigten Korrelationen.</b>	<b>42</b>
<b><u>Tab. 4.16</u> Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten MRT keine Therapie erhalten hatten (n=59). Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.</b>	<b>42</b>
<b><u>Tab. 4.17</u> Signifikanz der in Tabelle 4.16 aufgezeigten Korrelationen.</b>	<b>43</b>
<b><u>Tab. 4.18</u> RRMS-Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren, ohne Therapie (n=41). Korrelation von Entzündungs-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.</b>	<b>43</b>
<b><u>Tab. 4.19</u> Signifikanz der in Tabelle 4.18 aufgezeigten Korrelationen.</b>	<b>44</b>
<b><u>Tab. 4.20</u> Stichprobe aus 9 MS-Patienten zur Validierung unterschiedlicher MRT-Sequenzen als Ausgangsmaterial für die Bestimmung der Weite des 3. Ventrikels und der Bicaudatio ratio.</b>	<b>45</b>
<b><u>Tab. 4.21</u> Vergleich der grauen Substanz, weißen Substanz und des Liquors von 11 gesunden Probanden, ermittelt aus T1- und T2 gewichteten Sequenzen.</b>	<b>45</b>
<b><u>Tab. 4.22</u> Vergleich der Gesamtvolumina und der BPF von 11 gesunden Probanden, ermittelt aus T1- und T2 gewichteten Sequenzen.</b>	<b>46</b>
<b><u>Tab. 4.23</u> Vergleich von BPF-Werten, berechnet nach automatischer sowie semiautomatischer Methode durch zwei Untersucher aus dem SPM-Patientenkollektiv (n=57).</b>	<b>47</b>
<b><u>Tab. 4.24</u> Vergleich der BPF von MS-Patienten und Kontrollkollektiv vor und nach Alterskorrektur.</b>	<b>47</b>
<b><u>Tab. 4.25</u> Übersicht über Atrophie-spezifische Parameter und Gruppenvergleich vor und nach Alterkorrektur.</b>	<b>48</b>
<b><u>Tab. 4.26</u> Gesamtkollektiv (W3V, BCR: n = 84; BPF: n= 57). Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.</b>	<b>49</b>
<b><u>Tab. 4.27</u> Signifikanz der in Tabelle 4.26 aufgezeigten Korrelationen.</b>	<b>49</b>
<b><u>Tab. 4.28</u> RRMS-Patienten (W3V, BCR: n= 59; BPF: n=41). Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.</b>	<b>54</b>
<b><u>Tab. 4.29</u> Signifikanz der in Tabelle 4.28 aufgezeigten Korrelationen.</b>	<b>54</b>

<b><u>Tab. 4.30</u></b> SPMS- und PPMS-Patienten (W3V, BCR: n= 25; BPF: n=16). Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	<b>55</b>
<b><u>Tab. 4.31</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.30 aufgezeigten Korrelationen.	<b>56</b>
<b><u>Tab. 4.32</u></b> Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren (W3V, BCR: n= 81; BPF: n=54). Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	<b>58</b>
<b><u>Tab. 4.33</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.32 aufgezeigten Korrelationen.	<b>58</b>
<b><u>Tab. 4.34</u></b> Patienten mit einer Erkrankungsdauer $\leq 2$ Jahre (W3V, BCR: n= 17; BPF: n=14) Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	<b>58</b>
<b><u>Tab. 4.35</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.34 aufgezeigten Korrelationen.	<b>59</b>
<b><u>Tab. 4.36</u></b> Patienten ohne Therapie zum Zeitpunkt der ersten MRT (W3V, BCR: n= 59; BPF: n=39). Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	<b>59</b>
<b><u>Tab. 4.37</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.36 aufgezeigten Korrelationen	<b>59</b>
<b><u>Tab. 4.38</u></b> RRMS-Patienten im Alter von 15 bis 55 Jahren, ohne Therapie zum Zeitpunkt der ersten MRT (W3V, BCR: n= 41; BPF: n=28). Korrelation von Atrophie-spezifischen MRT-Parametern mit klinisch erhobenen Werten.	<b>60</b>
<b><u>Tab. 4.39</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.38 aufgezeigten Korrelationen.	<b>60</b>
<b><u>Tab. 4.40</u></b> Korrelation der Entzündungs- mit Atrophie-spezifischen Parametern des Gesamtkollektivs (W3V, BCR: n= 84; BPF: n=57).	<b>61</b>
<b><u>Tab. 4.41</u></b> Signifikanz der in Tabelle 4.40 aufgezeigten Korrelationen.	<b>61</b>

### 8.3. Abkürzungsverzeichnis und Glossar

a	Jahre
Abb	Abbildung
BCR	Bicaudatio ratio
BPF	Brain parenchymal fraction
BPV	Brain parenchymal volume
CIS	Clinical isolated syndrome
cm	Zentimeter
cMRT	kranielles MRT
COV	Coefficient of variation
CSF	Cerebrospinal Fluid - Liquor
CT	Computertomographie
DAWM	Diffusely/dirty appearing white matter
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
Gd	Gadolinium
GM	Gray matter – Graue Substanz
GMV	Gray matter volume
IgG	Immunglobulin G
m	männlich, Meter
ml	Milliliter
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	MS Functional Composite Score
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NAWM	Normal appearing white matter
OKB	Oligoklonale Banden
p	Signifikanz
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PD	Proton density - Protonendichte
PPMS	Primary progressive Multiple Sclerosis – Primär progrediente MS
r	Korrelationskoeffizient

---

RRMS	Relapse and Remitting Multiple Sclerosis – Schubförmig remittierende MS
SIENA	Structural Image Evaluation, using Normalisation of Atrophy
SIENAX	SIENA-Erweiterung für Querschnittsuntersuchungen
SPM	Statistical parametric mapping
SPMS	Secondary progressive Multiple Sclerosis – Sekundär progrediente MS
T2LV	T2 Läsionsvolumen
Tab	Tabelle
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
US	Untersucher
VEP	Visuell evozierte Potentiale
w	Weiblich
W3V	Weite des dritten Ventrikels
WM	White matter
WMV	White matter volume
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZP	Zeitpunkt

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Bogdahn, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg, für die Überlassung dieses Dissertationsthemas.

Daneben danke ich Herrn PD Dr. Andreas Steinbrecher, Chefarzt der Klinik für Neurologie am HELIOS Klinikum Erfurt, für seine Anregungen und hilfreichen Ratschläge bei der Bearbeitung.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. Ingo Kleiter, Facharzt für Neurologie am Bezirksklinikum der Universität Regensburg, für die langjährige Betreuung danken. Er stand mir mit großem fachlichem Wissen zur Seite.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Schuierer, Ärztlicher Direktor des Zentrums für Neuroradiologie der Universitätsklinik und des Bezirksklinikums Regensburg, und seinem Team des neuroradiologischen Institutes des Universitätsklinikums Regensburgs danke ich besonders für ihre aufgebrachte Geduld und Zeit beim Auswerten der MRT-Bilder.

Bei Herrn PD. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke, Facharzt für Neurologie am Bezirksklinikum der Universität Regensburg, bedanke ich mich für seine Hilfsbereitschaft und konstruktive Kritik. Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie für die jahrelange Unterstützung bedanken.