

**Aus dem Institut für klinische Neuroimmunologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. R. Hohlfeld**



**Klinische Charakteristika und Erkrankungsverlauf bei  
Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Maximilian Stefan Rauch  
aus  
Bayreuth**

**2017**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatlerin: Priv. Doz. Dr. med. Tania Kümpfel**

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Weber**

**Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel**

**Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2017**

gewidmet

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Multiple Sklerose.....	1
1.1.1	Geschichte.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	2
1.1.3	Ätiologie.....	3
1.1.3.1	Genetik.....	3
1.1.3.2	Infektionen.....	4
1.1.3.3	Umweltfaktoren.....	5
1.1.4	Pathophysiologie und Immunpathogenese.....	5
1.1.4.1	Histopathologie.....	5
1.1.4.2	Immunologie.....	6
1.1.5	Klinik.....	7
1.1.5.1	Verlaufsformen.....	7
1.1.5.2	Symptome.....	8
1.1.5.3	Messen des Behinderungsgrades.....	9
1.1.6	Diagnose.....	11
1.1.6.1	Diagnosekriterien.....	11
1.1.6.1.1	Liquor.....	11
1.1.6.1.2	MRT.....	12
1.1.6.1.3	Evozierte Potentiale.....	13
1.1.6.2	Differentialdiagnosen.....	13
1.1.7	Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose.....	14
1.1.7.1	Therapie des akuten Schubs.....	14
1.1.7.2	Verlaufsmodifizierende Therapie.....	15
1.2	Primär progrediente Multiple Sklerose.....	17

1.2.1	Verlauf und Charakteristika der primär progredienten Multiplen Sklerose .....	17
1.2.2	Therapie der primär progredienten Multiplen Sklerose.....	19
1.2.2.1	Internationale Medikamentenstudien.....	19
1.2.2.2	Mitoxantron.....	20
1.2.2.3	Wiederholte Glukokortikoidtherapie .....	22
<b>2</b>	<b>Fragestellung .....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden .....</b>	<b>24</b>
3.1	Patienten.....	24
3.2	Klinische Parameter .....	24
3.3	Statistik .....	25
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	27
4.2	Erkrankungsdauer und Behinderungsgrad (EDSS) .....	28
4.3	Familienanamnese.....	32
4.4	Andere Autoimmunerkrankungen .....	33
4.5	Liquorparameter.....	33
4.6	MRT-Parameter .....	33
4.7	Evozierte Potentiale .....	34
4.8	Erstsymptome .....	34
4.9	Risiko- und Verlaufsfaktoren.....	36
4.10	Therapie .....	36
4.11	Krankheitsverlauf mit und ohne Therapie .....	37
4.12	Verlauf unter Therapie.....	39
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>42</b>
5.1	Klinische Parameter und MRT .....	42
5.2	Erkrankungsverlauf und Verlaufsfaktoren.....	45
5.3	Therapie .....	47

5.4	Ausblick .....	51
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>72</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>86</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>87</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Multiple Sklerose

### 1.1.1 Geschichte

Die wohl älteste Beschreibung des Krankheitsbildes Multiple Sklerose („MS“), geht bis ins 12. Jahrhundert zurück. In der Island Saga von St. Thorlak werden die Symptome der Wikingerfrau Hala geschildert, die vorübergehend unter Sprach- und Sehstörungen litt, welche sich nach wenigen Tagen unter Vollziehung religiöser Rituale zurückbildeten (Poser 1995).

Als wissenschaftlicher Erstbeschreiber der MS wird oft Jean Cruveilhier (1793-1873) genannt, ein Professor für pathologische Anatomie in Paris. Im zweiten Band seines Anatomieatlasses aus dem Jahre 1835 sind mehrere Abbildungen und Krankengeschichten einer „Paraplegie par dégénération“ zu finden (Pearce 2005; Aktaş und Schmidt 2012; Aktaş und Schmidt 2012, S. 4).

Friedrich Theodor von Frerichs gelang als erster Person im Jahre 1849 eine genauere klinische Beschreibung der MS unter Einbeziehung der charakteristischen Schübe sowie Remissionen der Erkrankung (Frerichs 1849).

Jean-Martin Charcot erkannte schließlich die MS als eigenständige Krankheit und stellte den Zusammenhang her zwischen den pathologischen Befunden, welche bei Obduktionen gefunden wurden und den rätselhaften Symptomen, unter denen die Patienten litten. 1868 veröffentlichte er seine Erkenntnisse unter dem Titel „Histologie de la Sclérose en plaques“ (DMSG; Pearce 2005).

Eine der wohl bekanntesten Persönlichkeiten Deutschlands, die an MS litt, war der Autor Heinrich Heine. Zu Lebzeiten ging man von einer Neurosyphilis aus, aus heutiger Sicht ist die Diagnose „Multiple Sklerose“ in Anbetracht des beschriebenen Erkrankungsverlaufs wahrscheinlicher (Jellinek 1990).

## 1.1.2 Epidemiologie

Die MS ist neben der Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter.

Weltweit sind je nach Schätzung 1 bis 2,3 Millionen Menschen betroffen (Kantarci und Wingerchuk 2006; National-Multiple-Sclerosis-Society), jedoch abhängig vom Standort mit einer deutlich unterschiedlichen Prävalenz von 1:100.000 in Japan bis hin zu 309:100.000 auf den Orkney-Inseln (Poskanzer et al. 1980).

Alleine in Deutschland waren laut Hochrechnungen im Jahre 2000 ungefähr 122.000 Menschen an MS erkrankt, was einer Prävalenzrate von 149,1 auf 100.000 Einwohnern entspricht (Hein und Hopfenmüller 2000).

Kurtzke unterteilt die Regionen der Welt je nach Höhe der Prävalenz in 3 verschiedene Risikogebiete: Eine hohe Prävalenz bei über 30 Fällen/100.000 Einwohner, worunter Westeuropa und Nordamerika fallen. Eine mittlere Prävalenz liegt bei 5-29/100.000 und eine niedrige Prävalenz bei weniger als 5/100.000 (Kurtzke 2013).

Ein wichtiger Einflussfaktor für die Häufigkeit der MS scheint die Distanz zum Äquator zu sein. So weiß man, dass die äquatorfernen Gegenden als Hochrisikogebiete gelten und dass das Erkrankungsrisiko mit zunehmender Nähe zum Äquator abnimmt.

Interessant hierbei ist, dass die sogenannte „arbiträre Grenzlinie“ etwa um das 15. Lebensjahr herum liegt. Dies bedeutet, dass im Falle einer Umsiedlung von einem Hochrisiko- in ein Niedrigrisikogebiet oder andersherum, das Erkrankungsrisiko des Ursprungslandes nur bei einer Migration nach dem 15. Lebensjahr „mitgenommen“ wird (Gale und Martyn 1995).

Die Erkrankung betrifft vor allem jüngere Patienten, mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Chabas et al. 2006) und weist eine Geschlechterbevorzugung von Frauen auf, welche im Laufe der letzten Dekaden eine steigende Tendenz aufweist.

Eine Studie zeigte, dass das Verhältnis von Männern zu Frauen in den letzten 50 Jahren von 1:1,4 im Jahre 1955 bis auf 1:2,3 im Jahre 2000 angestiegen ist (Alonso und Hernan 2008).

### 1.1.3 Ätiologie

Die genaue Ursache der MS ist bislang noch ungeklärt. Es wird angenommen, dass es sich um eine autoimmunentzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) handelt, die multifaktoriell bedingt ist, weswegen hier auf die wichtigsten und bislang bekanntesten Risikofaktoren eingegangen werden soll.

#### 1.1.3.1 Genetik

Die MS ist keine klassische Erbkrankheit, allerdings kann man eine familiäre Häufung von Erkrankungen bei etwa 20% der Patienten feststellen, wobei das Risiko zu erkranken abhängig vom Verwandtschaftsgrad ist: Liegt das Risiko bei entfernten Verwandten nur ca. 2% höher als jenes der Normalbevölkerung, so steigt dieses bei Verwandten ersten Grades schon auf 4%. Bei monozygoten Zwillingen liegt das Erkrankungsrisiko sogar bei ungefähr 30%, was auf eine klare genetische Komponente hindeutet (Compston und Coles 2008) (siehe Abbildung 1).

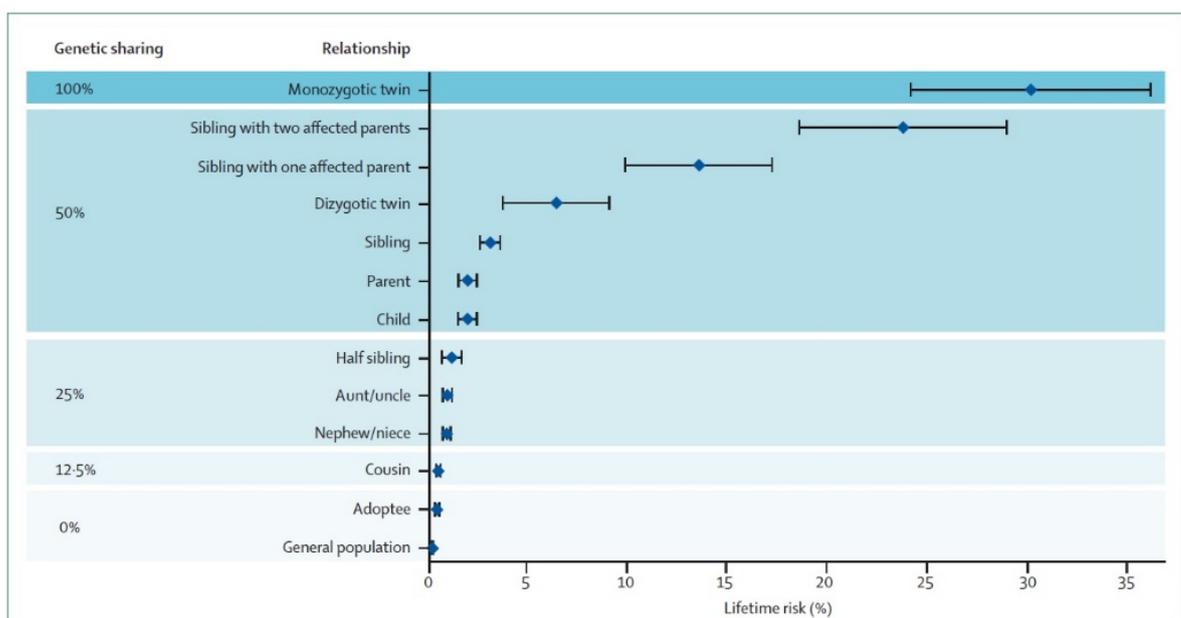


Abbildung 1 Familiäres Risiko für Multiple Sklerose  
(Compston und Coles 2008)

Mit der Entwicklung neuer molekulargenetischer Untersuchungstechniken wie zum Beispiel genomweiten Assoziationsstudien konnten in den letzten Jahren verschiedene Genorte identifiziert werden, welche mit einem erhöhten Risiko an einer MS zu erkranken assoziiert sind. Im Jahr 2013 wurden in einer umfassenden Studie mit über 14.000 Patienten 48 verschiedene Genloci entdeckt, welche einen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit für MS zu haben scheinen (Beecham et al. 2013).

Des Weiteren hat sich herausgestellt, dass ein starker Zusammenhang mit den MHC-Komplexen auf Chromosom 6 besteht, der stärkste bekannte Risikofaktor hierbei scheint das HLA-DRB1\*15:01 Allel zu sein (Patsopoulos et al. 2013), welches in einer Studie bei 75% aller deutschen MS-Patienten nachweisbar war (Epplen et al. 1997).

### **1.1.3.2 Infektionen**

Ein anderer Ansatz für die Ursachensuche der MS ist die Infektionshypothese. So wird diskutiert, ob eine Virusinfektion ein möglicher Trigger der Erkrankung sein kann. Hierfür spricht, dass sowohl bei MS wie auch bei einer Virusinfektion erhöhte Expressionen von MHC-I-Komplexen sowie erhöhte Anzahl von CD8-Lymphozyten vorliegen, bei beiden oligoklonale Banden im Liquor gefunden werden können und eine Therapie mit Interferon- $\beta$  therapeutischen Nutzen haben kann (Aktaş und Schmidt 2012, S. 27–28).

Vor allem das Epstein-Barr-Virus steht im Verdacht, in Verbindung mit der Entstehung einer MS zu stehen: So fand man heraus, dass die „Epstein Barr nuclear antigen titer“ (EBNA) bei MS-Erkrankten deutlich höher lagen als in der Kontrollgruppe und dass Menschen mit 4-fach erhöhten EBNA Titern ein 2.1-fach erhöhtes Risiko haben, eine MS zu entwickeln (DeLorenze et al. 2006).

In einer deutschen Studie stellte sich heraus, dass nahezu 100% aller erwachsenen MS-Patienten EBV-positiv sind, während dies nur auf 93,9% der Kontrollgruppe zutrifft (Wagner et al. 2000), außerdem sind 83% der pädiatrischen MS-erkrankten Patienten seropositiv, bei einer Durchseuchungsrate von nur 42% der gesunden Kontrollgruppe (Alotaibi et al. 2004).

### **1.1.3.3 Umweltfaktoren**

Ein weiterer aktueller Diskussionspunkt ist der mögliche Zusammenhang zwischen Vitamin D und MS: So wurde in einer aktuellen Metaanalyse aus dem Jahr 2014 festgestellt, dass MS Patienten signifikant niedrigere Vitamin D Spiegel haben als gesunde Probanden (Duan et al. 2014).

Ein weiterer Faktor, welcher die Prävalenz wie auch den Verlauf der MS negativ beeinflusst, ist das Rauchen.

Raucher mit MS hatten in einer Studie von Healy einen signifikant schlechteren EDSS-Wert („Expanded Disability Status Scale,“) und einen höheren Anteil an primär progredienter MS. Außerdem war die Zeit vom Übergang einer schubförmig remittierenden MS („RR-MS“) in eine sekundär progrediente MS („SP-MS“) bei Rauchern im Mittel kürzer und auch eine höhere T2-Läsionslast konnte nachgewiesen werden (Healy et al. 2009).

### **1.1.4 Pathophysiologie und Immunpathogenese**

Die MS führt über noch nicht hinreichend verstandene Vorgänge zu einem autoimmun-entzündlichen Prozess, welcher letztendlich zu einer Entmarkung der Oligodendrozyten im ZNS sowie auch zu einer direkten Schädigung der Nervenzellen und Axone führt.

#### **1.1.4.1 Histopathologie**

Die Pathologie der MS ist vor allem durch zwei Veränderungen gekennzeichnet: Auf der einen Seite entzündlich-demyelinisierende Läsionen, welche sich vermehrt bei den schubhaften Verläufen der Erkrankung finden und sich wieder zurückbilden können. Auf der anderen Seite neurodegenerative Veränderungen, bei denen eine Schädigung der Mitochondrien, axonale Schädigungen und eine Atrophie der grauen Substanz im Vordergrund stehen (Mahad et al. 2015; Lassmann et al. 2001; Rosche et al. 2003).

Letztere Form der Schädigung, welche vor allem bei den progredienten Verlaufstypen der MS zu beobachten ist, korreliert mit dem fortschreitenden klinischen Behinderungsgrad und findet auch an Axonen statt, die gerade keine aktive

Demyelinisierung durchleben (Kornek et al. 2000; Evangelou et al. 2005; Rosche et al. 2003).

Histopathologisch können nach Lassmann et al. vier verschiedene Läsionstypen unterschieden werden:

Beim Typ I kommt es zu einer Makrophagen-vermittelten Demyelinisierung. Beim Typ II stehen vor allem die aus B-Zellen stammenden Antikörper sowie Komplementaktivierung im Vordergrund. Beim Typ III spielt ein erheblicher Verlust von Myelin-assoziiertem Glykoprotein (MAG) in Verbindung mit einem distalen Oligodendrozytenuntergang eine Rolle. Bei dem sehr seltenen Subtyp IV, welchen man bisher nur bei der primär progredienten MS finden konnte, kommt es zu einer nicht apoptosevermittelten Degeneration von Oligodendrozyten (Lassmann et al. 2001; Kornek und Lassmann 2003).

Während Typ I und II also direkt aus primär immunologischen Abläufen entstehen, so hängen Typ III und IV mit einer primären Erkrankung der Oligodendrozyten zusammen.

#### **1.1.4.2 Immunologie**

Der entscheidende Faktor in der Entzündungsreaktion bei MS ist eine T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion gegen die Markscheiden im ZNS.

Auch im Blut von gesunden Menschen lassen sich autoreaktive CD4<sup>+</sup>-T-Helfer-Zellen finden, welche bei individueller Prädisposition (Genetik) und noch nicht genau verstandenen Umwelteinflüssen (z.B. Infektion) aktiviert werden und die Blut-Hirn-Schranke überwinden können (Hohlfeld et al. 1995).

Diese Zellen führen dann im ZNS über die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen zu einer Entzündungsreaktion, was den Einstrom von weiteren Immunzellen sowie von Bestandteilen der humoralen Immunabwehr ermöglicht.

Außerdem kommt es durch Zytokine zu einer gesteigerten Expression von Human-Leukocyte-Antigen-I (HLA-I) und HLA-II Molekülen im ZNS, wodurch noch mehr Autoantigene präsentiert werden und der Entzündungsprozess vermutlich aufrechterhalten wird. Im weiteren Verlauf des Entzündungsgeschehens kommt es zum Einwandern von anderen Immunzelltypen, wie B-Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen (Wu und Alvarez 2011).

## **1.1.5 Klinik**

### **1.1.5.1 Verlaufsformen**

Grundsätzlich wird der Krankheitsverlauf der MS nach Lublin und Reingold in 4 verschiedene Typen eingeteilt (Lublin und Reingold 1996), siehe Abbildung 2:

Seit neuerem wird allerdings zusätzlich der Begriff „klinisch isoliertes Syndrom“ verwendet für das erstmalige Auftreten einer typischen klinischen Symptomatik, welche auf ein demyelinisierendes Ereignis hindeutet (Polman et al. 2011; MS Leitlinien 2014).

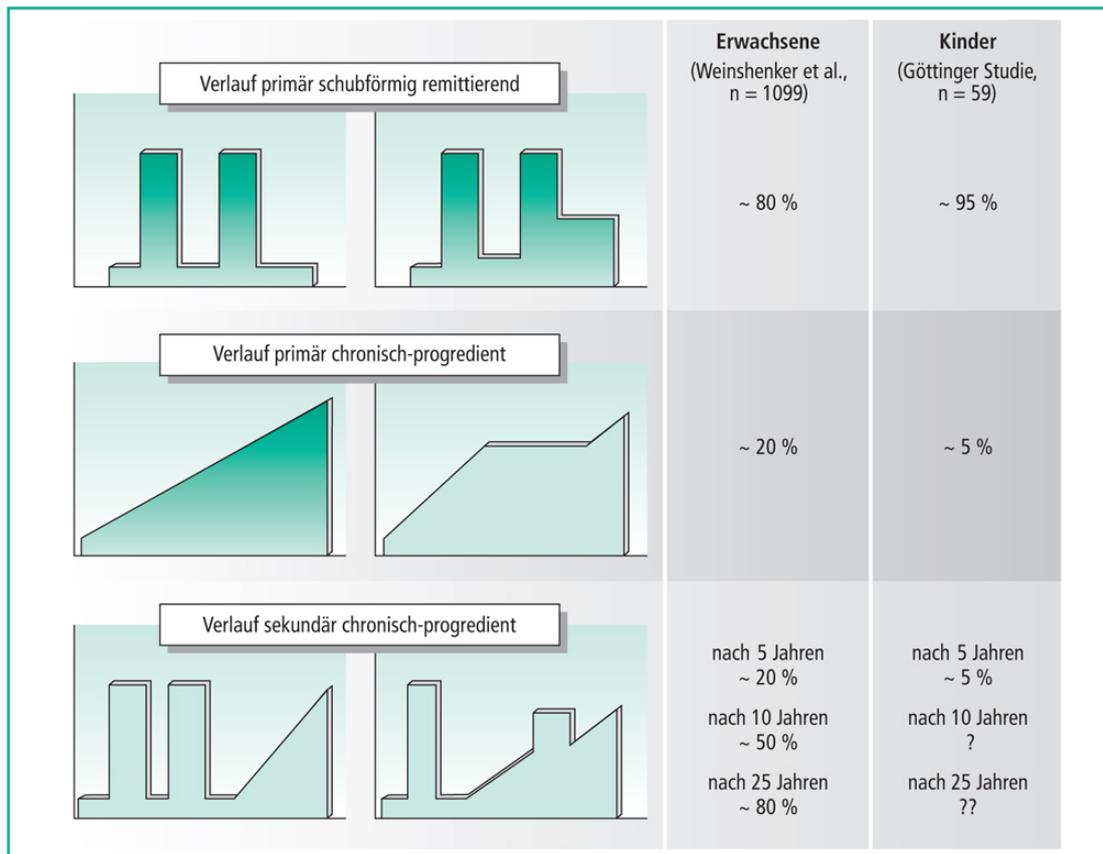
Bei ungefähr 85% der neuerkrankten Patienten beginnt die MS initial mit Schüben, welche sich meist komplett wieder zurückbilden, dies ist die sogenannte schubförmig-remittierende oder „relapsing-remitting MS“ (RR-MS). „Als Erkrankungsschub werden akut aufgetretene klinische Ausfälle und Symptome angesehen, die länger als 24 h anhalten, wenn die Verschlechterung nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar ist.“ (Wiendl und Kieseier 2010, S. 15).

Mit längerer Krankheitsdauer steigt dann die Wahrscheinlichkeit, dass der Verlauf in die sekundär progrediente Form, die sogenannte „secondary-progressive MS“ bzw. SP-MS übergeht. Nach 10 Jahren sind ungefähr die Hälfte der Patienten in diese progrediente Phase eingetreten, nach 25 Jahren sogar über 90% (Weinshenker et al. 1989).

Eine Zwischenform ist die sogenannte „relapsing-progressive MS“ (RP-MS), bei welcher die Krankheit chronisch progredient verläuft, jedoch zusätzlich auch noch Schübe aufweist.

Die Krankheitsform, auf welche im Rahmen dieser Arbeit vorrangig eingegangen wird, ist die seltene primär progrediente Verlaufsform, die „primary-progressive MS“ (PP-MS), die nur bei 10-20% der Neuerkrankungen auftritt (Thompson et al. 1997). Hierbei kommt es von Beginn an zu einer progredient verlaufenden Verschlechterung des Beschwerdebildes mit üblicherweise einem Ausbleiben der sonst so charakteristischen Schübe.

Ein Überblick über die verschiedenen Verlaufsformen der Erkrankung nach Lublin et al. findet sich in Abbildung 2.



**Abb. 8.2** Verlauf der MS bei Erwachsenen und Kindern [L106]  
Schmidt; Hoffmann: Multiple Sklerose, 5. A., Elsevier GmbH 2012

Abbildung 2 Verlaufsformen der MS  
(Aktas und Schmidt 2012, S. 71)

### 1.1.5.2 Symptome

Da die entzündlichen Herde bei MS überall im zentralen Nervensystem auftreten können, kann es zu unterschiedlichsten Symptomen kommen.

Die verschiedenen Symptome lassen sich modifiziert nach Kurtzke in 7 Funktionssysteme einteilen (Kurtzke 1983):

1. *Visuelle (optische) Funktionen:* Hierunter fallen die Optikusneuritis und Sehstörungen. Die Optikusneuritis ist von besonderer Bedeutung für die Frühdiagnostik der MS, da sie nach den sensorischen Störungen das häufigste

Erstsymptom der MS darstellt (Weinshenker et al. 1989). Außerdem liegt das Risiko nach einer isolierten Optikusneuritis eine MS zu entwickeln bei mindestens 50% (Söderström 2001).

2. *Hirnstammfunktionen*: Hierbei handelt es sich um Störungen der Hirnnerven, welche sich zum Beispiel in Störungen der Okulomotorik, Drehschwindel oder Trigemini neuralgien äußern können.
3. *Pyramidenbahnfunktionen*: Unter diesen Punkt fallen Störungen der motorischen Funktionen wie Paresen oder Spastiken.
4. *Zerebelläre Funktionen*: Hierunter versteht man koordinative Störungen wie Ataxie, Gangunsicherheit oder Gangstörungen.
5. *Sensible Funktionen*: Hierunter fallen Parästhesien, Hypästhesien und Pallhypästhesien. Die sensiblen Funktionsstörungen stellen mit über 45% die häufigsten Frühsymptome der MS dar (Weinshenker et al. 1989).
6. *Blasen- und Mastdarmfunktionen*: Hierunter versteht man Inkontinenz, Harnverhalt, Mastdarmstörungen oder auch sexuelle Dysfunktion.
7. *Zerebrale Funktionen*: Unter den zerebralen Funktionen versteht man vor allem kognitive und psychische Störungen wie Fatigue und Depressionen.

### **1.1.5.3 Messen des Behinderungsgrades**

Mit Hilfe des „Expanded Disability Status Scale“ von Kurtzke, wird bei Patienten der Behinderungsgrad der MS erfasst. Dabei werden die 7 verschiedenen Funktionssysteme anhand standardisierter neurologischer Untersuchungen bewertet und für jedes Funktionssystem ein „Funktionssystem Score“ (FSS) errechnet. Aus den einzelnen FSS ergibt sich ein Gesamtscore, der den EDSS abbildet. Zusätzlich ist die Beurteilung der Gehstrecke von besonderer Bedeutung, da die Gehstrecke den EDSS > 4.0 Punkten maßgeblich beeinflusst. Die Skala in Halbpunktschritten reicht von 0 (keine Beeinträchtigung) bis zu 10 Punkten (Tod durch MS) (Kurtzke 1983). Für einen Überblick über die EDSS Skala und die Funktionssysteme siehe auch Anhang 1.

Eine wichtiger „Meilenstein“ beim EDSS stellt der Wert von 6.0 Punkten dar, weil der Patient dann im Wesentlichen rollstuhlpflichtig und nur noch wenige Schritte gehfähig ist.

In einer Studie aus dem Jahre 2010 zeigte sich, dass die MS anscheinend einen zweiphasigen Krankheitsverlauf hat: In der „Frühphase“ der Erkrankung bis hin zu einem DSS-Wert von 3 (moderate Behinderung mit Einschränkung im Alltag) ist die Progression der Erkrankung sehr individuell und lässt sich noch therapeutisch beeinflussen. Ist der DSS-Wert von 3 dann überschritten, so beginnt die Spätphase der Erkrankung und die Progression bis hin zu einem DSS-Wert von 6 (deutliche Behinderung mit deutlicher Einschränkung der Gehfähigkeit) verläuft bei allen Patienten relativ ähnlich (Leray et al. 2010), wie sich in Abbildung 3 gut nachvollziehen lässt.

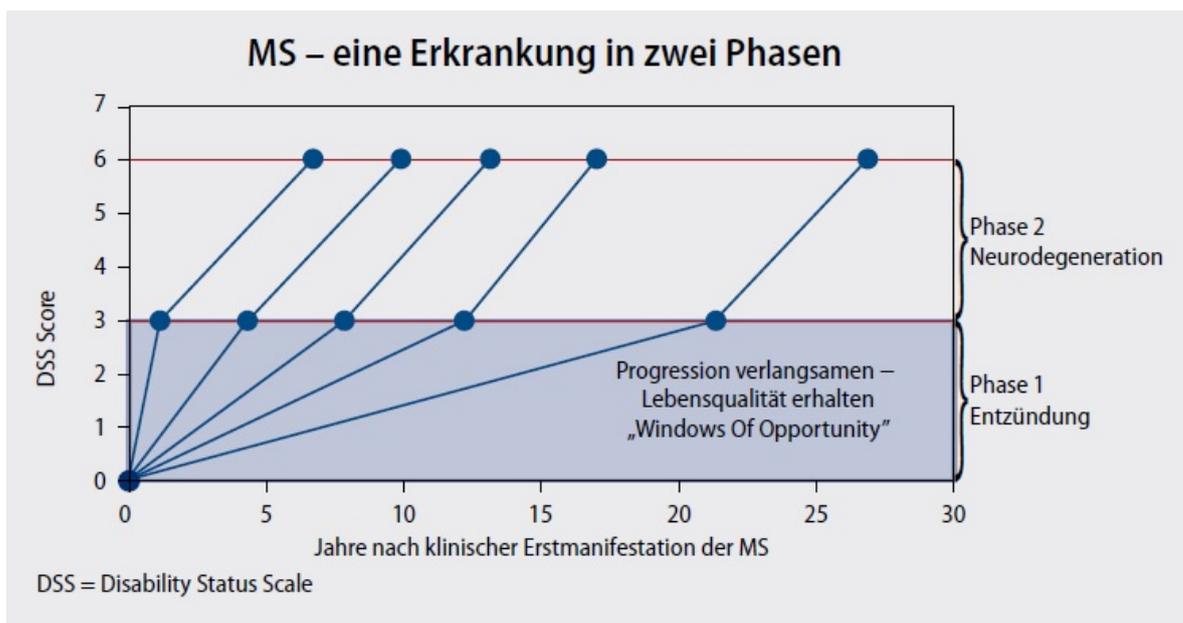


Abbildung 3 Zweiphasiger Verlauf der MS  
(Reimund Freye 2012)

## **1.1.6 Diagnose**

### **1.1.6.1 Diagnosekriterien**

Die MS wird aufgrund der Fülle ihrer verschiedenen Erscheinungsbilder und Symptome als „Krankheit der tausend Gesichter“ bezeichnet. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Diagnosestellung und Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen notwendig.

Die ersten Diagnosekriterien wurden von Schumacher im Jahre 1965 entwickelt (Schumacher et al. 1965), wobei das Augenmerk hauptsächlich auf die klinischen Parameter gerichtet war. Knappe 20 Jahre später entwickelte Poser ein Diagnosesystem, welches die typischen Liquorbefunde bei MS Patienten mit einschloss (Poser et al. 1983). 2001 wurden erstmals die sogenannten McDonald-Kriterien publiziert, welche die Befunde der Magnetresonanztomographie („MRT“) mit einbeziehen (McDonald et al. 2001). Die Diagnose kann hierbei „MS“, „mögliche MS“ oder „keine MS“ lauten. Die McDonald Kriterien wurden 2005 sowie 2010 von einem Expertengremium nochmals überarbeitet und revidiert (Polman et al. 2005; Polman et al. 2011).

Während die Diagnose einer RR-MS nach zwei oder mehr Schüben alleine durch die klinische Manifestation gestellt werden kann, so müssen für die Diagnose einer PP-MS folgende Kriterien zutreffen:

Klinische Progression über mindestens 1 Jahr plus zwei von drei weiteren Kriterien: 1.  $\geq$  eine T2-Läsion im Gehirn in typischer Lokalisation, 2.  $\geq$  zwei T2-Läsionen im Rückenmark 3. ein positiver Liquorbefund mit Nachweis von Liquor-spezifischen oligoklonalen Banden.

Seit der Revision der McDonald-Kriterien 2010 spielen die VEP keine Rolle mehr für die Diagnose der PP-MS (Polman et al. 2011).

#### **1.1.6.1.1 Liquor**

Es gibt zwar keine MS-spezifischen Liquorbefunde, allerdings einige MS-charakteristische Konstellationen. Häufig finden sich eine autochthone Immunglobulinproduktion mit einem IgG-Index  $>0,7$  und eine mäßige Pleozytose aus Lymphozyten und Monozyten ( $<50$  Leukozyten/ $\mu$ l) bei meist unauffälligem

Gesamteiweiß. Bei 1/3 der Patienten lässt sich zusätzlich auch eine intrathekale IgM-Synthese nachweisen, was mit einem eher ungünstigen Verlauf assoziiert ist.

Der sensitivste Liquorbefund bei MS ist die intrathekale IgG-Produktion, welche mittels isoelektrischer Fokussierung in Form von „oligoklonalen Banden“ gesehen werden kann und bei 95% aller MS-Patienten festzustellen ist (McLean et al. 1990). Zu beachten ist jedoch, dass oligoklonale Banden im Liquor auch bei vielen anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen gefunden werden können.

Spezifischer als die oligoklonalen Banden ist die sogenannte MRZ-Reaktion. Hierbei handelt es sich um IgG-Antikörper gegen verschiedene neurotrope Erreger, vornehmlich gegen Masen-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus, woraus sich auch der Name MRZ ableitet. Interessant an diesem Phänomen ist, dass es nicht an eine entsprechende Viruspersistenz im ZNS gebunden ist (Correale et al. 2002).

#### **1.1.6.1.2 MRT**

Typisch für die MS im MRT sind periventrikuläre Entzündungsherde, welche sich als multiple rundliche bis ovale Herde darstellen, sowie eine generalisierte, im Verlauf progrediente und nicht altersgemäße Hirnatrophie.

In T1-gewichteten Aufnahmen lassen sich vor allem alte Entzündungsherde hypointens als „black holes“ darstellen, was auf ausgeprägten Gewebeuntergang und Axonverlust zurückzuführen ist. Frische Läsionen mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke lassen sich zusätzlich für einen kurzen Zeitraum von 4-6 Wochen mit Gadolinium anreichern, was den Nachweis eines akuten Entzündungsgeschehens ermöglicht (Traboulee 2004).

In der T2-Gewichtung sind bei bis zu 98% der Patienten hyperintense rundliche Signalabnormitäten zu finden, welche jedoch relativ unspezifisch sind, da diese sowohl Ödem, Demyelinisierung, Gliose wie auch Axonverlust darstellen können (Harting et al. 2003).

Vergleiche hierzu Abbildung 4:

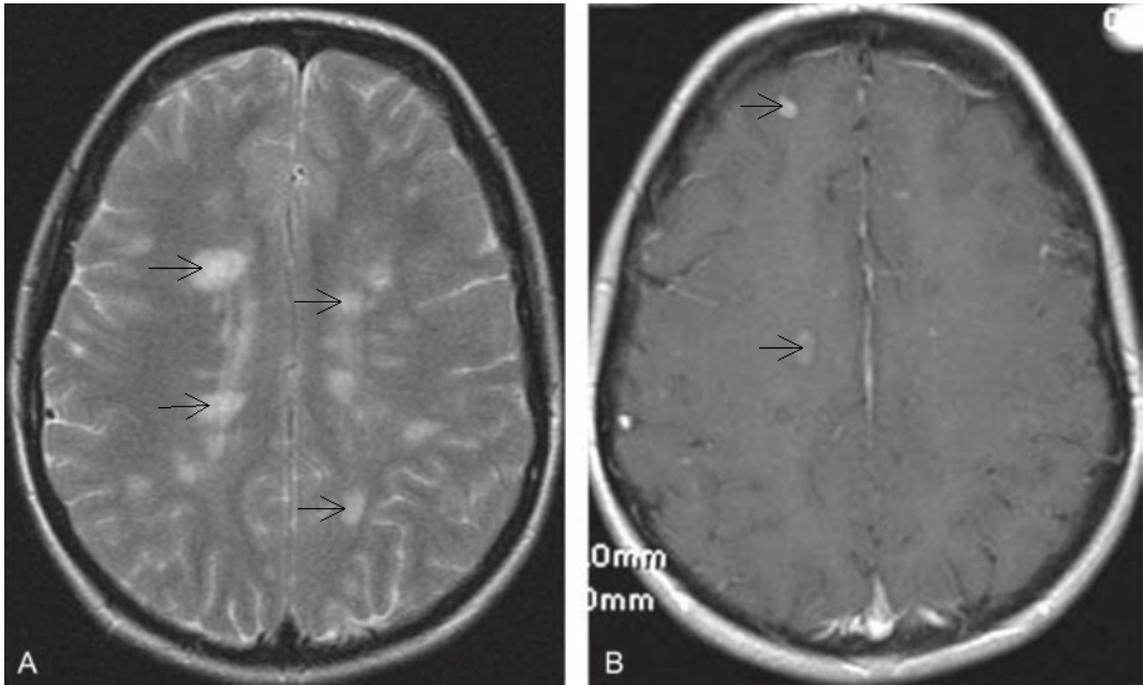


Abbildung 4 (A) T-2 Sequenz mit typisch periventrikulär gelegenen und in den Balken einstrahlenden Läsionen. (B) T1-Sequenz mit Kontrastmittel zeigt frische entzündliche Läsionen (Bender 2012, S. 219).

### 1.1.6.1.3 Evozierte Potentiale

Mithilfe der entweder visuell- oder sensorisch evozierten Potentiale (VEP bzw. SEP) lässt sich die zentrale Nervenleitungszeit bestimmen. Das Auftreten von Latenzzeitverzögerungen bei der Ableitung der Antwortpotentiale kann auf eine Demyelinisierung hinweisen, auch eine Reduktion der Amplitudenhöhe ist möglich.

Mit der Einführung des MRT ist die Bedeutung der neurophysiologischen Untersuchungsmethoden in den Hintergrund gerückt. Allerdings können insbesondere die VEPs als Verlaufsparemeter dienen.

Der Vorteil der evozierten Potentiale gegenüber dem MRT besteht darin, dass Auffälligkeiten in den EP stärker mit der funktionellen Verschlechterung gekoppelt sind als die Läsionslast im MRT (Leocani und Comi 2008).

### 1.1.6.2 Differentialdiagnosen

Da die MS so gut wie jedes System betreffen kann und je nach Läsionsort unterschiedliche Beschwerden verursacht, gibt es eine große Bandbreite an möglichen Differenzialdiagnosen, welche man bei der Diagnosestellung berücksichtigen sollte.

Insbesondere andere chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen wie Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen, systemischer Lupus erythematodes, Morbus Behcet, Panarteriitis nodosa, Sjögren Syndrom, Neurosarkoidose oder auch Infektionskrankheiten wie Neuroborreliose oder HIV können mit MS verwechselt werden. Auch Vitamin B12-Mangel oder Leukodystrophien können eine MS imitieren.

### **1.1.7 Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose**

Da die MS zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht heilbar ist, besteht das Ziel der Therapie vor allem in einer Erhaltung der Lebensqualität sowie Verlangsamung der Krankheitsprogression und Reduktion von Erkrankungsschüben sowie neuen entzündlichen Läsionen im ZNS. Dies wird neuerdings im Wesentlichen als „Freiheit von Krankheitsaktivität“ bezeichnet. Insgesamt haben sich in den letzten 15 Jahren die Therapiemöglichkeiten der schubförmigen MS stetig verbessert. Mittlerweile steht eine große Bandbreite an Medikamenten für die schubförmige MS zur Verfügung.

In Deutschland kann auf die aktuellen Therapieempfehlungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, MS Leitlinien) und des Kompetenznetzwerkes Multiple Sklerose zur Behandlung der MS verwiesen werden (MS Leitlinien 2014).

Generell muss man unterscheiden zwischen drei verschiedenen Ansatzpunkten in der Behandlung der MS: 1. Die Behandlung des akuten Schubes, 2. die immunmodulierende oder -supprimierende Langzeittherapie sowie 3. die symptomatische Therapie von spezifischen Beschwerden.

Die verlaufsmodifizierenden Therapien sind je nach Verlaufsform der MS unterschiedlich.

#### **1.1.7.1 Therapie des akuten Schubs**

Während des akuten Schubs ist die Therapieoption der ersten Wahl eine hochdosierte intravenöse Verabreichung von 1000mg Methylprednisolon täglich über 3-5 Tage.

Sollten sich zwei Wochen nach Beendigung der Therapie die Symptome immer noch nicht genügend gebessert haben, so besteht nach den aktuellen Empfehlungen die

Möglichkeit einer Therapieeskalation mit einer Dosierung von bis zu 2000 mg Methylprednisolon über fünf Tage (MS Leitlinien 2014; Oliveri et al. 1998).

Sollten auch diese Maßnahmen nicht helfen, so kann man die Plasmapherese in spezialisierten Zentren in Betracht ziehen (MS Leitlinien 2014), woraus je nach Publikation 42% bis hin zu 71% der Patienten einen Nutzen ziehen (Schilling et al. 2006; Weinshenker et al. 1999).

### **1.1.7.2 Verlaufsmodifizierende Therapie**

Für die RR-MS existieren die meisten Immuntherapien. Dagegen gibt es nur wenige Medikamente, welche für die verlaufsmodifizierende Therapie der SP-MS zugelassen sind und bisher kein einziges Medikament mit nachgewiesenem Nutzen bei der PP-MS.

Als Basistherapeutika für die RR-MS stehen zur Verfügung Interferon- $\beta$ -Präparate, Glatirameracetat, sowie seit kurzem die zwei neuen oralen Medikamente Teriflunomid (Zulassung 26.08.2013) und Dimethylfumarat (Zulassung 31.02.2014) (Europäische Kommission 2014c, 2014b). Zweite Wahl bei Kontraindikationen sind Azathioprin oder auch Immunglobuline, für letztere besteht jedoch noch keine offizielle Zulassung.

Sollten die Basistherapeutika nicht ausreichende Wirkung zeigen, so kommen die sogenannten „Eskalationstherapeutika“ zum Einsatz, Fingolimod, Natalizumab, sowie das neue Medikament Alemtuzumab (Zulassung 12.09.2013) (Europäische Kommission 2014a).

Für die SP-MS sind die Interferone (bei überlagerten Schüben) und das Chemotherapeutikum Mitoxantron zugelassen (MS Leitlinien 2014). Für die PP-MS gibt es wie bereits erwähnt bisher keine zugelassene Therapie. Zur Übersicht über das Stufentherapieschema der MS vergleiche Abbildung 5.

Indikation	CIS <sup>1</sup>		RRMS <sup>1</sup>			SPMS <sup>1</sup>	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		<b>1. Wahl</b> - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	<b>2. Wahl</b> - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>5</sup>	<b>3. Wahl</b> - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform <sup>2</sup>	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Teriflunomid (- Azathioprin) <sup>3</sup> (- IVIg) <sup>4</sup>			- Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>5</sup>	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>5</sup>
Schub-therapie	<b>2. Wahl</b> - Plasmaseparation						
	<b>1. Wahl</b> - Methylprednisolonpuls						

<sup>1</sup> Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

<sup>2</sup> Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt

<sup>3</sup> zugelassen wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

<sup>4</sup> Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

<sup>5</sup> zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Abbildung 5 Stufentherapieschema der MS

(MS Leitlinien 2014, S. 13)

## **1.2 Primär progrediente Multiple Sklerose**

### **1.2.1 Verlauf und Charakteristika der primär progredienten Multiplen Sklerose**

Die primär progrediente Multiple Sklerose (PP-MS) unterscheidet sich von der RR-MS nicht nur dahingehend, dass in der Regel die sonst so charakteristischen Schübe fehlen, sondern zusätzlich auch durch eine teilweise andere Epidemiologie, Pathologie sowie klinische Symptomatik.

Die meisten Patientenkollektive, aus welchen die epidemiologischen Daten stammen, sind aufgrund der geringen Prävalenz der PP-MS nicht sonderlich groß. Zudem wurde die Subgruppe PP-MS-Patienten in manchen Studien vermischt mit der Gruppe SP-MS Erkrankter.

Betrachtet man das durchschnittliche Diagnosealter der MS, so beträgt dieses für die RR-MS gemäß einer Erhebung von Confavreux aus 2006 29,4 Jahre, bei der PP-MS liegt dieses mit 40,6 Jahren mehr als 10 Jahre darüber. Damit ist das Erkrankungsalter der PP-MS genauso hoch wie das Alter der SP-MS-Patienten beim Eintritt in die sekundär progrediente Phase (Stevenson et al. 1999; Confavreux und Vukusic 2006). Auch der Verlauf der Erkrankung bei PP-MS scheint dem Verlauf der SP-MS zu gleichen (Kremenutzky et al. 2006) (Confavreux et al. 1980).

Nach einer Untersuchung von Weinshenker erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eine PP-MS zu erwerben mit dem Alter, so dass bei einer Erstdiagnose der MS bei unter 20-Jährigen die Inzidenz einer primär progredienten Verlaufsform nur bei 17,6% liegt, während diese ab dem 50. Lebensjahr 74,5% beträgt (Weinshenker et al. 1989).

Weiter scheint das Verhältnis von Männern zu Frauen bei der PP-MS deutlich ausgeglichener zu sein als dies bei den anderen Formen der MS zu beobachten ist. Liegt der Prozentsatz erkrankter Männer bei der SP-MS wie bereits erwähnt bei ungefähr 30%, so liegt dieser bei der PP-MS bei über 50% (Stevenson et al. 1999).

Beobachtet man den klinischen Verlauf der PP-MS, so finden sich hier neben dem Ausbleiben der Schübe weitere Besonderheiten.

So beginnt die RR-MS in einer Vielzahl der Fälle mit visuellen oder sensiblen Symptomen und betrifft des Öfteren auch mehrere Funktionssysteme. Demgegenüber findet sich laut Stevenson bei mehr als 80% aller PP-MS-Patienten eine spastische Paraparese als Erstsymptom und die Erkrankung bleibt oft über lange Zeit hinweg auf dieses eine Funktionssystem beschränkt (Stevenson et al. 1999).

In einer vergleichenden Studie zwischen SP-MS und PP-MS stellte sich heraus, dass bei der PP-MS sowohl weniger inflammatorische Zellen in den Läsionen als auch eine geringere Läsionslast im MRT zu finden sind als bei der SP-MS (Revesz et al. 1994). Es scheint, dass die progrediente Form eher durch einen globalen inflammatorischen Prozess mit diffusem Axonschaden in der gesund erscheinenden weißen Substanz („normal-appearing white matter“; NAWM) sowie durch kortikale Demyelinisierung charakterisiert ist. Getriggert ist dies wohl vor allem durch chronisch oxidativen Stress, mitochondrialen Schaden in den Axonen sowie Mikroglia-Aktivierung (Miller und Leary 2007; Kutzelnigg et al. 2005; Mahad et al. 2015).

Bezüglich der Bildgebung zeigte sich in einer Studie von Thompson, dass die Gruppe der PP-MS Patienten bedeutend weniger sowie kleinere Läsionen im MRT aufweist und dass kein Zusammenhang zwischen dem Grad klinischer Behinderung und der Läsionslast besteht (Thompson et al. 1990). Einer aktuelleren Studie aus dem Jahre 2004 zufolge scheinen jedoch trotzdem die Zunahme neuer T2-Läsionen wie auch die Vergrößerung des Ventrikelvolumens – als Marker für Atrophie - wertvolle Prädiktoren für die Progression der Erkrankung zu sein (Stevenson et al. 2004).

Mindestens genauso wichtig wie das cranielle MRT (cMRT) ist das spinale MRT bei der PP-MS, da es auch Bestandteil der Diagnosekriterien ist. Die Progression der Erkrankung gemessen am EDSS-Wert korreliert zudem mit den Befunden der spinalen Bildgebung (Losseff et al. 1996; Ingle 2003). Die Atrophie des Rückenmarks scheint bei der PP-MS deutlich ausgeprägter zu sein als dies bei der RR-MS der Fall ist (Bieniek et al. 2006).

Aufgrund der teilweise großen Unterschiede zwischen der PP-MS und der RR-MS wurde diskutiert, ob man es nicht mit zwei verschiedenen Krankheitsbildern und nicht nur zwei unterschiedlichen Entitäten der gleichen Krankheit zu tun hat.

Der gegenwärtige Forschungsstand spricht aber eher dafür, dass nur verschiedene Ausprägungen einer Erkrankung vorliegen. Hinweisend darauf sind, dass ein kleinerer Teil der PP-MS-Betroffenen im Laufe der Erkrankung auch überlagerte Schübe aufweist,

dass in Familien und sogar bei monozygoten Zwillingen mit mehreren MS-Erkrankten sowohl die PP-MS als auch die RR-MS zu beobachten ist und auch ein ab Beginn der progredienten Phase ähnlicher Verlauf der PP-MS und der SP-MS (Antel et al. 2012).

## **1.2.2 Therapie der primär progredienten Multiplen Sklerose**

Trotz der Vielzahl an Medikamenten, welche zur Therapie der RR-MS zur Verfügung stehen, sowie intensiver Forschungsarbeit, wurde bisher noch keine Therapie gefunden, welche signifikant den Verlauf der PP-MS - gemessen am Behinderungsgrad - langfristig bessern konnte (Kantarci 2013).

### **1.2.2.1 Internationale Medikamentenstudien**

Im Jahr 2007 fand eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 943 PP-MS Patienten statt, von welchen 627 Glatirameracetat und 316 Placebo erhielten. Da bis auf eine kleine Verzögerung im frühen Krankheitsverlauf der männlichen Patienten kein signifikanter Therapieeffekt festgestellt werden konnte, wurde die Studie frühzeitig wieder gestoppt (Wolinsky et al. 2007).

Eine kleinere placebokontrollierte Studie mit 50 Patienten, welche wöchentlich Interferon beta-1a in einer Dosierung von entweder 30ug oder 60ug intramuskulös verabreicht bekamen, zeigte keinen Benefit dieser Behandlung. Patienten, welche die höhere Dosis (60ug) erhielten, zeigten sogar eine Vergrößerung der Ventrikel im MRT sowie grippeähnliche Symptomatik als Nebenwirkung (Leary et al. 2003; Leary und Thompson 2003).

In einer 73 Patienten umfassenden Studie von Montalban et al. aus dem Jahr 2009 wurde der Effekt von Interferon beta-1b untersucht: Zwar konnte kein signifikanter Unterschied in der EDSS-Progression festgestellt werden, jedoch zeigte die Therapie einen positiven Einfluss auf die Erkrankungsaktivität im MRT und wurde insgesamt gut vertragen (Montalban et al. 2009).

Auch eine weitere Studie, welche den Effekt von Rituximab - einem monoklonalen B-Zell Antikörper - bei 439 Patienten placebokontrolliert untersuchte, kam zu dem

Ergebnis, dass dieses Medikament keinen Einfluss auf die klinische Progression hat (Hawker et al. 2009).

Erst kürzlich wurden die Phase-III Ergebnisse einer 970 Patienten umfassenden, weltweiten Placebo-kontrollierten Studie zu Fingolimod bei PP-MS bekannt gegeben („INFORMS-Studie“). Leider zeigte sich ein negatives Ergebnis bezüglich des primären Outcomes der Behinderungsprogression unter 0,5mg Fingolimod täglich über 3 Jahre hinweg (Novartis 2014).

Ein interessante Beobachtung ist jedoch, dass bei den meisten Studien eine langsamere Zunahme der T2-gewichteten Läsionen im Gehirn beobachtet wurde (Kantarci 2013).

### **1.2.2.2 Mitoxantron**

Mitoxantron ist ein in den 1970er Jahren entdecktes und schon seit 1985 in Deutschland zugelassenes Zytostatikum (Deutscher Ärzte-Verlag 1985), welches bis zur Zulassung für die Behandlung der MS hauptsächlich für die Therapie verschiedener maligner Erkrankungen wie Mamma-, Prostatakarzinom sowie NHL und akuter Leukämien eingesetzt wurde (Karow und Lang-Roth 2012, S. 899).

Chemisch gesehen ist Mitoxantron ein trizyklisches Anthracendionderivat (Freissmuth et al. 2012, S. 745–746). Es besitzt eine hohe Plasmaeiweißbindung und Gewebeverteilung, eine Plasmahalbwertszeit von über 50 Stunden (Canal et al. 1993) und wird primär über die Leber verstoffwechselt, in kleineren Teilen jedoch auch über die Niere ausgeschieden (Stüve et al. 2004; Savaraj et al. 1982).

Mitoxantron führt über Interkalation der DNA sowie Inhibition der Topoisomerase II sowohl zu Querverbindungen wie auch Einfach- und Doppel-Strangbrüchen der DNA (Alberts et al. 1985; Crespi et al. 1986; Smith 1983). Hierdurch kommt es zu einer Proliferationsstörung und Apoptose bis hin zur Lyse verschiedener Immunzellen, allen voran Makrophagen, B- und T-Lymphozyten (Chan et al. 2005).

Wie die meisten Zytostatika hat auch Mitoxantron ein weitreichendes Nebenwirkungsprofil: Neben den meist reversiblen typisch zytostatischen Nebenwirkungen wie Alopezie, gastrointestinalen Beschwerden und Amenorrhoe besitzt Mitoxantron auch weitere irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen.

Die bedeutendste und therapielimitierende Nebenwirkung ist wohl die Kardiotoxizität, Patienten mit einer beeinträchtigten linksventrikulären Ejektionsfraktion sollten daher keine Therapie mit Mitoxantron erhalten bzw. diese nicht fortsetzen (Ghalie et al. 2002a). Eine weitere gefährliche jedoch seltene Nebenwirkung ist die „Therapie-assoziierte akute Leukämie“ (Ghalie et al. 2002b).

Auch wenn es bereits in den 1990er Jahren mehrere kleine Studien gab, welche auf den Nutzen der Mitoxantrontherapie bei MS hindeuteten (Kieseier et al. 2003), so legte erst die sogenannte MIMS Studie (Hartung et al. 2002) den Grundstein für die im Jahr 2003 erfolgte Therapiezulassung von Mitoxantron bei RR-MS sowie SP-MS in Deutschland (Arznei-Telegramm 2003). Die doppel-blinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie untersuchte den Effekt von Mitoxantron in einer Dosierung von entweder 5mg/m<sup>2</sup> oder 12mg/m<sup>2</sup> an einer Kohorte von 188 Patienten, von welchen die Hälfte unter einer schubförmigen und die andere Hälfte unter einer sekundär progredienten MS litten. Eine signifikante Reduktion von Schubfrequenz, Behinderungsprogression wie auch Läsionslast im MRT ließ sich belegen, wodurch erwiesen war, dass Mitoxantron eine potente Alternative für die Behandlung von therapierefraktären MS-Verläufen war.

Zu diesem Zwecke wird das Medikament laut Leitlinie in einer Dosierung von 12mg/m<sup>2</sup> alle 3 Monate intravenös verabreicht „bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von maximal 140 mg/m<sup>2</sup> [...] unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und gleichzeitiger Überwachung der Herzfunktion“ (DMSG 2006).

Zur Therapie der PP-MS gibt es bisher nur zwei nicht-Placebo-kontrollierte Beobachtungsstudien, welche den Effekt von Mitoxantron näher untersuchte. Die Daten einer deutschen Studie von 2005 weisen darauf hin, dass auch die Gruppe der PP-MS-Erkrankten von dieser Behandlung profitieren könnte. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs von nur 20 Patienten ließen sich jedoch keine statistisch signifikanten Effekte auf die Behinderungsprogression zeigen (Zingler et al. 2005).

In der anderen, sehr aktuellen Studie aus dem Jahr 2015 zeigte die Kontrollgruppe, welche vorrangig mit Glukokortikoiden behandelt wurde, sogar ein besseres Outcome, gemessen am MSSS, als die Verumgruppe, welche 12mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron alle 3 Monate erhielt (Grey Née Cotte, Steffi et al. 2015).

### **1.2.2.3 Wiederholte Glukokortikoidtherapie**

In mehreren Untersuchungen und kleinen Beobachtungsstudien ließen sich positive Effekte einer wiederholten Glukokortikoidtherapie auf den Erkrankungsverlauf der MS nachweisen (Cazzato et al., 1995; Zivadinov et al., 2001). So zeigte sich in der Studie von Zivadinov (Zivadinov et al. 2001), dass die wiederholte Gabe von Cortison den Verlauf einer schubförmigen MS günstig beeinflusst. Dabei wurde eine Kohorte von 88 RR-MS-Patienten betrachtet, von welchen die Kontrollgruppe das Medikament nur beim akuten Schub erhielt, während die Therapiegruppe 3 Jahre lang alle 4 Monate und danach 2 Jahre lang alle 6 Monate 1g Cortison über 5 Tage erhielt.

Zwar zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Läsionen in den T2-gewichteten Aufnahmen oder in der Schubrate, allerdings konnte man eine signifikant langsamere Zunahme der T1-Läsionen sowie auch der Behinderungsprogression gemessen am EDSS-Wert bei den Patienten die regelmäßig mit Steroiden behandelt wurden, feststellen.

Aufgrund fehlender Therapieoptionen wird in der klinischen Praxis inzwischen die wiederholte - sogenannte pulsatile - Glukokortikoidtherapie mit Gabe von z.B. Methylprednisolon intravenös 1g über 3 Tage alle 3 Monate bei Patienten mit PP-MS in Einzelfällen als individueller Therapieversuch eingesetzt, wenn keine Kontraindikationen bestehen.

In einer Fallstudie von Araújo mit 11 PP-MS Patienten profitierten diese von einer anfänglich drei- bzw. zweimal und später noch einmal wöchentlichen Gabe von 30mg/kg Methylprednisolon (Araújo, Edmar A S de und Freitas, Marcos R Gomes de 2008).

Zudem werden bei Patienten mit PP-MS und eingeschränkter Gehfähigkeit und/oder ausgeprägter Spastik in den Beinen Steroide in Form von Triamcinolonacetonid intrathekal eingesetzt, was einer aktuellen Beobachtung zufolge den EDSS-Wert sowie die Gehfähigkeit verbesserte. Hierbei waren allerdings nur 6 Patienten mit PP-MS eingeschlossen (Müller et al. 2014).

## 2 Fragestellung

Die PP-MS stellt eine besondere Unterform der MS mit bislang fehlenden Therapieoptionen für eine verlaufsmodifizierende Therapie dar. Es gibt bislang nur wenig Daten zu den klinischen Charakteristika und zum Langzeitverlauf, sowie der Therapie der PP-MS in Deutschland.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden anhand retrospektiv erhobener Daten folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie viele Patienten mit PP-MS stellten sich am Institut für Neuroimmunologie Großhadern in den Jahren 1999-2013 vor?
2. Erfassung klinischer Charakteristika der Patienten mit gesicherter PP-MS und Vergleich mit den bisher veröffentlichten Daten aus der Literatur.
3. Wie ist der Erkrankungsverlauf bezüglich der Behinderungsprogression?
4. Welche individuellen Therapieversuche wurden bei den Patienten unternommen?
5. Wie war der Erkrankungsverlauf mit und ohne Therapie?
6. Lassen sich Prognosefaktoren identifizieren, welche die Krankheitsprogression beeinflussen?

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Patienten**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst alle Patienten mit Verdacht auf PP-MS, welche sich in der MS-Ambulanz des Klinikums Großhadern im Zeitraum von 1999 bis einschließlich Anfang 2013 vorstellten.

Alle Arztbriefe wurden in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt und zunächst auf die Diagnosekriterien für eine PP-MS überprüft. Es wurden nur Patienten mit gesicherter PPMS in die weitere Auswertung eingeschlossen. Von diesen Patienten wurden die klinischen Charakteristika und der Erkrankungsverlauf aus den Arztbriefen einschließlich der Befunde der MRT-Untersuchungen, der elektrophysiologischen Untersuchungen und der Laborbefunde detailliert erfasst und ausgewertet.

### **3.2 Klinische Parameter**

Aus den Arztbriefen wurden verschiedene sowohl numerische wie auch nicht numerische Parameter erhoben.

Soweit erfassbar wurden das Geschlecht, das Erkrankungsalter, die Familienanamnese, die Erstsymptome, die vorhandenen Krankheitssymptome, der Behinderungsgrad mittels EDSS, die Krankheitsdauer bis zur Rollstuhlpflichtigkeit und MRT-, VEP- sowie SEP-Befunde ermittelt.

Laborbefunde (ANA und TPO-Titer) und anamnestische Angaben aus der medizinischen Anamnese, die auf das Vorliegen weiterer Autoimmunerkrankungen hinwiesen, sowie der Liquorbefund hinsichtlich oligoklonaler Banden wurden ebenfalls evaluiert.

Außerdem wurden die jeweilige Therapie sowie der Erkrankungsverlauf unter Therapie aus den Arztbriefen ermittelt.

Um die Progression der Erkrankung einstufen zu können, wurde der sogenannte Progressionsindex (PI) nach Cendrowski benutzt, welcher eine Division des EDSS-Wertes durch die Dauer der Erkrankung in Jahren darstellt (Cendrowski 1986).

Eine weitere Methode, um die Progression der MS festzustellen, ist der „Multiple Sclerosis Severity Score“, kurz MSSS (Roxburgh, R H S R et al. 2005). Auch dieser Wert ergibt sich, wie der Progressionsindex, aus dem Verhältnis des erhobenen EDSS-Wertes zur Krankheitsdauer, allerdings liegt hier kein linearer Verlauf, sondern ein komplexer Algorithmus zugrunde, aus welchem sich ein Wert zwischen 0 und 10 ergibt, bei welchem 5 die durchschnittliche Krankheitsprogression darstellt. (Siehe auch Anhang 2 – MSSS Tabelle).

### **3.3 Statistik**

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die erhobenen Daten aus den anonymisierten Arztbriefen in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel 2013 eingetragen. Mittels Excel konnte die deskriptive Beschreibung und Auswertung der Daten erfolgen. Die Ergebnisse wurden entweder als Mittelwert und Standardabweichung ( $\pm$ ) vom Mittelwert oder in prozentuaem Anteil der Gesamtmenge angegeben.

Für die explorative Statistik wurden alle Daten in das Statistikprogramm „SPSS 21“ (IBM) importiert und bearbeitet. Als statistisches Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

Alle Daten wurden mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests („K-S-Test“) auf Normalverteilung überprüft. Ein p-Wert kleiner als 0,05 schließt eine Normalverteilung aus.

Bei unverbundenen nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt, bei unverbundenen normalverteilten Daten der t-Test.

Zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen dem Verlauf und verschiedenen klinischen Faktoren wurde eine lineare Regression durchgeführt. Der R-Quadrat-Wert, also jener Wert, welcher aussagt, zu wieviel Prozent die Varianz der abhängigen

Variablen durch das Modell erklärt werden kann, reicht von 0 bis 1 und zeigt einen stärkeren Zusammenhang, je höher der Wert ist.

## 4 Ergebnisse

Nach Überprüfung von ursprünglich 597 Arztbriefen konnten 160 Patienten identifiziert werden, die sich in den Jahren 1999 bis 2013 am Institut für klinische Neuroimmunologie vorstellten und welche die Diagnosekriterien für eine PP-MS erfüllten.

### 4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den 160 Patienten befanden sich 81 Frauen und 79 Männer, was einem Frauenanteil von 50,6 Prozent entspricht.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 51,3 Jahre und reichte von 29 bis 78 Jahren. Das durchschnittliche Alter lag bei den Männern bei 50,0 Jahren, bei den Frauen bei 52,6 Jahren.

Die Spannweite des Erkrankungsalters bei Beginn der Erkrankung (Erstmanifestationsalter) reichte von 21 bis 69 Jahren. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten betrug  $42,53 \pm 10,37$  Jahre.

Der Unterschied zwischen dem Erstmanifestationsalter der Frauen und dem der Männer war mit nur 3 Jahren eher gering. So lag das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer bei  $41,0 \pm 10,63$  Jahren, jenes der Frauen bei  $44,1 \pm 9,92$  Jahren.

Bei nur 3 Patienten (1,86%) lag das Erkrankungsalter unter 30 Jahren.

*Tabelle 1 Alters und Geschlechtsverteilung*

	Anzahl	Prozent	Erstmanifestationsalter
Männer	81	50,6	41,0
Frauen	79	49,4	44,1
Gesamt	160	100	42,53

## 4.2 Erkrankungsdauer und Behinderungsgrad (EDSS)

Die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Vorstellung betrug 1 Jahr im kürzesten und 31 Jahre im längsten Falle, wobei der Mittelwert bei 9,12 Jahren lag ( $\pm 5,72$ ).

Der durchschnittliche EDSS-Wert lag bei 4,75 ( $\pm 1,54$ ; Minimum 1,5; Maximum 8,5). Der Mittelwert bei den Männern lag bei 4,78 ( $\pm 1,40$ ) bei den Frauen bei 4,73 ( $\pm 1,67$ ).

Zwischen der Erkrankungsdauer und dem EDSS zeigte sich anhand des Spearman-Korrelationskoeffizienten eine Korrelation ( $p=0,00$ ; Korrelationskoeffizient 0,351), d.h. je länger die Erkrankung dauerte umso höher war der Grad der neurologischen Behinderung.

Eine graphische Darstellung des EDSS in Bezug zur Erkrankungsdauer zeigt Abbildung 6:

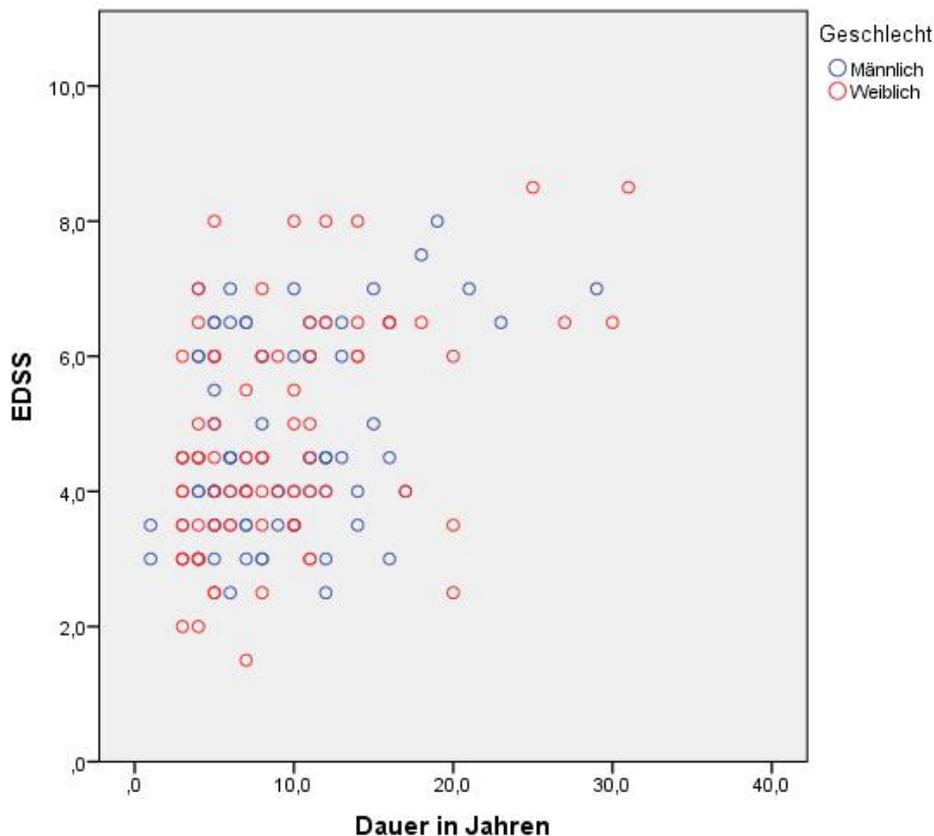


Abbildung 6 Punktwolke EDSS zu Erkrankungsdauer

54 Patienten (33,75%) hatten zum Zeitpunkt der Vorstellung einen EDSS Wert von 6.0 und höher (Rollstuhlpflichtigkeit). Bei 31 Patienten konnte anhand der Arztbriefe die genaue Zeitspanne bis zu diesem Grenzwert ermittelt werden. Diese betrug 2 Jahre im kürzesten und 20 Jahre im längsten Falle. Im Durchschnitt dauerte es in dieser Stichprobe von der Erstmanifestation der Erkrankung bis zur Angewiesenheit auf einen Rollstuhl 8,48 Jahre ( $\pm 4,50$ ).

Bei 6 von 66 Patienten (9,1%), welche eine Erkrankungsdauer von mehr als 10 Jahren hatten, lag der EDSS-Wert noch bei 3 oder geringer.

Umgekehrt gab es aber auch einige Patienten ( $n=15$ ), die innerhalb der ersten 5 Jahre bereits einen EDSS von 6.0 und mehr aufwiesen.

Bei allen 160 Patienten wurden zur Darstellung der Erkrankungsprogression zudem die Parameter Progressionsindex (EDSS/Zeit) sowie MSSS berechnet (siehe Abbildung oben).

In den folgenden Boxplots werden „milde Ausreißer“, welche in einem Abstand zwischen 1,5 und 3 Interquartilabständen liegen, als Kreise und „extreme Ausreißer“ mit Abstand von mehr als 3 Interquartilabständen als Sterne gekennzeichnet.

Der Progressionsindex der Gesamtkohorte betrug im kleinsten Falle 0,125, im größten Falle 3,500. Der Mittelwert lag bei 0,704 ( $\pm 0,474$ ). Der Mittelwert der Männer betrug 0,708 ( $\pm 0,536$ ), jener der Frauen 0,701 ( $\pm 0,406$ ).

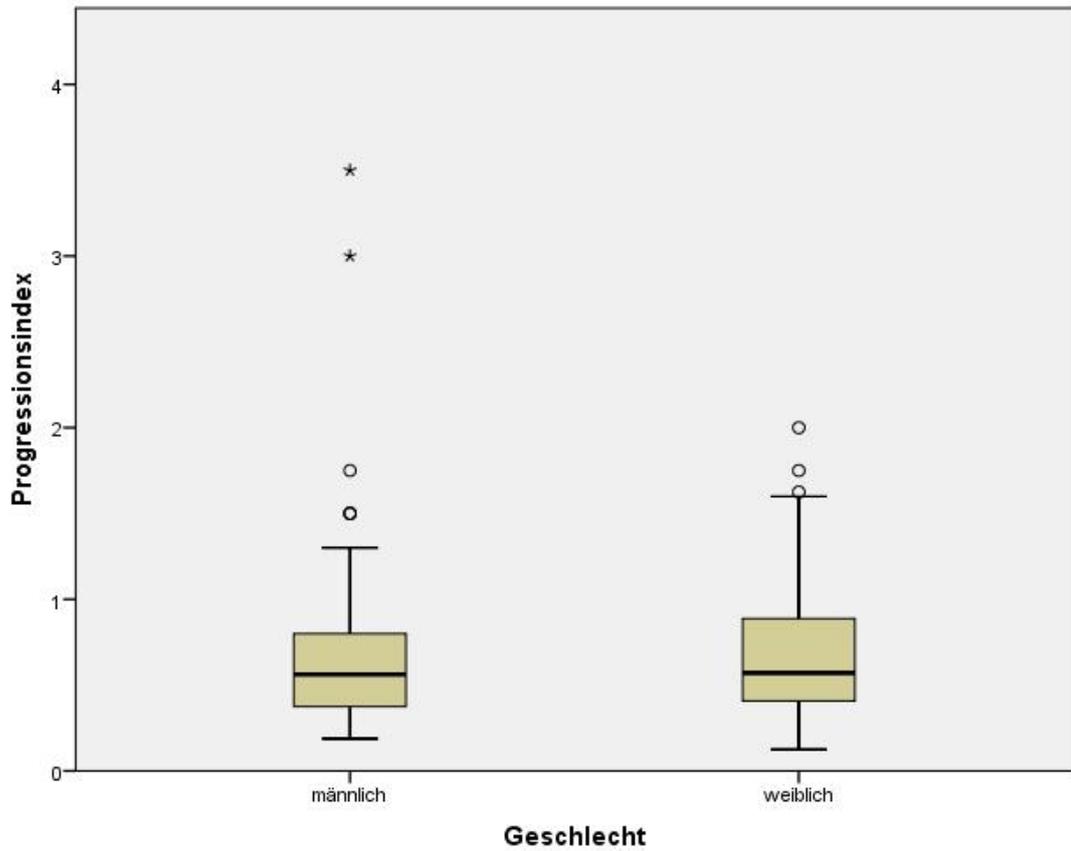


Abbildung 7 Progressionsindex und Geschlecht

Der MSSS-Wert erstreckte sich von 1,20 bis 9,86, der Mittelwert lag hier bei 6,65 ( $\pm 1,83$ ) (Median=6,81). Bei den Männern betrug der Mittelwert 6,67 ( $\pm 1,74$ ), bei den Frauen 6,62 ( $\pm 1,93$ ).

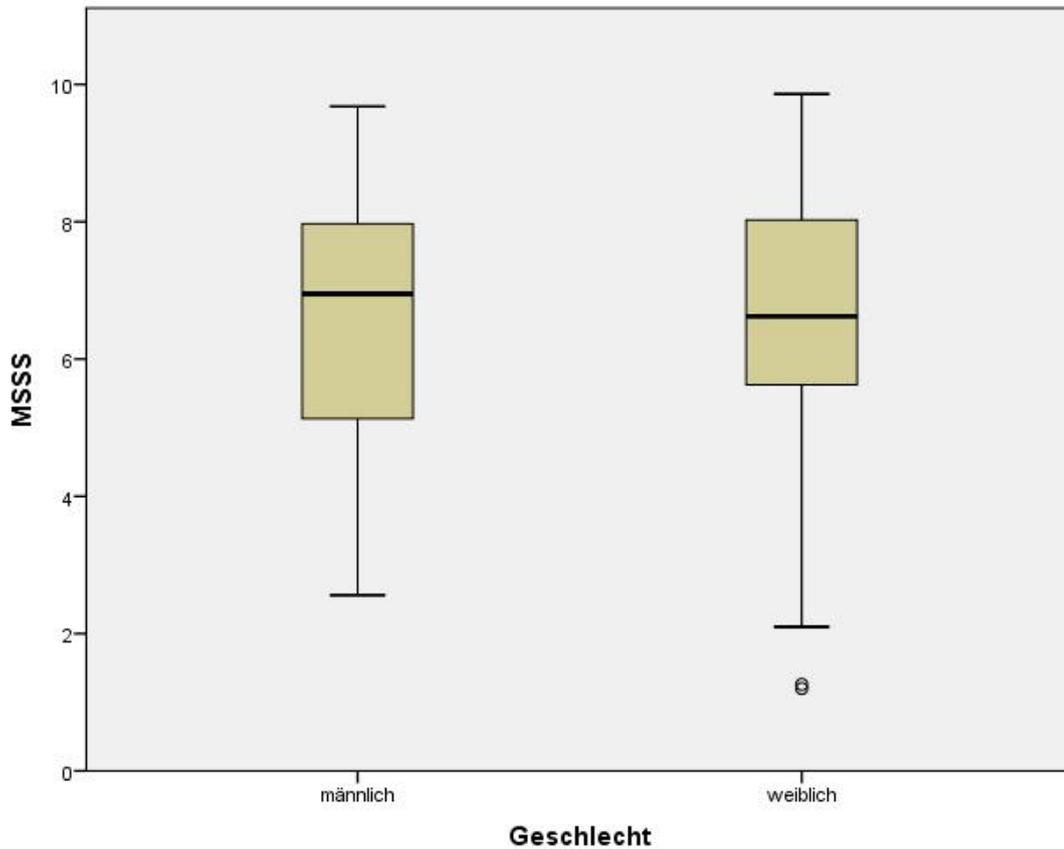


Abbildung 8 MSSS und Geschlecht

Tabelle 2 - Durchschnittlicher EDSS, PI und MSSS

	EDSS	PI	MSSS
Männer	4,78	0,708	6,67
Frauen	4,73	0,701	6,62
Gesamt	4,75	0,704	6,65

Außerdem wurde die Verteilung des MSSS-Wertes angelehnt an Kister aufgeteilt in 6 verschiedene Grade (Grad 1 MSSS Wert  $\leq 1,67$ ; Grad 2,  $1,67 < \text{MSSS} \leq 3,33$ ; Grad 3,  $3,33 < \text{MSSS} \leq 5,00$ ; Grad 4,  $5,00 < \text{MSSS} \leq 6,67$ ; Grad 5,  $6,67 < \text{MSSS} \leq 8,33$ ; Grad 6  $\text{MSSS} > 8,33$ ) (Kister et al. 2010)

Das Ergebnis ist in Abbildung 9 zu sehen:

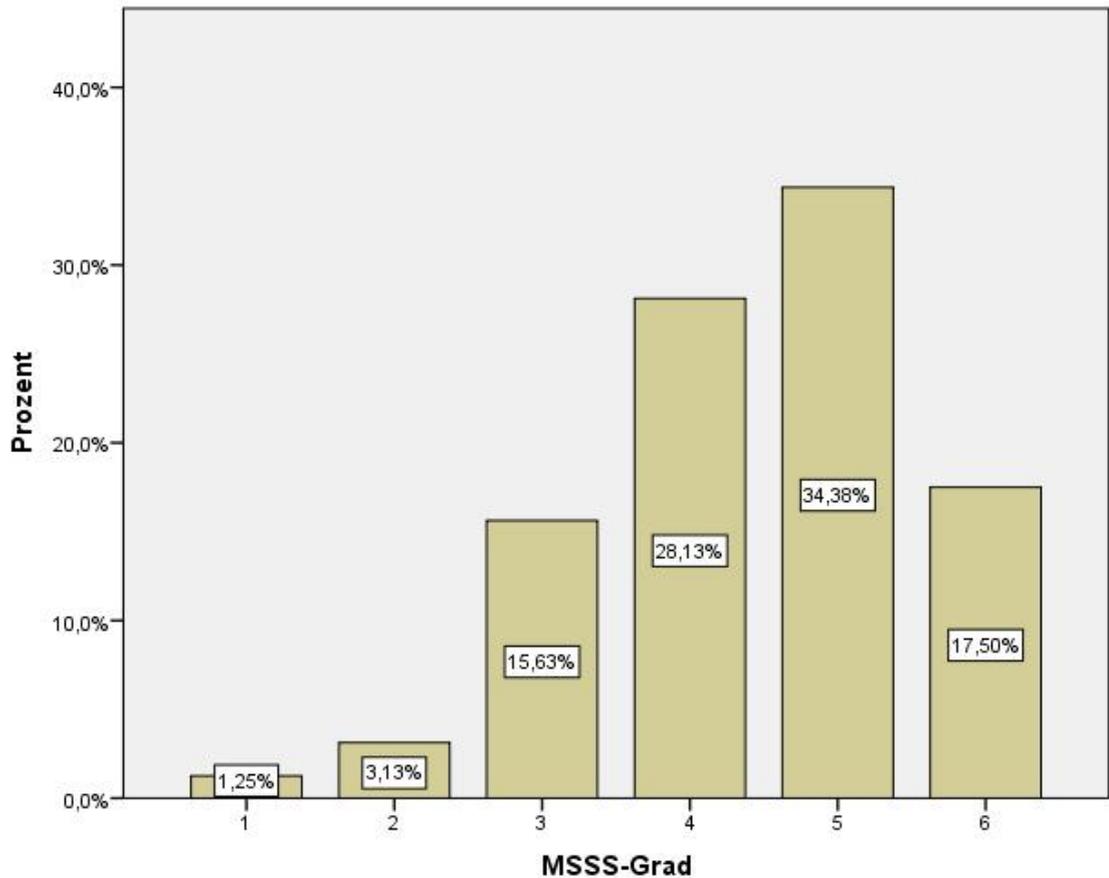


Abbildung 9 MSSS-Grade

### 4.3 Familienanamnese

Bei 115 Patienten konnte anhand der Arztbriefe eine eindeutige Familienanamnese ermittelt werden. Hier zeigte sich, dass bei 24 Patienten mindestens ein näheres Familienmitglied ebenso an MS erkrankt war (20,08%).

Auch wenn man davon ausgeht, dass in allen Arztbriefen, in welchen keine Familienanamnese beschrieben war, kein weiterer Erkrankungsfall in der Familie vorlag, so sind dies noch 24 von 160 Patienten, entsprechend 15%.

## **4.4 Andere Autoimmunerkrankungen**

In den Arztbriefen wurde bei 12 Patienten (7,5%) neben der MS noch mindestens eine weitere Autoimmunerkrankung angegeben.

Diese waren wie folgt: 2x Morbus Crohn, 3 Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, 5 autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, 1x Diabetes mellitus Typ I und eine Autoimmun-Hepatitis.

Bei 113 Patienten waren auch die ANA-Titer bestimmt worden, wobei sich bei 61 (54,0%) Patienten erhöhte Titer zeigten. Hiervon wiesen 31 (27,4%) Patienten sogar entsprechende Titer von 1:240 oder höher auf.

Bei 69 Patienten wurde bezüglich einer Autoimmunthyreoiditis auch der TPO-Titer bestimmt, wobei sich bei 11 (15,9%) Patienten ein erhöhter Wert zeigte.

## **4.5 Liquorparameter**

Hinsichtlich des Nachweises von oligoklonalen Banden im Liquor ließen sich bei 144 Patienten entsprechende Untersuchungsergebnisse in den Arztbriefen finden. So konnten bei 133 Patienten im Liquor positive OKBs entdeckt werden, dies entspricht einem Prozentsatz von 92,4%.

## **4.6 MRT-Parameter**

Bei insgesamt 140 Patienten lagen Daten mit Befunden zur Kernspintomographie des Schädels und/oder des Rückenmarks vor.

Bei 3 Patienten wurde das MRT als unauffällig beschrieben. Bei allen anderen Patienten zeigten sich MS typische Veränderungen im cerebralen oder spinalen MRT (97,86%).

15 Patienten (10,7%) zeigten zu wenigstens einem Zeitpunkt kontrastmittelaufnehmende Läsionen im Gehirn.

Bei 119 Patienten (85,0%) fanden sich Läsionen im Gehirn, welche kein Kontrastmittel aufnahmen, wobei 23 Patienten zusätzlich noch spinale Läsionen aufwiesen. Bei diesen Patienten zeigte sich ein überdurchschnittlich hoher EDSS-Wert von 5,11, ein PI von 0,81 und ein MSSS von 7,22.

Außerdem fanden sich 3 Patienten (2,14%), mit Auffälligkeiten nur im spinalen MRT ohne weitere Auffälligkeiten im zerebralen MRT.

## **4.7 Evozierte Potentiale**

Im Rahmen der elektrophysiologischen Zusatzdiagnostik wurden VEPs (n=97) sowie SEPs (n=74) abgeleitet. Bei den VEPs konnten bei 86 von 97 Patienten (88,66%) Latenzzeitverzögerungen (P100) festgestellt werden, bei den SEPs bei 67 von 74 Patienten (89,19%).

## **4.8 Erstsymptome**

Zur Klassifikation der Erstsymptome wurden diese wie schon in der Einleitung erläutert modifiziert nach Kurtzke in 7 Funktionssysteme eingeteilt (Kurtzke 1983).

Bei 151 Patienten konnte die Erstsymptomatik aus den Arztbriefen ermittelt werden. Dabei zeigten 123 (81,5%) Patienten eine monosymptomatische Krankheitserstmanifestation. Bei 28 (18,5%) Patienten waren zu Erkrankungsbeginn bereits mehrere Funktionsbereiche betroffen.

Von der Patientengruppe, welche initial nur ein Erstsymptom zeigte, präsentierten sich 3 Patienten (2,44%) im Anfangsstadium der Erkrankung mit visuellen Funktionsstörungen. Bei einem mit 5 Patienten (4,07%) ebenfalls nur geringen Teil der Kohorte ergaben sich bei Erkrankungsbeginn Ausfälle der Hirnstammfunktionen wie Doppelbilder, Drehschwindel oder Trigeminalneuralgien.

Der größte Anteil der Betroffenen, nämlich 54 Patienten (dies entspricht 43,90%), stellte sich initial mit Störungen der Pyramidenbahnfunktionen vor.

Bei 37 Patienten (30,08%) begann die Erkrankung mit zerebellären Funktionsstörungen, bei 18 Patienten (14,63%) machte sich die Erkrankung durch sensible Funktionsausfälle bemerkbar, bei 2 Patienten (1,63%) mit Blasen- oder Mastdarmstörungen und bei 4 Patienten (3,25%) mit Veränderungen der zerebralen Funktion (Kognition).

Bei den restlichen 28 Patienten (18,54%) manifestierte sich die MS zu Beginn nicht nur in einem, sondern in mehreren Funktionssystemen gleichzeitig. Auch in dieser Gruppe war die Pyramidenbahn am häufigsten mitbetroffen (19 von 28 Patienten).

Grafisch lässt sich dies in Abbildung 7 darstellen:

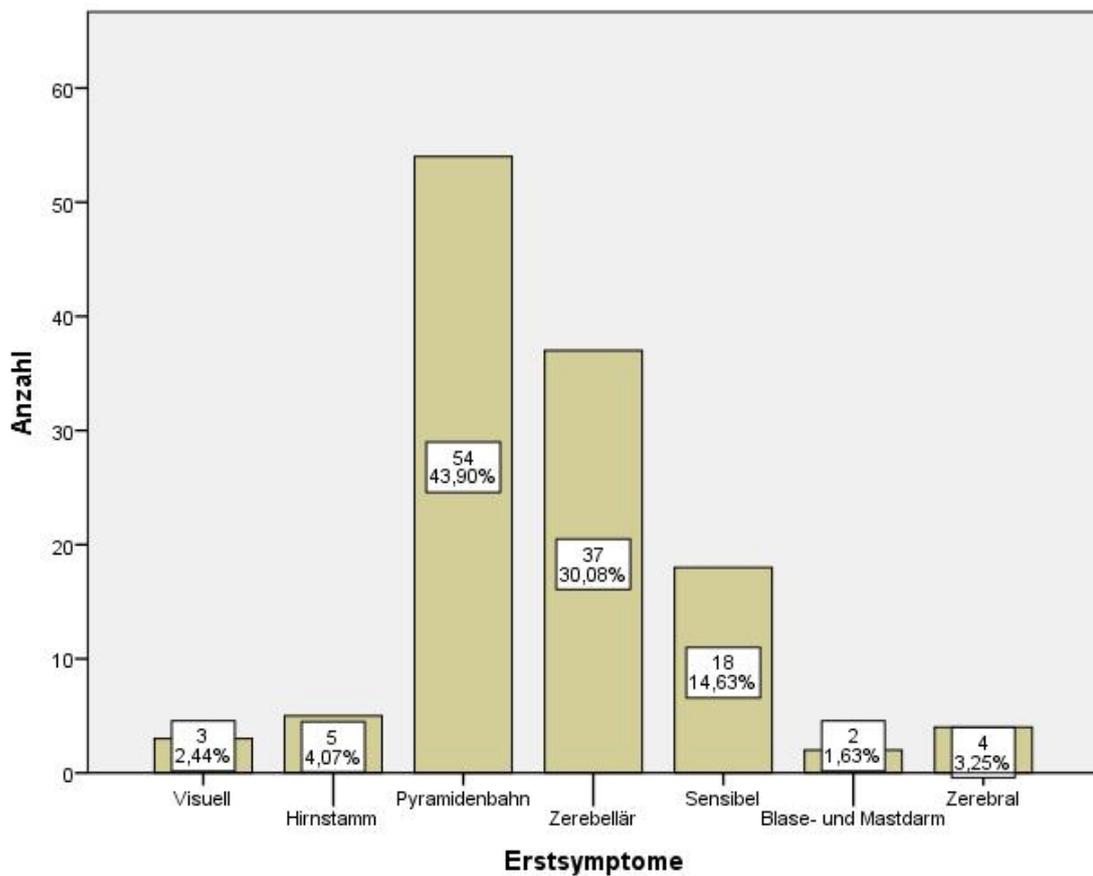


Abbildung 10 Erstsymptome zu Erkrankungsbeginn bei Patienten mit Monosymptomatik

## 4.9 Risiko- und Verlaufsfaktoren

Um festzustellen, ob es bestimmte Faktoren gibt, welche Rückschlüsse auf den Verlauf der PP-MS erlauben, wurden die Parameter Geschlecht, Erkrankungsalter, Familienanamnese, Art und Anzahl der Erstsymptome sowie sonstige Autoimmunerkrankungen in Bezug auf die Progression, gemessen sowohl anhand des PI als auch des MSSS-Wert, analysiert. Hierfür wurde eine lineare Regression mit jedem einzelnen der Faktoren durchgeführt.

Keiner der überprüften Parameter zeigte einen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf gemessen am PI oder MSSS.

Der p-Wert, welcher die Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung angibt, war bei keinem Faktor geringer als 0,357 und auch der R-Quadrat-Wert lag bei keinem der geprüften Faktoren über 0,006.

## 4.10 Therapie

Von den insgesamt 160 Patienten erhielten nur 68 Patienten, also ein Anteil von 42,5%, eine längerfristige Behandlung, während bei weiteren 51 Patienten (31,9%) jeweils nur einmalig ein kurzfristiger Therapieversuch, wie z.B. ein Zyklus einer Cortison-Stoßtherapie versucht, jedoch aufgrund schlechten Ansprechens oder von Nebenwirkungen nicht wiederholt wurde. Die restlichen 41 Patienten (25,6%) erhielten bis auf symptomatische Therapien zu keinem Zeitpunkt eine weitere Form der Verlaufsmodifizierenden Behandlung.

Von den Patienten, bei welchen eine längerfristige Therapie eingeleitet wurde, erfolgten bei 34 Personen (21,3%) über einen längeren Zeitraum hinweg wiederholte Cortison-Stoßtherapien, 14 Patienten (8,8%) erhielten eine Mitoxantrontherapie und 13 Patienten (8,1%) eine kombinierte Mitoxantron-Methylprednisolon-Therapie.

Lediglich bei 7 Patienten wurde ein gänzlich anderer Therapieversuch unternommen: 2 Patienten erhielten Azathioprin, 3 weitere Patienten Interferon, ein Patient wurde mit Immunglobulinen behandelt und ein weiterer nahm an einer Medikamenten-Studie teil.

Übersicht hierüber gibt Abbildung 8:

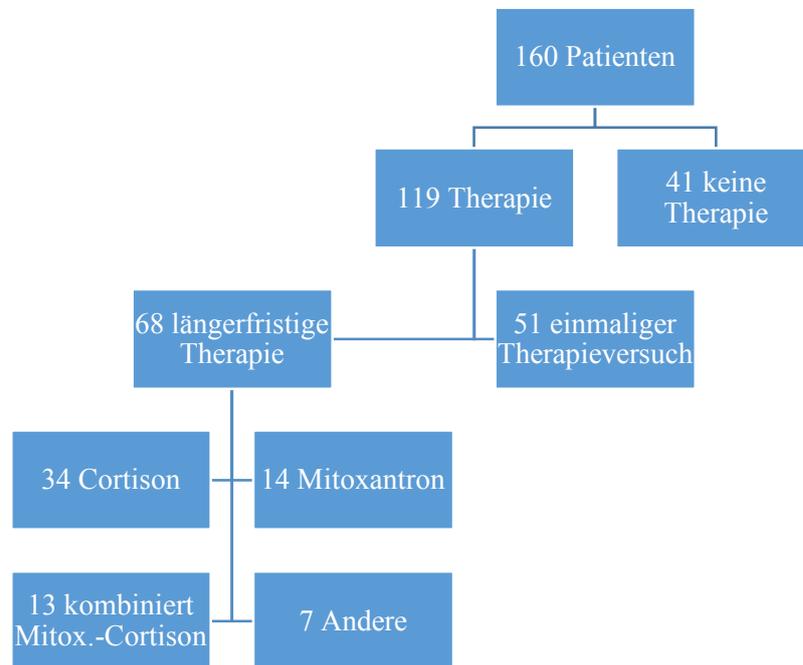


Abbildung 11 Therapie

In einigen der Arztbriefe wurde das subjektive Ansprechen der Therapie vermerkt. Unter einem einmaligen Cortisonstoß verspürten 22 von 55 Patienten (40%) eine Besserung, unter der langfristigen Cortisontherapie wurde bei 26 von 47 Patienten (55%) subjektiv eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs angegeben, unter der Mitoxantrontherapie waren dies 14 von 25 Patienten (56%).

#### 4.11 Krankheitsverlauf mit und ohne Therapie

Zur Beurteilung des Therapieerfolges von Mitoxantron und/oder Cortison wie auch der Auswirkungen auf den Erkrankungsverlauf wurden die Patienten in 4 Gruppen aufgeteilt und anhand ihres Progressionsindex, ihres MSSS und ihres EDSS verglichen. Dabei musste die Therapiedauer > 12 Monate betragen:

1. Patienten ohne längerfristige MS-Therapie (n=92; Mittelwert EDSS= 4,47±1,48)

2. Behandlung nur mit Cortison (n=34; Mittelwert EDSS= 4,66±1,46)
3. Behandlung nur mit Mitoxantron (n=14; Mittelwert EDSS= 5,79±1,25)
4. Behandlung mit kombinierter Cortison-Mitoxantron-Therapie (n=13; Mittelwert EDSS= 5,85±1,65)

Vergleicht man den Mittelwert der Progressionsindices, so ergibt sich hierbei in Gruppe 1 ein Wert von „0,68±0,46“ in Gruppe 2 ein Wert von „0,77±0,61“ in Gruppe 3 ein Wert von „0,80±0,36“ und in Gruppe 4 ein Wert von „0,63±0,24“.

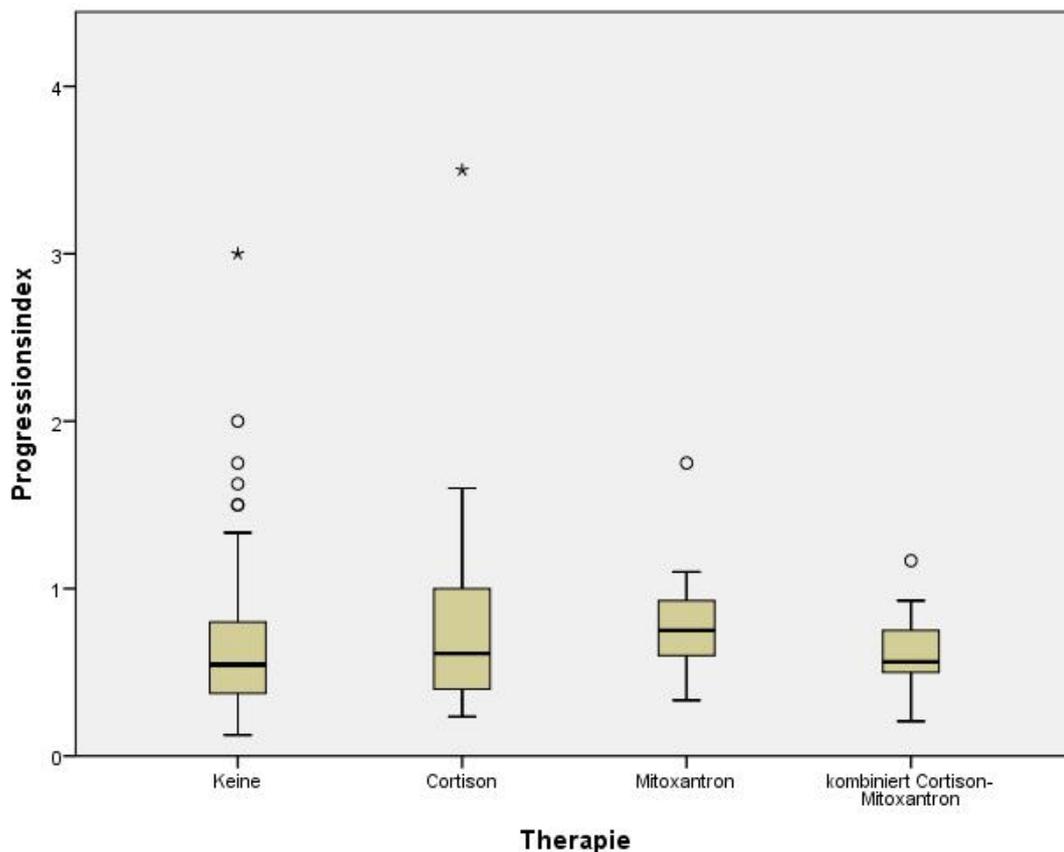


Abbildung 12 Progressionsindex und Therapie

Zur Erhöhung der statistischen Power wurden alle 3 Gruppen, welche eine Therapie erhielten, zusammengefasst (n=61) und mit der Nichttherapiegruppe (n=92) verglichen. Der Mittelwert des EDSS-Wertes lag in der Nichttherapiegruppe bei 4,47±1,48, während er in der Therapiegruppe bei 5,2±1,54 lag.

Zunächst wurden mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests der EDSS-Wert, Progressionsindex sowie der MSSS auf Normalverteilung überprüft. Die asymptotische Signifikanz lag bei EDSS sowie PI bei 0,00, was eine Normalverteilung ausschließt. Beim MSSS hingegen lag mit einem p-Wert von 0,416 eine Normalverteilung vor.

Bei einer unverbundenen nicht-normalverteilte Stichprobe wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

Der EDSS-Wert zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der behandelten und der nicht behandelten Patientenkohorte (mittlerer Rang Nichttherapiegruppe=68,76, Therapiegruppe=89,43,  $p=0,04$ ; Mittelwert  $4,47\pm 1,48$  gegenüber  $5,2\pm 1,54$ ). Jene Patienten, welche therapiert wurden, hatten also einen signifikant höheren Behinderungsgrad.

Bezüglich des Progressionsindex zeigte sich bei einem p-Wert von 0,191 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mittlerer Rang Nichttherapiegruppe=73,19, Therapiegruppe=82,75; Mittelwert Nichttherapie-Gruppe  $0,68\pm 0,46$ ; Mittelwert der Therapiegruppe  $0,75\pm 0,50$ ).

Betrachtet man hingegen den MSSS-Wert, so zeigt sich hier im t-Test für unverbundene normalverteilte Daten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der behandelten und der nicht behandelten Patientenkohorte besteht ( $p=0,004$ ). Dieser Unterschied fällt zugunsten der Nicht-Therapie-Gruppe aus (Mittelwert MSSS Nicht-Therapie-Gruppe= $6,32\pm 1,85$ ; Mittelwert Therapiegruppe= $7,17\pm 1,68$ ).

## **4.12 Verlauf unter Therapie**

Bei 34 Patienten konnten Verlaufsbeobachtungen durchgeführt werden, da hier mehrere Arztbriefe zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit mindestens einem Jahr Abstand vorlagen.

Hiervon wurden 18 Patienten weder zum Zeitpunkt 1 noch zum Zeitpunkt 2 therapiert („Gruppe 1“). Weitere 16 Patienten erhielten zum Zeitpunkt 1 keine Therapie, zum

Zeitpunkt 2 schon („Gruppe 2“). Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Zeitpunkt 1 und 2 betrug  $3,66 \pm 3,11$  Jahre.

Um den Effekt der Therapie auf die Progression der MS eruieren zu können, wurde bei den Gruppen die Differenz des Progressionsindex Zeitpunkt 1 versus Zeitpunkt 2 bestimmt und verglichen (siehe Abbildung 12).

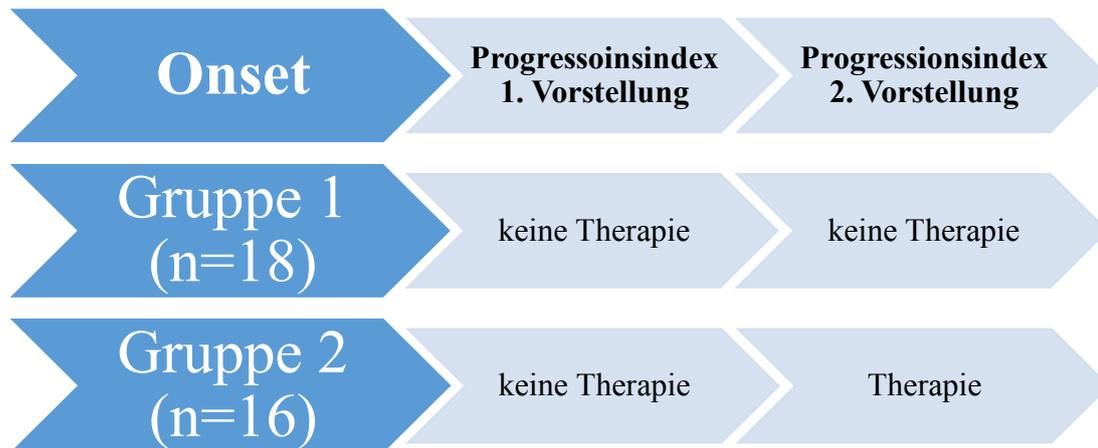


Abbildung 13 Follow-up-Therapiegruppen

Hätte die Therapie einen Nutzen, so sollte der Progressionsindex der Therapiegruppe bei der Erstvorstellung („PI1“) höher sein als nach erfolgter Therapie bei zweiter Vorstellung („PI2“), während sich der Progressionsindex bei der Nicht-Therapiegruppe aufgrund fehlender Intervention kaum ändern sollte.

Daher müsste die Differenz PI1 - PI2 bei der Therapiegruppe größer ausfallen als bei der Nicht-Therapie-Gruppe. Das bedeutet der Progressionsindex sollte sich unter Therapie stärker reduzieren als ohne Therapie.

Der EDSS bei der ersten Vorstellung lag in Gruppe 1 bei  $4,00 \pm 1,72$  und der PI bei  $0,94 \pm 1,01$ . In Gruppe 2 betrug der EDSS bei der ersten Vorstellung  $3,71 \pm 1,25$  und der PI  $1,25 \pm 0,98$ . In Gruppe 2 erhielten 2 Patienten Mitoxantron, 9 Patienten intermittierend Glukokortikoide und 5 Patienten beide Medikamente zusammen als Therapie im Verlauf. Die zu erhebenden Mittelwerte zeigten hier einen eindeutigen Trend: Die Differenz des Progressionsindex von Gruppe 1 lag bei nur  $0,24 (\pm 0,88)$ , während diese in Gruppe 2 bei  $0,66 (\pm 0,89)$  lag. Dies bedeutet, dass der Progressionsindex in der Gruppe, welche eine

Therapie erhielt, im Durchschnitt stärker gesunken ist als in der Gruppe ohne Behandlung.

Untersuchte man den Unterschied mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests genauer (auch hier lag keine Normalverteilung vor; K-S-Test:  $p=0,018$ ), so zeigte das Ergebnis hier allerdings keine ausreichende statistische Signifikanz mehr ( $p=0,202$ ; mittlerer Rang Gruppe 1 = 15,44; mittlerer Rang Gruppe 2 = 19,81).

## **5 Diskussion**

Die PP-MS ist eine Erkrankung, welche aufgrund ihrer geringen Prävalenz weniger erforscht und verstanden ist, als die schubförmige Verlaufsform der MS. Wenn man von einer Prävalenz der MS von 150/100 000 Einwohner ausgeht und davon ca. 10% - 15 % eine PP-MS haben, muss man in Deutschland von ca. 16.000 Patienten mit PP-MS ausgehen (<http://www.priproms.de/>).

Allerdings liegen nur spärlich epidemiologische Daten in Deutschland zur PP-MS vor. Bislang gibt es nach wie vor keine zugelassene Therapie für die PP-MS und aufgrund der geringeren Häufigkeit werden auch deutlich weniger Therapiestudien zur PP-MS im Vergleich zur RR-MS durchgeführt. Insgesamt handelt es sich daher eher um eine „vernachlässigte“ Gruppe an Patienten.

Das große Patientenaufkommen der Spezialambulanz für MS am Institut für klinische Neuroimmunologie der LMU München erlaubte die Erfassung und Auswertung einer umfangreichen Kohorte von Betroffenen dieses Krankheitsbildes.

Die klinischen Charakteristika der insgesamt 160 eingeschlossenen Patienten bilden die Datenbasis dieser Arbeit.

### **5.1 Klinische Parameter und MRT**

Die Auswertung der klinischen Daten konnte in vielen Bereichen eine Übereinstimmung mit den bisher veröffentlichten Daten aus anderen Untersuchungen und Studienpopulationen bestätigen.

Das Geschlechterverhältnis von 50,6% sowie auch das durchschnittliche Erkrankungsalter mit 42,5 Jahren entsprach nahezu genau dem bisher in der Fachliteratur angegebenen Wert 40,6 Jahren (Confavreux und Vukusic 2006).

Ebers zufolge ist der Erkrankungsgipfel bei Frauen im Schnitt 10 Jahre später als bei Männern (Ebers 2004). Dies bestätigte sich nicht in der untersuchten Kohorte, das Erkrankungsalter von Frauen und Männern unterscheidet sich hier nur um 3 Jahre, was sich auch mit den Erkenntnissen von Cottrell deckt (Cottrell et al. 1999). Dennoch

bestätigte sich insgesamt der in der Literatur beschriebene deutlich spätere Erkrankungsbeginn der PP-MS im Vergleich zur RR-MS in der hier untersuchten Kohorte. So gab es nur 3 Patienten (1,86%), die im Alter < 30 Jahre erkrankten, im Vergleich zu 158 Patienten, welche mit > 30 Jahren an der PP-MS erkrankten.

Die schon in der Fachliteratur beschriebene hohe familiäre Rekurrenz von 15-20% konnte auch in der hier untersuchten Kohorte mit PP-MS nachgewiesen werden (Ebers 2004). Dieser Prozentsatz entspricht auch in etwa jenem der RR-MS (Compston und Coles 2008).

Bei 92,4% der Fälle fanden sich im Liquor oligoklonale Banden. Dies entspricht dem in der Literatur beschriebenen Prozentsatz bei PPMS Patienten. Die evozierten Potentiale ergaben bei 89% Latenzzeitverzögerungen. Dies zeigt, dass sowohl die Liquoruntersuchung als auch die Durchführung evozierter Potentiale nach wie vor in der Differentialdiagnose der PP-MS einen hohen Stellenwert haben, auch wenn sie in den neuen Diagnosekriterien nach McDonald et al. nur noch eine untergeordnete Rolle spielen (Polman et al. 2011).

Das häufigste Erstsymptom war in der untersuchten Kohorte eine Störung der Pyramidenbahnfunktionen mit 44%. Hierunter fällt auch die spastische Paraparese, welche nach Stevenson mit sogar 83% das häufigste Erstsymptom der PP-MS ist (Stevenson et al. 1999). Obwohl auch in der untersuchten Patientenkohorte eine Störung der Pyramidenbahnfunktionen das meistbeobachtete Erstsymptom war, kam es doch nur knapp halb so oft vor wie in der Literatur beschrieben. Ein Grund hierfür könnten die retrospektive Erhebung der klinischen Daten aus Arztbriefen mit nicht-standardisierten Untersuchungsbögen sowie untersucherabhängige Schwankungen sein, wodurch eventuell nicht immer das korrekte Erstsymptom exakt dokumentiert wurde.

Ferner konnte gezeigt werden, dass die „Neuritis nervi optici“, welche zu visuellen Funktionsstörungen führt, mit nur 2,4% zu den seltensten Erstsymptomen bei der untersuchten Kohorte gehört, wohingegen diese bei der schubförmigen MS nach Parästhesien das häufigste Erstsymptom darstellt (Weinshenker et al. 1989).

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Erstmanifestation der PP-MS unterschiedlich zur RR-MS ist und die Diagnosestellung einer PP-MS erschweren kann bzw. wichtige Differentialdiagnosen, wie z.B. die hereditäre spastische Spinalparalyse oder Leukodystrophien, abgegrenzt werden müssen (Herwerth et al. 2015).

Obwohl im cMRT bei einer PP-MS kleinere und weniger Herde gefunden werden als bei der RR-MS (Thompson et al. 1990), zeigten sich im cMRT bei 98% aller Patienten der Studienkohorte MS-typische Befunde. Somit stellt das MRT nicht nur beim schubförmigen Verlauf (Harting et al. 2003) sondern auch beim primär progredienten Verlauf eine wichtige Untersuchungsmethode dar.

Nur bei 15 (10%) der Patienten waren in den MRT Befunden auch Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen beschrieben. Dies spiegelt sich auch in der Literatur wider, da üblicherweise bei der PP-MS weniger Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen zu sehen sind als bei der schubförmigen Verlaufsform (Thompson et al. 1991). Allerdings ist das Ausmaß der Anzahl KM-aufnehmender Läsionen auch abhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung: In der Frühphase der PP-MS finden sich häufiger, bei bis zu 40% der Patienten, KM-aufnehmende Läsion im cMRT (Khaleeli et al. 2010). Bei den hier evaluierten MRT-Befunden lässt sich anhand der vorhandenen retrospektiven Daten aus den Arztbriefen nicht genau nachvollziehen, nach wie vielen Jahren Krankheitsdauer sich die Krankheitsaktivität bei den 10 % der Patienten in der hier untersuchten Kohorte darstellt. Auch ist die Anzahl der Patienten zu gering um hier weitere Rückschlüsse zum Beispiel auf ein Therapieansprechen zu ziehen.

Vor allem das spinale MRT hat für die Diagnose wie auch für die Prognose der PP-MS einen hohen Stellenwert, da der EDSS-Wert sehr stark mit Auffälligkeiten in der spinalen Bildgebung korreliert (Losseff et al. 1996; Ingle 2003) und spinale MRT-Befunde bei der PP-MS häufiger zu finden sind als bei der RR- MS (Bieniek et al. 2006).

Die Daten zu spinalen MRT Befunden in der hier untersuchten Kohorte waren jedoch leider nur in begrenztem Umfang vorhanden. Es fanden sich aber bei 23 von 140 Patienten (22,9%) auch spinale Läsionen, von welchen drei Patienten sogar ausschließlich spinale Läsionen zeigten. Der mittlere EDSS-Wert der Patienten mit zusätzlichen spinalen Läsionen lag bei 5,11 und war damit leicht überdurchschnittlich. Dies könnte darauf hindeuten, dass spinale Läsionen ein Risiko für eine Behinderungsprogression darstellen. Detaillierte Auswertungen wie z.B. Korrelation der spinalen Läsionen zum EDSS oder auch Läsionsausdehnung und Atrophie im Rückenmark waren anhand der vorliegenden Daten und retrospektiven Erhebung nicht möglich, könnten aber in größeren prospektiven Studien Aufschluss geben über die Bedeutung der spinalen Läsionen beziehungsweise des spinalen MRT bei der PP-MS. In aktuell laufenden Studien zur PP-MS wird

heutzutage in der Regel zumindest ein standardisiertes MRT der HWS durchgeführt, um das Ausmaß der Atrophie zu messen und gegebenenfalls Korrelationen zum Erkrankungsverlauf zu erfassen.

## **5.2 Erkrankungsverlauf und Verlaufsfaktoren**

Im Mittel zeigten die hier erfassten Patienten einen EDSS von 4.75, was bedeutet, dass die Patienten bei einer mittleren Krankungsdauer von 9 Jahren in der Regel eine Beeinträchtigung der Gehfähigkeit aufwiesen.

Betrachtet man den MSSS-Wert, so liegt der Median bei 6,81, was verglichen mit der weißamerikanischen Kohorte von Kister, welche größtenteils RR-MS Patienten beinhaltet, deutlich höher ist (Median 4,8). Auch bei der Einteilung des MSSS in 6 verschiedene Grade fällt auf, dass Grad 5 mit 34,4% am häufigsten vertreten ist, während sich in der schon erwähnten Vergleichskohorte die Verteilung auf die 6 Grade sehr homogen darstellt (am seltensten Grad 6 mit 14,6%; am häufigsten Grad 2 mit 18,9%) (Kister et al. 2010).

In einer Arbeit von Koch und Kollegen an 552 PP-MS Patienten lag die mittlere Zeitdauer bis zum Erreichen eines EDSS-Wertes von 6.0 bei 14 Jahren (Koch et al. 2009). Bei den 31 Patienten, bei denen anhand der Arztbriefe die Zeitdauer bis zum Erreichen eines EDSS von 6.0 in der hier untersuchten Kohorte ermittelt werden konnte, zeigte sich mit einer durchschnittlichen Dauer von nur 8,5 Jahren ein deutlich schnelleres Voranschreiten der Erkrankung. Eine ähnlich schnelle Behinderungsprogression zeigte sich auch in zwei weiteren untersuchten Kohorten, eine aus Frankreich (282 Patienten) und eine aus England (219 Patienten) mit 7.1 bzw. 8 Jahren. Die Unterschiede in den verschiedenen Kohorten könnten an unterschiedlich vielen Studienausscheidern liegen, beispielsweise weil Patienten mit einem gutem Erkrankungsverlauf nicht mehr so häufig bei den Studienleitern vorstellig wurden (Stellmann et al. 2014). Bei den hier untersuchten Patienten könnte es sein, dass eine Selektion von Patienten mit „ungünstigem“ Verlauf vorliegt und sich mehr MS Patienten mit rasch fortschreitender Krankheitsprogression in der Spezialambulanz am Institut für klinische Neuroimmunologie vorgestellt haben als Patienten mit einem „guten“ Verlauf. Einschränkend muss zudem erwähnt werden, dass

nur bei einem Teil von 31 Patienten (19,4%) die Daten zur Zeitdauer bis zum Erreichen eines EDSS von 6.0 erhoben werden konnten und es sich um retrospektiv erhobene Daten handelt. Gegen eine ausgeprägte Selektion spricht, dass in der hier untersuchten Kohorte bei 9% der Patienten eine „benigne MS“ vorlag, was bedeutet, dass nach 10 Jahren Erkrankungsaktivität der EDSS-Wert bei 3 oder darunter lag. Dies deckt sich mit Daten aus der Studie von Koch et al., bei der auch 9% der PP-MS-Patienten einen sogenannten „gutartigen“ Verlauf hatten. Das verdeutlicht, dass auch PP-MS Patienten unterschiedliche Verläufe aufweisen können und dass bei ungefähr jedem zehnten Patienten ein eher milder Verlauf vorliegt (Koch et al. 2009).

Es konnten keine Faktoren identifiziert werden, die prognostische Aussagen über den Verlauf der PP-MS erlauben. Weder Erstmanifestationsalter, Familienanamnese, Geschlecht noch Art oder Anzahl der Erstsymptome zeigten in der Regressionsanalyse statistische Unterschiede in Bezug auf den PI und den MSSS-Wert. Ebers kam zu ähnlichen Ergebnissen: Die einzigen Einflussfaktoren, welche Rückschlüsse auf den Verlauf der Erkrankung zuließen, waren die Zeitspanne bis zum Erreichen eines EDSS-Wertes von 3 sowie 3 oder mehr betroffene Funktionssysteme, während Erstmanifestationsalter und Geschlecht auch hier keinen Einfluss hatten (Ebers 2004). In einer aktuellen Untersuchung von Stellmann und Kollegen anhand einer systematischen Literatursuche und 597 gepoolten Patienten aus insgesamt 8 Studien bestätigte sich erneut, dass weder Alter bei Erkrankungsbeginn, Geschlecht, Erstsymptom noch frühe EDSS Veränderungen eine Prognose des Krankheitsverlaufs erlauben (Stellmann et al. 2014).

Laut anderweitiger Veröffentlichungen sind jedoch hohes Erkrankungsalter und Erstsymptome im Bereich der Pyramidenbahnfunktionen mit einer schnelleren Krankheitsprogression verbunden (Koch et al. 2014; Sola et al. 2011). Außerdem zeigen laut Rovaris MRT-Pathologien in der grauen Substanz einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Rovaris et al. 2006).

Insgesamt lassen diese Daten vermuten, dass die Progression der PP-MS kontinuierlicher und unabhängiger von äußeren Faktoren verläuft als die Progression der RR-MS. Bei der RR-MS ist die Studienlage umfangreicher, und mehrere Studien deuten darauf hin, dass junges Erkrankungsalter, weibliches Geschlecht und Optikusneuritis oder sensorische Störungen als Erstsymptome auf einen guten Verlauf hindeuten, während

Pyramidenbahnfunktionsstörungen sowie hohe Schubrate auf einen schlechteren Verlauf hindeuten. Als wichtigster und ungünstigster Prognoseparameter hat sich in einer Arbeit jedoch eine frühe Sphinktersymptomatik herausgestellt (Langer-Gould et al. 2006).

### **5.3 Therapie**

Nur weniger als die Hälfte der hier untersuchten Patienten erhielten eine längerfristige Behandlung. Dies spiegelt die aktuelle Behandlungssituation der PP-MS wieder, für die es bislang keine zugelassene Therapie gibt bzw. für nicht zugelassene Therapien nur wenig Daten zur Verfügung stehen.

In den bislang durchgeführten Therapiestudien mit Medikamenten, die zum Teil für die RR-MS bereits zugelassen sind und überwiegend anti-inflammatorisch wirksam sind, fanden sich bislang keine Hinweise, dass Sie den Erkrankungsverlauf der PP-MS positiv beeinflussen können. So zeigte sich in den Therapiestudien mit Interferonen (Leary und Thompson 2003; Montalban et al. 2009) und auch Glatirameracetat (Wolinsky et al. 2007) abgesehen von einer langsameren Zunahme der MRT-Läsionen keine signifikante Verlangsamung bezüglich der Zunahme des EDSS im Vergleich zur Placebobehandlung.

Eine Studie mit dem monoklonalen B-Zell Antikörper Rituximab hatte zwar insgesamt bei 439 PPMS Patienten keinen Einfluss auf die klinische Progression zeigen können, fand aber in einer Subgruppe von jüngeren Patienten, die noch Krankheitsaktivität aufwiesen im MRT positive Effekte, sodass dieser Therapieansatz in nachfolgenden Studien mit B-Zell depletierenden Antikörpern weiter verfolgt wird (Hawker et al. 2009).

Leider konnten in einer jüngsten, 970 Patienten umfassenden Studie zur PP-MS mit dem Sphingosin-Rezeptormodulator Fingolimod auch keine positiven Ergebnisse auf den Krankheitsverlauf der PP-MS gezeigt werden (DMSG Bundesverband; Novartis 2014).

Diese negativen Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass sich die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bei der PP-MS anders als bei der RR-MS darstellen. Ein weiteres Problem der bislang negativen Studien zur Therapie der PP-MS stellen die Auswahl der richtigen „Outcome“ Parameter bzw. der Mangel an validen Biomarkern dar. Möglicherweise ist der EDSS, der üblicherweise neben der Schubrate in

Therapiestudien zur RR-MS als Outcome-Parameter herangezogen wird, zur Evaluierung der PP-MS nicht geeignet. Insbesondere ab einem EDSS von 6.0, wenn die Patienten rollstuhlpflichtig sind, wird mit dem EDSS die weitere Progredienz nicht ausreichend abgebildet, weil z.B. die Funktion der oberen Extremitäten (Handfunktion) nicht ausreichend berücksichtigt wird. Zudem werden die kognitiven Funktionen bislang nicht adäquat untersucht, obwohl es gerade bei der PP-MS häufig zu einer Verschlechterung kognitiver Leistungsfähigkeit kommt. Neben den klinischen Parametern haben das MRT und hier insbesondere die Quantifizierung der Hirnatrophie bzw. Rückenmarksatrophie bei Studien zur PP-MS eine wichtige Bedeutung.

Eine Darstellung aller bisher durchgeführten Medikamentenstudien zu den progredienten Formen der MS lässt sich im Anhang 3 finden (Ontaneda et al. 2015).

Aufgrund der mangelnden Therapieoptionen erhalten Patienten mit PP-MS im klinischen Alltag häufig keine Behandlung. Alternativ wird bei einem Teil der Patienten eine intermittierende Glukokortikoidtherapie oder aber bei ausgeprägter Progression eine Therapie mit Mitoxantron im Rahmen eines individuellen Heilversuches angewandt.

Diese Situation spiegelt sich auch in der hier untersuchten Kohorte wieder, in welcher 68 von 160 Patienten (42,5%) eine längerfristige Therapie erhielten, hiervon 34 (21,3%) eine intermittierende Glukokortikoidtherapie, 14 (8,8%) Mitoxantron und 13 (8,1%) eine kombinierte Glukokortikoid-Mitoxantron-Therapie.

Von den behandelten Patienten berichteten subjektiv knapp mehr als 50% der Patienten über ein Ansprechen der Therapie.

Der Vergleich aller behandelten Patienten mit allen nicht behandelten Patienten ergab keinen signifikanten Unterschied im Progressionsindex, allerdings lag der Mittelwert der Progressionsindices bei der Therapiegruppe höher.

Es ist anzunehmen, dass hauptsächlich jene Patienten mit einem besonders progredienten Krankheitsverlauf eine Therapie im Sinne eines „individuellen Heilversuches“ erhielten und somit der Progressionsindex in der Therapiegruppe höher lag. Es muss also von einem Selektionsbias bei der Entscheidung für eine Therapie ausgegangen werden. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass die Patienten, die Mitoxantron erhalten haben, im Mittel den höchsten Progressionsindex aufwiesen. In der Regel entscheidet

man sich aufgrund des Nebenwirkungsprofils für eine Mitoxantrontherapie nur bei PP-MS Patienten mit rascher Progredienz.

Bei einem Teil der Patienten lagen Daten vor Therapiebeginn wie auch im Laufe der Therapie vor, so dass hier Aussagen über die Wirksamkeit der Therapie erfolgen konnten. Bei wirksamer Therapie sollte bei dieser Gruppe ein stärkerer Rückgang des Progressionsindex zu erwarten sein als bei Patienten, welche zu keinem Zeitpunkt eine Therapie erhielten.

Zwar war der Rückgang des Progressionsindex der Therapiegruppe im Mittel höher als jener der Nichttherapiegruppe (-0,66 zu -0,24), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Dies lag auch an der geringen Anzahl von 34 Patienten, von welchen Verlaufsdaten vorlagen, welche für den Langzeitvergleich mit/ohne Therapie evaluiert werden konnten. Dennoch könnten diese Daten darauf hinweisen, dass die Progression bei einem Teil der Patienten tatsächlich verlangsamt werden kann und lässt Grund zur Hoffnung auf weitere Therapiestudien mit großen Patientenkohorten.

Ein wichtiger Einflussfaktor, welcher eine wichtige Rolle bei den Ergebnissen spielt, ist die Erhebung des EDSS. Der EDSS ist zwar ein standardisierter und in allen MS Studien etablierter Parameter zur Erhebung des Behinderungsgrades und bewertet ab einem EDSS von 4 und höher sehr stark die Gehstrecke. Zudem unterliegt er Untersucher-abhängigen Schwankungen was Hobart et al. in einer Studie zeigen konnte (Hobart et al. 2000).

Insgesamt werden hier die Nachteile dieser retrospektiv erhobenen Daten sichtbar.

Zusammenfassend verdeutlicht diese Untersuchung, wie schwierig es ist, Patienten mit PP-MS zu behandeln und dass die Notwendigkeit für weitere Placebo-kontrollierte Studien mit neuen Therapieansätzen besteht.

Gerade in Anbetracht der möglichen schweren Nebenwirkungen einer „Chemotherapie“ mit Mitoxantron und/oder einer wiederholten Cortisontherapie und der begrenzten positiven Therapieeffekte dieser beiden Therapien sollte ein Therapieversuch bei Betroffenen immer im Einzelfall sorgfältig abgewogen und entschieden werden.

Ein Grund für das schlechte Ansprechen jeglicher Therapie könnte - wie bereits oben erwähnt - in der andersartigen Pathophysiologie der PP-MS liegen. Die gängigen und zugelassenen MS-Therapeutika scheinen gegen das lokale inflammatorische Geschehen und Entzündungszellen zu wirken. Da bei der primär progredienten Verlaufsform jedoch

ein globaler inflammatorischer Prozess mit diffusem Axonschaden (Kutzelnigg et al. 2005; Miller und Leary 2007) sowie ein nicht primär immunologisch getriggelter Untergang der Oligodendrozyten vorliegt (Histologischer Subtyp IV) (Lassmann et al. 2001; Kornek und Lassmann 2003), scheinen diese Therapien nicht ausreichend zu wirken.

Ein weiteres Problem scheint zu sein, dass das progressive Krankheitsgeschehen zumindest teilweise hinter der Blut-Hirn-Schranke stattfindet, womit es schwer zugänglich für die meisten Medikamente ist (Lassmann et al. 2012).

Vielversprechende Therapieansätze für die Zukunft stellen daher Medikamente dar, die auch eine neuroprotektive Wirkung haben, den Untergang der Nervenzellen verhindern können und die Blut-Hirn-Schranke passieren können.

Solange es jedoch noch keine wirksamen Therapieansätze für die PP-MS gibt, kommt der symptomatischen Therapie umso mehr Bedeutung zu. Dies beinhaltet neben physiotherapeutischen Ansätzen auch medikamentöse Therapiemaßnahmen, wie die Behandlung einer Spastik, von Blasenstörungen, neuropathischen Schmerzen oder psychischen Störungen und der Fatigue (Beer et al. 2012; Feinstein et al. 2015; Kesselring und Beer 2005; Henze 2004).

In einer deutschen Studie zeigte sich, dass diese Symptome bei MS Patienten oftmals nicht ausreichend behandelt werden. Während mehr als 70% der Patienten immuntherapeutisch behandelt werden, kamen symptomatische Therapieformen deutlich seltener zum Einsatz. So blieb die Fatigue, welche mit 64% eines der häufigsten Symptome darstellte, zu 79% unbehandelt (Stuke et al. 2009).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Art und Häufigkeit symptomatischer Therapiemaßnahmen nicht untersucht, da dies aus den vorhandenen Arztbriefen nicht ausreichend zu evaluieren war. Dennoch wäre es sicher auch wichtig und interessant, dies in einer Querschnittsuntersuchung insbesondere bei Patienten mit PP-MS zu ermitteln und auf die Notwendigkeit ausreichender symptomatischer Therapiemaßnahmen hinzuweisen, da hierdurch die Lebensqualität erheblich verbessert werden kann.

## 5.4 Ausblick

Ein besseres Verständnis bezüglich der pathophysiologischen Vorgänge bei der PP-MS im Vergleich zur RR-MS wird nötig sein um Medikamente zu entwickeln, welche auch bei dieser Verlaufsform eine Wirksamkeit zeigen. Da die bei RR-MS eingesetzten Medikamente bei der PP-MS bislang nur geringen bis gar keinen Nutzen gezeigt haben, kann man davon ausgehen, dass sich die pathologischen Vorgänge, welche zu einem Untergang der Neuronen führen, anders darstellen als bei der RR-MS.

Interessant in der näheren Zukunft werden die Ergebnisse einer derzeit anlaufenden Studie mit Laquinimod bei PP-MS sein. Dieses Medikament wurde bereits bei der RR-MS getestet und zeigte dort gute Effekte auf die Behinderungsprogression und insbesondere eine Verringerung der Hirnatrophie gemessen im MRT (ClinicalTrials.gov; Filippi et al. 2014).

Eine andere Studie läuft derzeit zu einem neueren Medikament namens Ocrelizumab, welches analog zu Rituximab zu einer Depletion der B-Zellen führt. Erste Auswertungen 2015 haben erstmals in einer großen Phase III Studie einen Effekt auf die Behinderungsprogression bei PP-MS gezeigt (Roche 2015). In einer früheren Studie bei PP-MS Patienten mit Rituximab hatte sich zwar gezeigt, dass, abgesehen von einer langsameren Zunahme der T2-Läsionen im MRT, keine signifikanten Effekte auf die Behinderungsprogression zu sehen waren, allerdings ergaben Subgruppenanalysen, dass ein Teil der PP-MS Patienten von einer B-Zell depletierenden Therapie profitiert haben (Hawker et al. 2009).

Aktuelle Forschungsarbeiten über die auch therapeutisch schwer zugängliche SP-MS zeigten zudem, dass Statine eine zusätzliche Behandlungsoption darstellen könnten. Unter 80mg Simvastatin täglich reduzierte sich die aufs Jahr umgerechnete Hirnatrophie um 43% und auch ein kleiner jedoch signifikanter Effekt auf den EDSS-Wert war zu beobachten (Chataway et al. 2014). Der Wirkmechanismus scheint darin zu liegen, dass Statine neben der Senkung des Cholesterinspiegels durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase auch die T-Zell-Aktivierung herunterregulieren, zu einem Shift von Th1- zu Th2 führen und die Leukozytenmigration ins Blut hemmen (Greenwood et al. 2006; Greenwood et al. 2003). Ob man sich diesen Effekt auch in der Behandlung der PP-MS zu Nutze machen kann, bleibt abzuwarten.

Daneben laufen noch eine Reihe weiterer Studien mit interessanten Substanzen sowohl zur SP-MS als auch PP-MS, ein detaillierter Überblick über alle geplanten und aktuell laufenden Studien ist in Anhang 4 zu finden (Ontaneda et al. 2015).

## 6 Zusammenfassung

Die primär progrediente Multiple Sklerose (PP-MS) stellt mit 10-15% der MS Patienten eine bedeutsame Subgruppe der Multiplen Sklerose dar, alleine in Deutschland muss man von ca. 16.000 Patienten mit PP-MS ausgehen.

Allerdings gibt es bislang nach wie vor keine zugelassene Therapie für die PP-MS und aufgrund der geringeren Häufigkeit werden auch deutlich weniger Therapiestudien zur PP-MS im Vergleich zur RR-MS durchgeführt. Insgesamt handelt es sich daher um eine eher „vernachlässigte“ Gruppe an Patienten.

Diese Arbeit untersuchte retrospektiv die klinischen Charakteristika (Geschlecht, Erkrankungsalter, Familienanamnese, Erstsymptome, Krankheitssymptome, Behinderungsgrad, Krankheitsdauer und MRT-, VEP- sowie SEP-Befunde), die Art der Therapie, den Erkrankungsverlauf mit und ohne Therapie, sowie mögliche Einflussfaktoren auf den Erkrankungsverlauf bei Patienten PP-MS, welche sich am Institut für klinische Neuroimmunologie vorstellten. Als wichtige Parameter zur Einschätzung der neurologischen Behinderung wurden der EDSS („Expanded Disability Status Scale“), der PI („Progressionsindex“ = EDSS/Erkrankungsdauer), wie auch der MSSS („Multiple Sclerosis Severity Score“) für jeden Patienten ermittelt.

Die klinischen Daten wurden in anonymisierter Form aus den Arztbriefen, die von den Patienten vorlagen, erhoben. Es wurden alle Patienten, welche die Diagnosekriterien einer PP-MS erfüllten und die sich zwischen dem Jahr 1999 und 2013 am Institut für klinische Neuroimmunologie in Großhadern vorstellten, in die Erhebung eingeschlossen. Insgesamt konnten 160 Patienten identifiziert und für die Auswertung aufgenommen werden.

Das Geschlechterverhältnis lag bei nahezu 1:1 (50,6% Frauen), und das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 42,5 Jahren (41 Jahre bei den Männern und 44 Jahre bei den Frauen). Hier zeigt sich klar der Unterschied zur schubförmigen MS (RR-MS), bei welcher laut Literatur der Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt. Bei 92,4% der Patienten konnten oligoklonale Banden im Liquor gefunden werden und bei 97,9% Auffälligkeiten im MRT, bei 10% fanden sich dabei Hinweise für Krankheitsaktivität im MRT in Form von Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen.

Diese Charakteristika und epidemiologischen Daten stimmen im Wesentlichen mit den bisher aus der Literatur bekannten Daten überein.

Einzig das Erstsymptom spastische Paraparese konnte zwar häufig (44%), jedoch nicht wie bisher angenommen in über 80% der Fälle beobachtet werden. Dies liegt möglicherweise an der retrospektiven Datenerhebung der klinischen Charakteristika aus Arztbriefen mit nicht-standardisierten Untersuchungsbögen sowie an untersucherabhängigen Schwankungen, wodurch eventuell nicht immer das korrekte Erstsymptom exakt dokumentiert wurde.

Den Krankheitsverlauf betrachtend zeigten die hier erfassten Patienten einen EDSS von 4,75 nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 9 Jahren. Der mittlere MSSS Wert lag bei 6,65, der PI-Wert bei 0,70. Die von Kister et al. in einer Publikation vorgeschlagene Einteilung des MSSS in 6 verschiedene Grade zeigte, dass Grad 5 mit 34,4% am häufigsten vertreten ist. Währenddessen stellte sich in der Studienkohorte von Kister et al. bei schubförmigen MS Patienten die Verteilung auf die 6 Grade sehr homogen dar (am seltensten Grad 6 mit 14,6%; am häufigsten Grad 2 mit 18,9%). Insgesamt bestätigt sich somit der oft schlechte Verlauf mit schnellerer klinischer Progression der PP-MS im Vergleich zur RR-MS. Dennoch fanden sich in der hier vorliegenden Untersuchung auch 9.1% Patienten, die nach 10 Jahren Erkrankung nur einen EDSS von 3 oder geringer aufwiesen und somit einen eher milden Verlauf hatten.

Es ließen sich in der hier analysierten Kohorte keine prognostischen Faktoren identifizieren, welche auf einen guten oder schlechten Verlauf der Erkrankung hinwiesen. Weder das Alter bei Erkrankungsbeginn, noch das Geschlecht oder die Art bzw. Anzahl der Erstsymptome waren mit dem Verlauf der Erkrankung assoziiert.

Da es für diese Verlaufsform der MS noch keine zugelassene Therapie gibt, erhielten 57,5% der Patienten keine verlaufsmodifizierende Therapie. Bei 68 von 160 (42,5%) der Patienten erfolgte ein individueller Therapieversuch: 34 (21,3%) Patienten erhielten eine längerfristige wiederholte Glukokortikoidtherapie, 14 (8,8%) Patienten eine immunsuppressive Therapie mit Mitoxantron und 13 (8,1%) Patienten eine kombinierte Cortison-Mitoxantron-Therapie. Dabei zeigte sich, dass Progressionsindex wie auch MSSS bei den Patienten, die eine Therapie erhielten, höher lag, woraus sich schließen lässt, dass hauptsächlich jene Patienten mit einem besonders progredienten Krankheitsverlauf eine Therapie mit Mitoxantron/Cortison erhielten.

Die Auswertung einer Subgruppe von 34 Patienten, zu denen Daten bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie vorlagen, bestätigte das schlechte Ansprechen der PP-MS, da sich auch bei den behandelten Patienten eine Zunahme des EDSS im zeitlichen Verlauf zeigte. Anhand des Progressionsindex konnte keine signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufs unter Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Therapie beobachtet werden.

Ein Nachteil dieser Untersuchung ist, dass es sich um eine retrospektive Auswertung der Daten handelt und nicht alle Informationen ausreichend dokumentiert waren, außerdem kann es hier zu untersucherabhängigen Schwankungen bei der Dokumentation der klinischen Befunde wie z.B. des EDSS-Wertes gekommen sein. Des Weiteren könnte es zu einer Selektion von Patienten mit „ungünstigem“ Verlauf gekommen sein, da sich eventuell mehr MS Patienten mit einer schlechteren und rascher fortschreitenden Krankheitsprogression in der Spezialambulanz am Institut für klinische Neuroimmunologie vorgestellt haben als Patienten mit einem „guten“ Verlauf.

Insgesamt verdeutlicht die hier vorliegende Arbeit jedoch, dass es sich bei der PP-MS um eine besondere Verlaufsform der MS handelt mit spezifischen klinischen Charakteristika und besonderen Herausforderungen an zukünftige Therapiestudien und deren Therapieziele. Bei der PP-MS muss noch viel Forschungsarbeit geleistet werden, da es bisher kein zugelassenes Medikament für die Therapie dieser Erkrankung, welche oft einen schweren Verlauf zeigt.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Aktaş, Orhan; Schmidt, Rudolf Manfred (Hg.) (2012): Multiple Sklerose. [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch]. 5. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/845521699>.
2. Alberts, D. S.; Peng, Y. M.; Bowden, G. T.; Dalton, W. S.; Mackel, C. (1985): Pharmacology of mitoxantrone: mode of action and pharmacokinetics. In: *Invest New Drugs* 3 (2), S. 101–107.
3. Alonso, A.; Hernan, M. A. (2008): Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. In: *Neurology* 71 (2), S. 129–135. DOI: 10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34.
4. Alotaibi, Suad; Kennedy, Julia; Tellier, Raymond; Stephens, Derek; Banwell, Brenda (2004): Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. In: *JAMA* 291 (15), S. 1875–1879. DOI: 10.1001/jama.291.15.1875.
5. Antel, Jack; Antel, Samson; Caramanos, Zografos; Arnold, Douglas L.; Kuhlmann, Tanja (2012): Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? In: *Acta Neuropathol.* 123 (5), S. 627–638. DOI: 10.1007/s00401-012-0953-0.
6. Araújo, Edmar A S de; Freitas, Marcos R Gomes de (2008): Benefit with methylprednisolone in continuous pulsetherapy in progressive primary form of multiple sclerosis: study of 11 cases in 11 years. In: *Arquivos de neuro-psiquiatria* 66 (2B), S. 350–353.
7. Arznei-Telegramm (2003): Mitoxantron (Ralenova) bei Multipler Sklerose 34 (3), S. 30–31. Online verfügbar unter <http://www.arznei-telegramm.de/register/0303030.pdf>, zuletzt geprüft am 22.05.2014.
8. Beecham, Ashley H.; Patsopoulos, Nikolaos A.; Xifara, Dionysia K.; Davis, Mary F.; Kempainen, Anu; Cotsapas, Chris et al. (2013): Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. In: *Nat. Genet.* 45 (11), S. 1353–1360. DOI: 10.1038/ng.2770.

9. Bender, Andreas (Hg.) (2012): Mediscript-Kurzlehrbuch Neurologie. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer (Mediscript).
10. Bieniek, M.; Altmann, D. R.; Davies, G. R.; Ingle, G. T.; Rashid, W.; Sastre-Garriga, J. et al. (2006): Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 77 (9), S. 1036–1039. DOI: 10.1136/jnnp.2006.094748.
11. Canal, P.; Attal, M.; Chatelut, E.; Guichard, S.; Huguet, F.; Muller, C. et al. (1993): Plasma and cellular pharmacokinetics of mitoxantrone in high-dose chemotherapeutic regimen for refractory lymphomas. In: *Cancer Res* 53 (20), S. 4850–4854.
12. Cendrowski, W. S. (1986): Progression index and disability status in multiple sclerosis: a resurvey of 207 patients in central Poland. In: *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 137 (4), S. 5–13.
13. Chabas, Dorothée; Green, Ari J.; Waubant, Emmanuelle (2006): Pediatric multiple sclerosis. In: *NeuroRx* 3 (2), S. 264–275. DOI: 10.1016/j.nurx.2006.01.011.
14. Chan, A.; Weilbach, F. X.; Toyka, K. V.; Gold, R. (2005): Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients. In: *Clin. Exp. Immunol.* 139 (1), S. 152–158. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02653.x.
15. Chataway, Jeremy; Schuerer, Nadine; Alsanousi, Ali; Chan, Dennis; MacManus, David; Hunter, Kelvin et al. (2014): Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. In: *Lancet* 383 (9936), S. 2213–2221. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4.
16. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Clinical Study in Subjects With Primary Progressive Multiple Sclerosis to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Oral Doses of Laquinimod Either of 0.6 mg/Day or 1.5mg/Day (Experimental Drug) as Compared to Placebo. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02284568>, zuletzt geprüft am 20.08.2015.
17. Compston, Alastair; Coles, Alasdair (2008): Multiple sclerosis. In: *The Lancet* 372 (9648), S. 1502–1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.

18. Confavreux, C.; Aimard, G.; Devic, M. (1980): Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. In: *Brain* 103 (2), S. 281–300.
19. Confavreux, Christian; Vukusic, Sandra (2006): Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. In: *Brain* 129 (Pt 3), S. 606–616. DOI: 10.1093/brain/awl007.
20. Correale, Jorge; de los Milagros Bassani Molinas, María;. (2002): Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. In: *J. Neurol.* 249 (4), S. 375–389. DOI: 10.1007/s004150200026.
21. Cottrell, D. A.; Kremenchutzky, M.; Rice, G. P.; Koopman, W. J.; Hader, W.; Baskerville, J.; Ebers, G. C. (1999): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. In: *Brain* 122 (Pt 4), S. 625–639.
22. Crespi, M. D.; Ivanier, S. E.; Genovese, J.; Baldi, A. (1986): Mitoxantrone affects topoisomerase activities in human breast cancer cells. In: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 136 (2), S. 521–528.
23. DeLorenze, Gerald N.; Munger, Kassandra L.; Lennette, Evelyn T.; Orentreich, Norman; Vogelmann, Joseph H.; Ascherio, Alberto (2006): Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up. In: *Arch. Neurol.* 63 (6), S. 839–844. DOI: 10.1001/archneur.63.6.noc50328.
24. Deutscher Ärzte-Verlag (1985): Jetzt zugelassen: ein weniger toxisches Zytostatikum. In: *Deutsches Ärzteblatt* 82 (13), S. 951. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/pdf/82/13/a951.pdf>, zuletzt geprüft am 20.05.2014.
25. DMSG: Multiple Sklerose: Geschichte der MS - 1868. DMSG Bundesverband. Online verfügbar unter <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-sport/index.php?w3pid=ms&kategorie=geschichtederms&anr=1732&gdmsnr=6>, zuletzt geprüft am 20.06.2014.
26. DMSG (2006): Multiple Sklerose News: MS-Therapien - Höchstdosis für Mitoxantron nun doch wieder zulässig. DMSG Bundesverband. Online verfügbar unter

<http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?kategorie=therapien&anr=1206>,  
zuletzt geprüft am 23.05.2014.

27. DMSG Bundesverband: DMSG - Multiple Sklerose News: MS-Therapien - Primär progrediente Multiple Sklerose: Fingolimod enttäuscht in Phase III Studie. DMSG Bundesverband. Online verfügbar unter <http://dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=therapien&anr=5489>, zuletzt geprüft am 20.08.2015.

28. Duan, Shurong; Lv, Zheng; Fan, Xiaoxue; Le Wang; Han, Fei; Wang, Hong; Bi, Sheng (2014): Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Neurosci. Lett.* DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.021.

29. Ebers, George C. (2004): Natural history of primary progressive multiple sclerosis. In: *mult scler* 10 (3), S. 8–15. DOI: 10.1191/1352458504ms1025oa.

30. Epplen, C.; Jäckel, S.; Santos, E. J.; D'Souza, M.; Poehlau, D.; Dotzauer, B. et al. (1997): Genetic predisposition to multiple sclerosis as revealed by immunoprinting. In: *Ann. Neurol.* 41 (3), S. 341–352. DOI: 10.1002/ana.410410309.

31. Europäische Kommission (2014a): Community register of medicinal products for human use; Alemtuzumab. Online verfügbar unter <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h869.htm>, zuletzt aktualisiert am 13.05.2014, zuletzt geprüft am 13.05.2014.

32. Europäische Kommission (2014b): Community register of medicinal products for human use; Dimethylfumarat. Online verfügbar unter <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h837.htm>, zuletzt aktualisiert am 13.05.2014, zuletzt geprüft am 13.05.2014.

33. Europäische Kommission (2014c): Community register of medicinal products for human use; Teriflunomid. Online verfügbar unter <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h838.htm>, zuletzt aktualisiert am 13.05.2014, zuletzt geprüft am 13.05.2014.

34. Evangelou, N.; DeLuca, G. C.; Owens, T.; Esiri, M. M. (2005): Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of local lesions. In: *Brain* 128 (Pt 1), S. 29–34. DOI: 10.1093/brain/awh323.

35. Filippi, Massimo; Rocca, Maria A.; Pagani, Elisabetta; Stefano, Nicola de; Jeffery, Douglas; Kappos, Ludwig et al. (2014): Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85 (8), S. 851–858. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306132.
36. Freissmuth, M.; Offermanns, S.; Böhm, S. (2012): *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*: Springer. Online verfügbar unter <http://books.google.de/books?id=X8Ag6iow5RIC>.
37. Frerichs, F. (1849): Ueber Hirnsklerose. In: H. Haeser (Hg.): *Archiv für die gesammte Medicin*. 10 Bände. Jena: Mauke (10), S. S. 334-350.
38. Gale, Catharine R.; Martyn, Christopher N. (1995): Migrant studies in multiple sclerosis. In: *Progress in Neurobiology* 47 (4-5), S. 425–448. DOI: 10.1016/0301-0082(95)80008-V.
39. Ghalie, R. G.; Edan, G.; Laurent, M.; Mauch, E.; Eisenman, S.; Hartung, H. P. et al. (2002a): Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. In: *Neurology* 59 (6), S. 909–913.
40. Ghalie, R. G.; Mauch, E.; Edan, G.; Hartung, H. P.; Gonsette, R. E.; Eisenmann, S. et al. (2002b): A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. In: *Mult. Scler.* 8 (5), S. 441–445.
41. Greenwood, John; Steinman, Lawrence; Zamvil, Scott S. (2006): Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. In: *Nat. Rev. Immunol.* 6 (5), S. 358–370. DOI: 10.1038/nri1839.
42. Greenwood, John; Walters, Claire E.; Pryce, Gareth; Kanuga, Naheed; Beraud, Evelyne; Baker, David; Adamson, Peter (2003): Lovastatin inhibits brain endothelial cell Rho-mediated lymphocyte migration and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. In: *FASEB J.* 17 (8), S. 905–907. DOI: 10.1096/fj.02-1014fje.
43. Grey Née Cotte, Steffi; Salmen Née Stroet, Anke; Ahsen, Nico von; Starck, Michaela; Winkelmann, Alexander; Zettl, Uwe K. et al. (2015): Lack of efficacy of mitoxantrone in primary progressive Multiple Sclerosis irrespective of pharmacogenetic

- factors: a multi-center, retrospective analysis. In: *Journal of Neuroimmunology* 278, S. 277–279. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.017.
44. Harting, I.; Sellner, J.; Meyding-Lamadé, U.; Sartor, K. (2003): Bildgebung, Diagnosekriterien und Differenzialdiagnose der Multiplen Sklerose. In: *Rofo* 175 (5), S. 613–622. DOI: 10.1055/s-2003-39198.
45. Hartung, Hans-Peter; Gonsette, Richard; König, Nikolaus; Kwiecinski, Hubert; Guseo, Andreas; Morrissey, Sean P. et al. (2002): Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. In: *Lancet* 360 (9350), S. 2018–2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.
46. Hawker, Kathleen; O'Connor, Paul; Freedman, Mark S.; Calabresi, Peter A.; Antel, Jack; Simon, Jack et al. (2009): Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. In: *Ann. Neurol.* 66 (4), S. 460–471. DOI: 10.1002/ana.21867.
47. Healy, Brian C.; Ali, Eman N.; Guttmann, Charles R G; Chitnis, Tanuja; Glanz, Bonnie I.; Buckle, Guy et al. (2009): Smoking and disease progression in multiple sclerosis. In: *Arch. Neurol.* 66 (7), S. 858–864. DOI: 10.1001/archneurol.2009.122.
48. Hein, T.; Hopfenmüller, W. (2000): Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. In: *Der Nervenarzt* 71 (4), S. 288–294. DOI: 10.1007/s001150050559.
49. Herwerth, Marina; Schwaiger, Benedikt J.; Kreiser, Kornelia; Hemmer, Bernhard; Ilg, Rüdiger (2015): Adult-onset vanishing white matter disease as differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: a case report. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 21 (5), S. 666–668. DOI: 10.1177/1352458514546515.
50. Hobart, J.; Freeman, J.; Thompson, A. (2000): Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. In: *Brain* 123 (Pt 5), S. 1027–1040.
51. Hohlfeld, R.; Meinl, E.; Weber, F.; Zipp, F.; Schmidt, S.; Sotgiu, S. et al. (1995): The role of autoimmune T lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis. In: *Neurology* 45 (6 Suppl 6), S. S33-8.

52. <http://www.priproms.de/>: <http://www.priproms.de/>. Online verfügbar unter <http://www.priproms.de/>, zuletzt geprüft am 11.08.2015.
53. Ingle, G. T. (2003): Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. In: *Brain* 126 (11), S. 2528–2536. DOI: 10.1093/brain/awg261.
54. Jellinek, E. H. (1990): Heine's illness: the case for multiple sclerosis. The case for multiple sclerosis. In: *Journal of the Royal Society of Medicine : JRSM* (Nr. 8).
55. Kantarci, Orhun (2013): Treatment of Primary Progressive Multiple Sclerosis. In: *Semin Neurol* 33 (01), S. 74–78. DOI: 10.1055/s-0033-1343798.
56. Kantarci, Orhun; Wingerchuk, Dean (2006): Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. In: *Curr. Opin. Neurol.* 19 (3), S. 248–254. DOI: 10.1097/01.wco.0000227033.47458.82.
57. Kappos, L. (2005): Neurostatus. Online verfügbar unter [http://www.neuromaas.nl/Neurostatus%20form\\_29AUG05.pdf](http://www.neuromaas.nl/Neurostatus%20form_29AUG05.pdf), zuletzt geprüft am 17.07.2014.
58. Karow, Thomas; Lang-Roth, Ruth (2012): Allgemeine und spezielle Pharmakologie.
59. Khaleeli, Z.; Ciccarelli, O.; Mizskiel, K.; Altmann, D.; Miller, D. H.; Thompson, A. J. (2010): Lesion enhancement diminishes with time in primary progressive multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (3), S. 317–324. DOI: 10.1177/1352458509358090.
60. Kieseier, B. C.; Gold, R.; Hartung, H.-P. (2003): Mitoxantron zur Therapie der Multiplen Sklerose. In: *Der Nervenarzt* 74 (10), S. 906–910. DOI: 10.1007/s00115-003-1566-6.
61. Kister, I.; Chamot, E.; Bacon, J. H.; Niewczyk, P. M.; De Guzman, R A; Apatoff, B. et al. (2010): Rapid disease course in African Americans with multiple sclerosis. In: *Neurology* 75 (3), S. 217–223.
62. Koch, M.; Kingwell, E.; Rieckmann, P.; Tremlett, H. (2009): The natural history of primary progressive multiple sclerosis. In: *Neurology* 73 (23), S. 1996–2002. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b47f.

63. Koch, Marcus W.; Greenfield, Jamie; Javizian, Omid; Deighton, Stephanie; Wall, Winona; Metz, Luanne M. (2014): The natural history of early versus late disability accumulation in primary progressive MS. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* DOI: 10.1136/jnnp-2014-307948.
64. Kornek, Barbara; Lassmann, Hans (2003): Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. In: *Brain Res. Bull.* 61 (3), S. 321–326.
65. Kornek, Barbara; Storch, Maria K.; Weissert, Robert; Wallstroem, Erik; Steffler, Andreas; Olsson, Tomas et al. (2000): Multiple Sclerosis and Chronic Autoimmune Encephalomyelitis. In: *The American Journal of Pathology* 157 (1), S. 267–276. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64537-3.
66. Kremenchutzky, M.; Rice, G P A; Baskerville, J.; Wingerchuk, D. M.; Ebers, G. C. (2006): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. In: *Brain* 129 (Pt 3), S. 584–594. DOI: 10.1093/brain/awh721.
67. Kurtzke, J. F. (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). In: *Neurology* 33 (11), S. 1444–1452.
68. Kurtzke, J. F. (2013): Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. In: *Brain* 136 (9), S. 2904–2917. DOI: 10.1093/brain/awt220.
69. Kutzelnigg, Alexandra; Lucchinetti, Claudia F.; Stadelmann, Christine; Brück, Wolfgang; Rauschka, Helmut; Bergmann, Markus et al. (2005): Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. In: *Brain* 128 (Pt 11), S. 2705–2712. DOI: 10.1093/brain/awh641.
70. Langer-Gould, Annette; Popat, Rita A.; Huang, Stella M.; Cobb, Kristin; Fontoura, Paulo; Gould, Michael K.; Nelson, Lorene M. (2006): Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. In: *Arch. Neurol.* 63 (12), S. 1686–1691. DOI: 10.1001/archneur.63.12.1686.
71. Lassmann, H.; Brück, W.; Lucchinetti, C. (2001): Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. In: *Trends Mol Med* 7 (3), S. 115–121.

72. Lassmann, Hans; van Horssen, Jack; Mahad, Don (2012): Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. In: *Nat Rev Neurol* 8 (11), S. 647–656. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.168.
73. Leary, S. M.; Miller, D. H.; Stevenson, V. L.; Brex, P. A.; Chard, D. T.; Thompson, A. J. (2003): Interferon -1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. In: *Neurology* 60 (1), S. 44–51. DOI: 10.1212/WNL.60.1.44.
74. Leary, Siobhan M.; Thompson, Alan J. (2003): Interferon beta-1a in primary progressive multiple sclerosis. In: *J. Neurol. Sci.* 206 (2), S. 215–216.
75. Leocani, Letizia; Comi, Giancarlo (2008): Neurophysiological markers. In: *Neurol. Sci.* 29 Suppl 2, S. S218-21. DOI: 10.1007/s10072-008-0942-1.
76. Leray, E.; Yaouanq, J.; Le Page, E.; Coustans, M.; Laplaud, D.; Oger, J.; Edan, G. (2010): Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. In: *Brain* 133 (7), S. 1900–1913. DOI: 10.1093/brain/awq076.
77. Losseff, N. A.; Webb, S. L.; O’Riordan, J. I.; Page, R.; Wang, L.; Barker, G. J. et al. (1996): Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. In: *Brain* 119 (Pt 3), S. 701–708.
78. Lublin, F. D.; Reingold, S. C. (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. In: *Neurology* 46 (4), S. 907–911. DOI: 10.1212/WNL.46.4.907.
79. Mahad, Don H.; Trapp, Bruce D.; Lassmann, Hans (2015): Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. In: *The Lancet Neurology* 14 (2), S. 183–193. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.
80. McDonald, W. I.; Compston, A.; Edan, G.; Goodkin, D.; Hartung, H. P.; Lublin, F. D. et al. (2001): Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. In: *Ann. Neurol.* 50 (1), S. 121–127.
81. McLean, B. N.; Luxton, R. W.; Thompson, E. J. (1990): A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological

disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. In: *Brain* 113 (Pt 5), S. 1269–1289.

82. Miller, David H.; Leary, Siobhan M. (2007): Primary-progressive multiple sclerosis. In: *The Lancet Neurology* 6 (10), S. 903–912. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0.

83. Montalban, X.; Sastre-Garriga, J.; Tintoré, M.; Brieva, L.; Aymerich, F. X.; Río, J. et al. (2009): A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. In: *Mult. Scler.* 15 (10), S. 1195–1205. DOI: 10.1177/1352458509106937.

84. MS Leitlinien (2014): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. Online verfügbar unter [http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms\\_msll\\_20140423.pdf](http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msll_20140423.pdf), zuletzt geprüft am 07.05.2014.

85. Müller, Thomas; Herrling, Thomas; Lütge, Sven; Küchler, Matthias; Lohse, Lutz; Rothe, Hartmut et al. (2014): Reduction in the free radical status and clinical benefit of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in patients with progressive multiple sclerosis. In: *Clinical neuropharmacology* 37 (1), S. 22–25. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000015.

86. National-Multiple-Sclerosis-Society. Online verfügbar unter <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Who-Gets-MS>, zuletzt geprüft am 14.04.2014.

87. Novartis (2014): Novartis provides update on fingolimod Phase III trial in primary progressive MS (PPMS). Online verfügbar unter <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-fingolimod-phase-iii-trial-primary-progressive-ms-ppms>, zuletzt geprüft am 11.08.2015.

88. Oliveri, R. L.; Valentino, P.; Russo, C.; Sibilìa, G.; Aguglia, U.; Bono, F. et al. (1998): Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS A clinical and MRI study. In: *Neurology* 50 (6), S. 1833–1836. DOI: 10.1212/WNL.50.6.1833.

89. Ontaneda, Daniel; Fox, Robert J.; Chataway, Jeremy (2015): Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. In: *The Lancet Neurology* 14 (2), S. 208–223. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70264-9.
90. Patsopoulos, Nikolaos A.; Barcellos, Lisa F.; Hintzen, Rogier Q.; Schaefer, Catherine; van Duijn, Cornelia M; Noble, Janelle A. et al. (2013): Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. In: *PLoS Genet.* 9 (11), S. e1003926. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003926.
91. Pearce, J.M.S. (2005): Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. In: *Eur Neurol* 54 (1), S. 49–53. DOI: 10.1159/000087387.
92. Polman, Chris H.; Reingold, Stephen C.; Banwell, Brenda; Clanet, Michel; Cohen, Jeffrey A.; Filippi, Massimo et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. In: *Ann. Neurol.* 69 (2), S. 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
93. Polman, Chris H.; Reingold, Stephen C.; Edan, Gilles; Filippi, Massimo; Hartung, Hans-Peter; Kappos, Ludwig et al. (2005): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". In: *Ann. Neurol.* 58 (6), S. 840–846. DOI: 10.1002/ana.20703.
94. Poser, C. M. (1995): Viking voyages: the origin of multiple sclerosis?: An essay in medical history. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 91 (S161), S. 11–22. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb05852.x.
95. Poser, C. M.; Paty, D. W.; Scheinberg, L.; McDonald, W. I.; Davis, F. A.; Ebers, G. C. et al. (1983): New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. In: *Ann. Neurol.* 13 (3), S. 227–231. DOI: 10.1002/ana.410130302.
96. Poskanzer, David C.; Prenney, Lewis B.; Sheridan, Jean L.; Kondy, Joanne Yon (1980): Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. I: Epidemiology, clinical factors, and methodology. In: *Journal of epidemiology and community health* 34 (4), S. 229–239.
97. Reimund Freye (2012): Multiple Sklerose - Möglichkeiten des frühen Zeitfensters für die Therapie nutzen. In: *InFo Neurologie & Psychiatrie* (11), S. 73. Online verfügbar

unter

<http://www.springermedizin.de/spmblob/3665476/pdfPrintArticle/3422133/moeglichkeiten-des-fruehen-zeitfensters-fuer-die-therapie-nutzen.pdf>, zuletzt geprüft am 31.05.2014.

98. Revesz, T.; Kidd, D.; Thompson, A. J.; Barnard, R. O.; McDonald, W. I. (1994): A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. In: *Brain* 117 (Pt 4), S. 759–765.

99. Roche (2015): Medienmitteilung Ocrelizumab. Online verfügbar unter <http://www.roche.com/med-cor-2015-10-08-d.pdf>, zuletzt aktualisiert am 08.12.2015.

100. Rosche, B.; Kieseier, B.; Hartung, H-P; Hemmer, B. (2003): Neue Einblicke in die Immunpathogenese der Multiplen Sklerose. In: *Nervenarzt* 74 (8), S. 654–663. DOI: 10.1007/s00115-003-1534-1.

101. Rovaris, M.; Judica, E.; Gallo, A.; Benedetti, B.; Sormani, M. P.; Caputo, D. et al. (2006): Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. In: *Brain* 129 (Pt 10), S. 2628–2634. DOI: 10.1093/brain/awl222.

102. Roxburgh, R H S R; Seaman, S. R.; Masterman, T.; Hensiek, A. E.; Sawcer, S. J.; Vukusic, S. et al. (2005): Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. In: *Neurology* 64 (7), S. 1144–1151. DOI: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8.

103. Savaraj, N.; Lu, K.; Manuel, V.; Loo, T. L. (1982): Pharmacology of mitoxantrone in cancer patients. In: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 8 (1), S. 113–117.

104. Schilling, S.; Linker, R. A.; König, F. B.; Koziolok, M.; Bähr, M.; Müller, G. A. et al. (2006): Plasmaaustausch bei steroidresistenten Multiple-Sklerose-Schüben: Klinische Erfahrungen an 16 Patienten. In: *Nervenarzt* 77 (4), S. 430–438. DOI: 10.1007/s00115-005-2019-1.

105. Schumacher, George A.; Beebe, Gilbert; Kibler, Robert F.; Kurland, Leonard T.; Kurtzke, John F.; McDowell, Fletcher et al. (1965): Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 122 (1), S. 552–568. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x.

106. Smith, I. E. (1983): Mitoxantrone (novantrone): a review of experimental and early clinical studies. In: *Cancer Treat. Rev.* 10 (2), S. 103–115.
107. Söderström, M. (2001): Optic neuritis and multiple sclerosis. In: *Acta Ophthalmol Scand* 79 (3), S. 223–227.
108. Sola, Patrizia; Mandrioli, Jessica; Simone, Anna M.; Ferraro, Diana; Bedin, Roberta; Annecca, Rosanna et al. (2011): Primary progressive versus relapsing-onset multiple sclerosis: presence and prognostic value of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM. In: *Mult. Scler.* 17 (3), S. 303–311. DOI: 10.1177/1352458510386996.
109. Stellmann, Jan-Patrick; Neuhaus, Anneke; Lederer, Christian; Daumer, Martin; Heesen, Christoph (2014): Validating predictors of disease progression in a large cohort of primary-progressive multiple sclerosis based on a systematic literature review. In: *PloS one* 9 (3), S. e92761. DOI: 10.1371/journal.pone.0092761.
110. Stevenson, V. L.; Ingle, G. T.; Miller, D. H.; Thompson, A. J. (2004): Magnetic resonance imaging predictors of disability in primary progressive multiple sclerosis: a 5-year study. In: *mult scler* 10 (4), S. 398–401. DOI: 10.1191/1352458504ms1055oa.
111. Stevenson, V. L.; Miller, D. H.; Rovaris, M.; Barkhof, F.; Brochet, B.; Dousset, V. et al. (1999): Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. In: *Neurology* 52 (4), S. 839–845.
112. Stuke, Kristin; Flachenecker, Peter; Zettl, Uwe K.; Elias, Wolfgang G.; Freidel, Matthias; Haas, Judith et al. (2009): Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. In: *Journal of neurology* 256 (11), S. 1932–1935.
113. Stüve, Olaf; Kita, Mariko; Pelletier, Daniel; Fox, Robert J.; Stone, Jerome; Goodkin, Donald E.; Zamvil, Scott S. (2004): Mitoxantrone as a potential therapy for primary progressive multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis Journal* 10 (3), S. 58–61. DOI: 10.1191/1352458504ms1032oa.
114. Thompson, A. J.; Kermode, A. G.; MacManus, D. G.; Kendall, B. E.; Kingsley, D. P.; Moseley, I. F.; McDonald, W. I. (1990): Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. In: *BMJ* 300 (6725), S. 631–634.

115. Thompson, A. J.; Kermode, A. G.; Wicks, D.; MacManus, D. G.; Kendall, B. E.; Kingsley, D. P.; McDonald, W. I. (1991): Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. In: *Annals of neurology* 29 (1), S. 53–62. DOI: 10.1002/ana.410290111.
116. Thompson, A. J.; Polman, C. H.; Miller, D. H.; McDonald, W. I.; Brochet, B.; Filippi M Montalban, X; Sá, J. de (1997): Primary progressive multiple sclerosis. In: *Brain* 120 (Pt 6), S. 1085–1096.
117. Traboulsee, Anthony (2004): MRI: role in optimising treatment. In: *J. Neurol.* 251 Suppl 5, S. v36-v41. DOI: 10.1007/s00415-004-1506-9.
118. Voltz, Raymond; Starck, Michaela; Zingler, Vera; Strupp, Michael; Kolb, Hans-Jochem (2004): Mitoxantrone therapy in multiple sclerosis and acute leukaemia: a case report out of 644 treated patients. In: *Mult. Scler.* 10 (4), S. 472–474.
119. Wagner, H. J.; Hennig, H.; Jabs, W. J.; Siekhaus, A.; Wessel, K.; Wandinger, K. P. (2000): Altered prevalence and reactivity of anti-Epstein-Barr virus antibodies in patients with multiple sclerosis. In: *Viral Immunol.* 13 (4), S. 497–502.
120. Weinshenker, B. G.; Bass, B.; Rice, G. P.; Noseworthy, J.; Carriere, W.; Baskerville, J.; Ebers, G. C. (1989): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. In: *Brain* 112 (Pt 1), S. 133–146.
121. Weinshenker, B. G.; O'Brien, P. C.; Petterson, T. M.; Noseworthy, J. H.; Lucchinetti, C. F.; Dodick, D. W. et al. (1999): A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. In: *Ann. Neurol.* 46 (6), S. 878–886.
122. Wiendl, Heinz; Kieseier, Bernd C. (2010): Multiple Sklerose. Klinik Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer.
123. Wolinsky, Jerry S.; Narayana, Ponnada A.; O'Connor, Paul; Coyle, Patricia K.; Ford, Corey; Johnson, Kenneth et al. (2007): Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Ann. Neurol.* 61 (1), S. 14–24. DOI: 10.1002/ana.21079.

124. Wu, Gregory F.; Alvarez, Enrique (2011): The Immunopathophysiology of Multiple Sclerosis. In: *Neurologic Clinics* 29 (2), S. 257–278. DOI: 10.1016/j.ncl.2010.12.009.
125. Zingler, V. C.; Strupp, M.; Jahn, K.; Groß, A.; Hohlfeld, R.; Brandt, T. (2005): Kombinierte Mitoxantron-/Methylprednisolon-Behandlung bei primär und sekundär chronisch progredienter Multipler Sklerose. In: *Nervenarzt* 76 (6), S. 740–747. DOI: 10.1007/s00115-005-1885-x.

## 8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Familiäres Risiko für Multiple Sklerose.....	3
Abbildung 2 Verlaufsformen der MS .....	8
Abbildung 3 Zweiphasiger Verlauf der MS.....	10
Abbildung 4 (A) T-2 Sequenz mit typisch periventrikulär gelegenen und in den Balken einstrahlenden Läsionen. (B) T1-Sequenz mit Kontrastmittel zeigt frische entzündliche Läsionen.....	13
Abbildung 5 Stufentherapieschema der MS .....	16
Abbildung 6 Punktwolke EDSS zu Erkrankungsdauer .....	28
Abbildung 7 Progressionsindex und Geschlecht .....	30
Abbildung 8 MSSS und Geschlecht .....	31
Abbildung 9 MSSS-Grade .....	32
Abbildung 10 Erstsymptome zu Erkrankungsbeginn bei Patienten mit Monosymptomatik .....	35
Abbildung 11 Therapie .....	37
Abbildung 12 Progressionsindex und Therapie.....	38
Abbildung 13 Follow-up-Therapiegruppen .....	40
Tabelle 1 Alters und Geschlechtsverteilung .....	27
Tabelle 2 - Durchschnittlicher EDSS, PI und MSSS .....	31

# 9 Anhang

1

# neurostatus

Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's *Functional Systems*<sup>1</sup> and *Expanded Disability Status Scale*<sup>1</sup>

25643 Oral Cladribine



Subject ID Nr. (Site Nr. - Subject Nr.)

□□□□ - □□□□□□

Subject Initials

□□□□

Visit Date (eg. 01-Jan-2005)

□□ - □□□□ - 2 0 □□□□

## GENERAL GUIDELINES

*To ensure unbiased EDSS assessment in controlled clinical trials, the EDSS rater should not inquire about the patients' condition except as necessary to perform the EDSS assessment.*

*Patients must be observed to walk the required distance.*

### NEUROSTATUS (NS)

In the Neurostatus, "signs only" is noted when the examination reveals signs of which the patient is unaware.

### FUNCTIONAL SYSTEMS (FS)

A score of 1 in a Functional System implies that the patient is not aware of the deficit and that the deficit or sign does not interfere with normal daily activities. However, this general rule does not apply to the Visual, Bowel/Bladder and Cerebral FS.

### EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

The EDSS step should not be lower than the score of any individual FS, with the exception of the Visual and Bowel/Bladder FS. Signs or symptoms that are not due to multiple sclerosis will not be taken into consideration for assessments, but should be noted.

<sup>1</sup> slightly modified from J.F. Kurtzke, Neurology 1983;33,1444-52  
© L. Kappos, Department of Neurology, University Hospitals,  
CH-4031 Basel, Switzerland; Version 1/2005

2

25643 Oral Cladribine



Subject ID Nr. (Site Nr. - Subject Nr.)

□□□□ - □□□□□□

Subject Initials

□□□□

Visit Date (eg. 01-Jan-2005)

□□□□ - □□□□ - 2 0 □□□□

**neuroSTATUS**

Definitions

\* = optional

**Visual Acuity**

The visual acuity score is based on the line in the Snellen chart at 20 feet (5 meters) for which the patient makes no more than one error (use best available correction). Alternatively, best corrected near vision can be assessed, but this should be noted and consistently performed during follow-up examinations.

**Visual Fields**

- 0 = normal
- 1 = signs only: deficits present only on formal (confrontational) testing
- 2 = moderate: patient aware of deficit, but incomplete hemianopsia on examination
- 3 = marked: complete homonymous hemianopsia or equivalent

**Scotoma**

- 0 = none
- 1 = small: detectable only on formal (confrontational) testing
- 2 = large: spontaneously reported by patient

**\* Disc Pallor**

- 0 = not present
- 1 = present

**Note:**

When determining the EDSS step, the Visual FS score is converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	Converted Visual FS Score
6	4
5	3
4	3
3	2
2	2
1	1

**VISUAL (OPTIC) FUNCTIONS**

OPTIC FUNCTIONS	OD	OS
Visual Acuity (corrected)		
Visual Fields		
Scotoma		
* Disc Pallor		

**FUNCTIONAL SYSTEM SCORE**

- 0 = normal
- 1 = disc pallor and/or mild scotoma and/or visual acuity (corrected) of worse eye less than 20/20 (1.0) but better than 20/30 (0.67)
- 2 = worse eye with large scotoma and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/30 to 20/59 (0.67-0.34)
- 3 = worse eye with large scotoma or moderate decrease in fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/60 to 20/99 (0.33-0.2)
- 4 = worse eye with marked decrease of fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/100 to 20/200 (0.2-0.1); grade 3 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.3) or less
- 5 = worse eye with maximal visual acuity (corrected) less than 20/200 (0.1); grade 4 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.3) or less
- 6 = grade 5 plus maximal visual acuity of better eye of 20/60 (0.3) or less


   -    
  
  -    - 2 0  

## neuroSTATUS

### Definitions

#### Extraocular Movements (EOM) Impairment

0 = none; 1 = signs only: subtle and barely clinically detectable EOM weakness, patient does not complain of blurry vision, diplopia or discomfort; 2 = mild: subtle and barely clinically detectable EOM weakness of which patient is aware; or obvious incomplete paralysis of any eye movement of which patient is not aware; 3 = moderate: obvious incomplete paralysis of any eye movement of which patient is aware; or complete loss of movement in one direction of gaze in either eye; 4 = marked: complete loss of movement in more than one direction of gaze in either eye

#### Nystagmus

0 = none; 1 = signs only or mild: gaze evoked nystagmus below the limits of "moderate" (equivalent to a Brainstem FS score of 1); 2 = moderate: sustained nystagmus on horizontal or vertical gaze at 30 degrees, but not in primary position, patient may or may not be aware of the disturbance; 3 = severe: sustained nystagmus in primary position or coarse persistent nystagmus in any direction that interferes with visual acuity; complete internuclear ophthalmoplegia with sustained nystagmus of the abducting eye; oscillopsia

#### Trigeminal Damage

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: clinically detectable numbness of which patient is aware; 3 = moderate: impaired discrimination of sharp/dull in one, two or three trigeminal branches; trigeminal neuralgia (at least one attack in the last 24 hours); 4 = marked: unable to discriminate between sharp/dull or complete loss of sensation in entire distribution of one or both trigeminal nerves

#### Facial Weakness

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: clinically detectable facial weakness of which patient is aware; 3 = moderate: incomplete facial palsy, such as weakness of eye closure that requires patching overnight or weakness of mouth closure that results in drooling; 4 = marked: complete unilateral or bilateral facial palsy with lagophthalmus or difficulty with liquids

#### Hearing Loss

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild; 3 = moderate: cannot hear finger rub and/or misses several whispered numbers; 4 = marked: misses all or nearly all whispered numbers

#### Dysarthria

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: clinically detectable dysarthria of which patient is aware; 3 = moderate: obvious dysarthria during ordinary conversation that impairs comprehensibility; 4 = marked: incomprehensible speech; 5 = inability to speak

## BRAINSTEM FUNCTIONS

CRANIAL NERVE EXAMINATION	
Extraocular Movements (EOM) Impairment	
Nystagmus	
Trigeminal Damage	
Facial Weakness	
Hearing Loss	
Dysarthria	
Dysphagia	
Other Bulbar Functions	

#### Dysphagia

0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: difficulty with thin liquids; 3 = moderate: difficulty with liquids and solid food; 4 = marked: sustained difficulty with swallowing; requires a pureed diet; 5 = inability to swallow

#### Other Bulbar Functions

0 = normal; 1 = signs only; 2 = mild disability: clinically detectable deficit of which patient is usually aware; 3 = moderate disability; 4 = marked disability

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	
0 = normal	
1 = signs only	
2a = moderate nystagmus	
2b = other mild disability	
3a = severe nystagmus	
3b = marked extraocular weakness	
3c = moderate disability of other cranial nerves	
4a = marked dysarthria	
4b = other marked disability	
5 = inability to swallow or speak	



□	□	□	□	-	□	□	□	□	□
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

□	□	□
---	---	---

□	□	□	-	□	□	□	-	2	0	□	□
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

## neuroSTATUS

### Definitions

\* = optional

### Reflexes

0 = absent; 1 = diminished; 2 = normal; 3 = exaggerated;  
4 = nonsustained clonus (a few beats of clonus); 5 = sustained clonus

### Plantar Response

0 = flexor; 1 = neutral or equivocal; 2 = extensor

### Cutaneous Reflexes

0 = normal; 1 = weak; 2 = absent

### \* Palmomental Reflex

0 = absent; 1 = present

### Limb Strength

The weakest muscle in each group defines the score for that muscle group. Use of functional tests, such as hopping on one foot and walking on heels/toes, are recommended in order to assess BMRC grades 3-5.

### BMRC Rating Scale

0 = no muscle contraction detected; 1 = visible contraction without visible joint movement; 2 = visible movement only on the plane of gravity; 3 = active movement against gravity, but not against resistance; 4 = active movement against resistance, but not full strength; 5 = normal strength

### Functional Tests

#### \* Pronator Drift (upper extremities)

Pronation and downward drift: 0 = none; 1 = mild; 2 = evident

\* **Position Test** (lower extremities – ask patient to lift both legs together, with legs fully extended at the knee)

Sinking:

0 = none; 1 = mild; 2 = evident; 3 = able to lift only one leg at a time (grade from the horizontal position at the hip joints...°);

4 = unable to lift one leg at a time

#### \* Walking on heels/toes

0 = normal; 1 = impaired; 2 = not possible

#### \* Hopping on one foot

0 = normal; 1 = 6–10 times; 2 = 1–5 times; 3 = not possible

### Limb Spasticity (after rapid flexion of the extremity)

0 = none; 1 = mild: barely increased muscle tone; 2 = moderate: moderately increased muscle tone that can be overcome and full range of motion is possible; 3 = severe: severely increased muscle tone that is extremely difficult to overcome and full range of motion is not possible; 4 = contracted

### Gait Spasticity

0 = none; 1 = barely perceptible; 2 = evident: minor interference with function; 3 = permanent shuffling: major interference with function

## PYRAMIDAL FUNCTIONS

REFLEXES	R	><	L
Biceps			
Triceps			
Brachioradialis			
Knee			
Ankle			
Plantar Response			
Cutaneous Reflexes			
* Palmomental Reflex			

### LIMB STRENGTH

Deltoids			
Biceps			
Triceps			
Wrist/Finger Flexors			
Wrist/Finger Extensors			
Hip Flexors			
Knee Flexors			
Knee Extensors			
Plantar Flexion			
Dorsiflexion			
* Pronator Drift – pronation			
* Pronator Drift – downward drift			
* Position Test LE – sinking			
(able to lift only one leg at a time)		°	°
* Walking on heels			
* Walking on toes			
* Hopping on one foot			

### SPASTICITY

Arms			
Legs			
Gait			

### FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 = normal
1 = abnormal signs without disability
2 = minimal disability: patient complains of fatigability or reduced performance in strenuous motor tasks and/or BMRC grade 4 in one or two muscle groups
3a = mild to moderate paraparesis or hemiparesis: usually BMRC grade 4 in more than two muscle groups or BMRC grade 3 in one or two muscle groups, movements against gravity are possible
3b = severe monoparesis: BMRC grade 2 or less in one muscle group
4a = marked paraparesis or hemiparesis: usually BMRC grade 2 in two limbs
4b = moderate tetraparesis: BMRC grade 3 in three or more limbs
4c = monoplegia: BMRC grade 0 or 1 in one limb
5a = paraplegia: BMRC grade 0 or 1 in all muscle groups of the lower limbs
5b = hemiplegia
5c = marked tetraparesis: BMRC grade 2 or less in three or more limbs
6 = tetraplegia: BMRC grade 0 or 1 in all muscle groups of the upper and lower limbs

5

25643 Oral Cladribine



Subject ID Nr. (Site Nr. - Subject Nr.)

□	□	□	□	-	□	□	□	□
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Subject Initials

□	□	□
---	---	---

Visit Date (eg. 01-Jan-2005)

□	□	□	-	□	□	□	-	2	0	□	□
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**neuroSTATUS****Definitions**

UE = upper extremities

LE = lower extremities

**Head Tremor**

0 = none; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe

**Truncal Ataxia**0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: swaying with eyes closed;  
3 = moderate: swaying with eyes open; 4 = severe: unable to sit  
without assistance**Limb Ataxia****(tremor/dysmetria and rapid alternating movements)**0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: tremor or clumsy movements  
easily seen, minor interference with function; 3 = moderate:  
tremor or clumsy movements interfere with function in all  
spheres  
4 = severe: most functions are very difficult**Tandem (straight line) Walking**

0 = normal; 1 = impaired; 2 = not possible

**Gait Ataxia**0 = none; 1 = signs only; 2 = mild: abnormal balance only with  
tandem walking; 3 = moderate: abnormal balance with ordinary  
walking; 4 = severe: unable to walk more than a few steps unas-  
sisted or requires a walking aid or assistance by another person  
because of ataxia**Romberg Test**0 = normal; 1 = mild: mild instability with eyes closed; 2 = moder-  
ate: not stable with eyes closed; 3 = severe: not stable with eyes  
open**Other Cerebellar Tests**0 = normal; 1 = mild abnormality; 2 = moderate abnormality;  
3 = severe abnormality**Note:**The presence of severe gait ataxia alone (without severe truncal  
ataxia and severe ataxia in three or four limbs) results in a Cer-  
ebellar FS score of 3.If weakness interferes with the testing of ataxia, score the  
patient's actual performance, but also indicate the possible role  
of weakness by marking an "X" after the Cerebellar FS score.**CEREBELLAR FUNCTIONS**

CEREBELLAR EXAMINATION			
Head Tremor			
Truncal Ataxia			
		R	L
Tremor/dysmetria UE			
Tremor/dysmetria LE			
Rapid Alternating Movements UE Impairment			
Rapid Alternating Movements LE Impairment			
Tandem Walking			
Gait Ataxia			
Romberg Test			
Other Cerebellar Tests i.e. rebound			

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	
0	= normal
1	= abnormal signs without disability
2	= mild ataxia
3a	= moderate truncal ataxia
3b	= moderate limb ataxia
3c	= moderate or severe gait ataxia
4	= severe truncal ataxia and severe ataxia in three or four limbs
5	= unable to perform coordinated movements due to ataxia
X	= pyramidal weakness (BMRC grade 3 or worse in limb strength) interferes with cerebellar testing


   -   
 
  -    - 2 0  

## neurostatus

### Definitions

UE = upper extremities  
LE = lower extremities

\* = optional

### Superficial Sensation (light touch and pain)

0 = normal  
1 = signs only: slightly diminished sensation (temperature, figure writing) on formal testing of which patient is not aware  
2 = mild: patient is aware of impaired light touch or pain, but is able to discriminate sharp/dull  
3 = moderate: impaired discrimination of sharp/dull  
4 = marked: unable to discriminate between sharp/dull and/or unable to feel light touch  
5 = complete loss: anaesthesia

### Vibration Sense (at the most distal joint)

0 = normal  
1 = mild: graded tuning fork 5–7 of 8; alternatively, detects more than 10 seconds but less than the examiner  
2 = moderate: graded tuning fork 1–4 of 8; alternatively, detects between 2 and 10 seconds  
3 = marked: complete loss of vibration sense

### Position Sense

0 = normal  
1 = mild: 1-2 incorrect responses, only distal joints affected  
2 = moderate: misses many movements of fingers or toes; proximal joints affected  
3 = marked: no perception of movement, astasia

### \* Lhermitte's Sign

0 = negative  
1 = positive  
(does not contribute to the Sensory FS score)

### \* Paraesthesiae (tingling)

0 = none  
1 = present  
(does not contribute to the Sensory FS score)

## SENSORY FUNCTIONS

SENSORY EXAMINATION	R	L
Superficial Sensation UE		
Superficial Sensation trunk		
Superficial Sensation LE		
Vibration Sense UE		
Vibration Sense LE		
Position Sense UE		
Position Sense LE		
* Lhermitte's Sign		
* Paraesthesiae UE		
* Paraesthesiae trunk		
* Paraesthesiae LE		

## FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 = normal
1 = mild vibration or figure-writing or temperature decrease only in one or two limbs
2a = mild decrease in touch or pain or position sense and/or moderate decrease in vibration in one or two limbs
2b = mild vibration or figure-writing or temperature decrease alone in three or four limbs
3a = moderate decrease in touch or pain or position sense and/or essentially lost vibration in one or two limbs
3b = mild decrease in touch or pain and/or moderate decrease in all proprioceptive tests in three or four limbs
4a = marked decrease in touch or pain or loss of proprioception, alone or combined, in one or two limbs
4b = moderate decrease in touch or pain and/or severe proprioceptive decrease in more than two limbs
5a = loss (essentially) of sensation in one or two limbs
5b = moderate decrease in touch or pain and/or loss of proprioception for most of the body below the head
6 = sensation essentially lost below the head



□	□	□	□	-	□	□	□	□
---	---	---	---	---	---	---	---	---

□	□	□
---	---	---

□	□	□	-	□	□	□	-	2	0	□	□
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

## neuroSTATUS

### Definitions

\* = optional

#### Urinary Hesitancy and Retention

0 = none

1 = mild: no major impact on lifestyle

2 = moderate: urinary retention; frequent urinary tract infections

3 = severe: requires catheterisation

4 = loss of function: overflow incontinence

#### Urinary Urgency and Incontinence

0 = none

1 = mild: no major impact on lifestyle

2 = moderate: rare incontinence occurring no more than once a week; must wear pads

3 = severe: frequent incontinence occurring from several times a week to more than once a day; must wear urinal or pads

4 = loss of function: loss of bladder control

#### Bladder Catheterisation

0 = none

1 = intermittent self-catheterisation

2 = constant catheterisation

#### Bowel Dysfunction

0 = none

1 = mild: no incontinence, no major impact on lifestyle, mild constipation

2 = moderate: must wear pads or alter lifestyle to be near lavatory

3 = severe: in need of enemas or manual measures to evacuate bowels

4 = complete loss of function

#### \* Sexual Dysfunction

0 = none

1 = mild

2 = moderate

3 = severe

4 = loss of function

### Note:

When determining the EDSS step, the Bowel and Bladder FS score is converted to a lower score as follows:

Bowel and Bladder FS Score	Converted Bowel and Bladder FS Score
6	5
5	4
4	3
3	3
2	2
1	1

## BOWEL and BLADDER FUNCTIONS

BOWEL and BLADDER FUNCTIONS	
Urinary Hesitancy and Retention	
Urinary Urgency and Incontinence	
Bladder Catheterisation	
Bowel Dysfunction	
* Sexual Dysfunction	

### FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 = normal
1 = mild urinary hesitancy, urgency and/or constipation
2 = moderate urinary hesitancy and/or urgency and/or rare urinary incontinence and/or severe constipation
3 = frequent urinary incontinence or intermittent self-catheterisation; needs enemas or manual measures to evacuate bowels
4 = in need of almost constant catheterisation
5 = loss of bladder or bowel function; external or indwelling catheter
6 = loss of bowel and bladder function


   -   
 
  -    - 2 0  

## neurostatus

### Definitions

#### Depression and Euphoria

0 = none

1 = present

Patient complains of depression or is considered depressed or euphoric by the investigator or significant other.

#### Decrease in Mentation

0 = none

1 = signs only: not apparent to patient and/or significant other  
 2 = mild: patient and/or significant other report mild changes in mentation. Examples include: impaired ability to follow a rapid course of association and in surveying complex matters; impaired judgement in certain demanding situations; capable of handling routine daily activities, but unable to tolerate additional stressors; intermittently symptomatic even to normal levels of stress; reduced performance; tendency toward negligence due to oblivousness or fatigue.  
 3 = moderate: definite abnormalities on brief mental status testing, but still oriented to person, place and time  
 4 = marked: not oriented in one or two spheres (person, place or time), marked effect on lifestyle  
 5 = dementia, confusion and/or complete disorientation

#### \*Fatigue

0 = none

1 = mild: does not usually interfere with daily activities

2 = moderate: interferes, but does not limit daily activities for more than 50 %

3 = severe: significant limitation in daily activities (>50% reduction)

\*Because fatigue is difficult to evaluate objectively, in some studies it does not contribute to the Cerebral FS score or EDSS step. Please adhere to the study's specific instructions.

#### Note:

The presence of depression and/or euphoria alone results in a Cerebral FS score of 1a, but does not affect the EDSS step. However, a Cerebral FS score of 1b due to mild fatigue and/or signs only decrease in mentation contributes to the determination of the EDSS step.

## CEREBRAL FUNCTIONS

MENTAL STATUS EXAMINATION	
Depression	
Euphoria	
Decrease in Mentation	
*Fatigue	

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	
0 = normal	
1a = mood alteration (depression and/or euphoria) alone (does not affect EDSS step)	
1b = mild fatigue; signs only decrease in mentation	
2 = mild decrease in mentation; moderate or severe fatigue	
3 = moderate decrease in mentation	
4 = marked decrease in mentation	
5 = dementia	


   -    
  
  -    -    

## neuroSTATUS

### Definitions

Observe the patient walking unassisted for a minimum distance of 500 meters, if possible. If the patient walks with assistance, observe the patient walking with the assistive device for a minimum distance of 130 meters, if possible.

If a patient walks without assistance and the walking range determines the EDSS step, please note that the definitions mark the lower limit for each step. For example, if a patient is able to walk 280 meters without aid or rest, the EDSS step is still 5.0. An EDSS step of 4.5 is defined by an unassisted walking distance of  $\geq 300$  meters (but  $< 500$  meters).

The definitions of EDSS steps 6.0 and 6.5 include both a description of the type of assistance required when walking and the walking range. In general, the type of assistance required (unilateral vs. bilateral) overrules the walking range when determining the EDSS step.

### However, the following exceptions apply:

1. If a patient is able to walk considerably longer than 100 meters ( $> 120$  meters) with two sticks, crutches or braces, the EDSS step is 6.0.
2. If a patient needs two sticks, crutches or braces to walk between 10 and 120 meters, the EDSS step is 6.5.
3. If a patient is able to walk more than 50 meters with one stick, crutch or brace, the EDSS step is 6.0.
4. If a patient cannot walk more than 50 meters with one stick, crutch or brace, the EDSS step is 6.5.

### Please note:

1. Assistance by another person (as opposed to one stick, crutch or brace) is equivalent to bilateral assistance.
2. The use of an ankle foot orthotic device, without any other type of assistive device, is not considered unilateral assistance.

1,2 When determining the EDSS step, the Visual FS and Bowel and Bladder FS scores are converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	Converted Visual FS Score	Bowel/Bladder FS Score	Converted Bowel/Bladder FS Score
6	4	6	5
5	3	5	4
4	3	4	3
3	2	3	3
2	2	2	2
1	1	1	1

<sup>3</sup> Please enter both the actual and converted scores.

## AMBULATION

### Walking range as reported (without help or sticks)

	meters
in	min

### Distance able to walk without rest or assistance

<input type="checkbox"/>	$\geq 100$ meters, but $< 200$ meters
<input type="checkbox"/>	$\geq 200$ meters, but $< 300$ meters
<input type="checkbox"/>	$\geq 300$ meters, but $< 500$ meters
<input type="checkbox"/>	$\geq 500$ meters, but not unrestricted
<input type="checkbox"/>	Unrestricted

### Actual walking distance without rest or assistance

(observe for a minimum distance of 500 meters, if possible)

	meters
--	--------

### Requires constant assistance to walk 100 meters

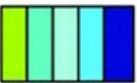
(observe for a minimum distance of 130 meters, if possible)

Unilateral assistance	meters
<input type="checkbox"/>	Cane/crutch
<input type="checkbox"/>	Other
Bilateral assistance	meters
<input type="checkbox"/>	Canes/ crutches
<input type="checkbox"/>	Other
Assistance by another person	meters

### SYNOPSIS OF FS SCORES

<input type="checkbox"/>	Visual <sup>1,3</sup>
<input type="checkbox"/>	Brainstem
<input type="checkbox"/>	Pyramidal
<input type="checkbox"/>	Cerebellar
<input type="checkbox"/>	Sensory
<input type="checkbox"/>	Bowel and Bladder <sup>2,3</sup>
<input type="checkbox"/>	Cerebral

	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	EDSS
1	0.67	2.44	4.30	5.87	7.08	7.93	8.64	9.09	9.35	9.50	9.63	9.74	9.84	9.90	9.94	9.97	9.98	9.98	9.99	9.99
2	0.53	2.01	3.69	5.24	6.46	7.27	7.98	8.58	8.95	9.18	9.38	9.59	9.79	9.88	9.93	9.97	9.99	9.99	9.99	9.99
3	0.45	1.77	3.34	4.87	6.01	6.81	7.54	8.14	8.55	8.83	9.07	9.35	9.63	9.77	9.86	9.92	9.97	9.98	9.99	9.99
4	0.35	1.45	2.87	4.27	5.41	6.24	6.98	7.65	8.12	8.42	8.70	9.08	9.47	9.68	9.80	9.88	9.95	9.98	9.99	9.99
5	0.30	1.28	2.60	3.90	4.95	5.79	6.58	7.26	7.75	8.08	8.38	8.83	9.32	9.60	9.76	9.86	9.95	9.98	9.99	9.99
6	0.25	1.13	2.33	3.54	4.55	5.38	6.14	6.81	7.33	7.66	7.98	8.50	9.08	9.45	9.68	9.81	9.93	9.97	9.99	9.99
7	0.24	1.04	2.10	3.17	4.13	4.96	5.75	6.46	6.98	7.32	7.65	8.24	8.91	9.33	9.59	9.76	9.90	9.95	9.99	9.99
8	0.21	0.94	1.92	2.93	3.81	4.57	5.36	6.10	6.61	6.95	7.32	7.97	8.71	9.21	9.55	9.74	9.89	9.96	9.99	9.99
9	0.21	0.88	1.76	2.65	3.45	4.17	4.93	5.64	6.14	6.50	6.90	7.65	8.53	9.09	9.47	9.70	9.87	9.95	9.99	9.99
10	0.19	0.78	1.53	2.34	3.10	3.79	4.55	5.28	5.77	6.14	6.58	7.39	8.31	8.92	9.34	9.61	9.83	9.94	9.99	9.99
11	0.17	0.71	1.40	2.13	2.82	3.46	4.21	4.94	5.42	5.82	6.30	7.18	8.15	8.79	9.24	9.52	9.78	9.92	9.98	9.98
12	0.16	0.64	1.28	1.98	2.64	3.25	3.94	4.63	5.13	5.54	6.03	6.92	7.93	8.63	9.13	9.43	9.71	9.88	9.97	9.97
13	0.13	0.57	1.14	1.80	2.44	3.05	3.70	4.38	4.91	5.32	5.80	6.74	7.83	8.55	9.03	9.34	9.65	9.85	9.96	9.96
14	0.11	0.49	1.03	1.70	2.33	2.91	3.55	4.26	4.82	5.23	5.70	6.56	7.59	8.34	8.86	9.20	9.57	9.82	9.95	9.95
15	0.10	0.45	0.99	1.64	2.26	2.82	3.44	4.14	4.68	5.09	5.51	6.33	7.41	8.17	8.70	9.11	9.51	9.78	9.94	9.94
16	0.09	0.38	0.85	1.42	1.99	2.56	3.17	3.86	4.41	4.81	5.18	6.00	7.14	7.97	8.54	9.04	9.49	9.75	9.94	9.94
17	0.05	0.32	0.76	1.28	1.77	2.30	2.95	3.65	4.17	4.55	4.94	5.74	6.89	7.77	8.38	8.99	9.52	9.79	9.96	9.96
18	0.04	0.26	0.66	1.12	1.57	2.09	2.70	3.37	3.89	4.27	4.69	5.43	6.62	7.54	8.23	8.94	9.51	9.78	9.96	9.96
19	0.05	0.28	0.63	1.00	1.39	1.89	2.50	3.19	3.72	4.12	4.52	5.35	6.59	7.51	8.22	8.96	9.57	9.81	9.96	9.96
20	0.05	0.26	0.59	0.94	1.29	1.71	2.29	2.99	3.51	3.93	4.30	5.15	6.43	7.45	8.23	8.98	9.58	9.80	9.95	9.95
21	0.05	0.30	0.66	1.02	1.39	1.77	2.34	2.97	3.43	3.83	4.21	5.09	6.35	7.33	8.08	8.87	9.49	9.77	9.96	9.96
22	0.04	0.23	0.54	0.90	1.28	1.66	2.20	2.82	3.29	3.69	4.09	5.04	6.35	7.35	8.10	8.84	9.42	9.73	9.95	9.95
23	0.05	0.27	0.58	0.91	1.26	1.64	2.19	2.78	3.21	3.69	4.19	5.16	6.47	7.46	8.20	8.87	9.43	9.74	9.95	9.95
24	0.05	0.24	0.52	0.86	1.25	1.63	2.15	2.71	3.09	3.52	4.01	5.03	6.36	7.38	8.15	8.81	9.39	9.74	9.96	9.96
25	0.05	0.23	0.47	0.77	1.15	1.56	2.05	2.53	2.84	3.21	3.74	4.88	6.26	7.24	8.00	8.73	9.35	9.75	9.98	9.98
26	0.05	0.20	0.45	0.78	1.17	1.58	2.08	2.63	2.99	3.40	3.95	5.02	6.39	7.44	8.21	8.89	9.48	9.80	9.96	9.96
27	0.05	0.22	0.48	0.78	1.15	1.56	2.03	2.56	2.91	3.29	3.86	4.93	6.33	7.38	8.14	8.91	9.56	9.85	9.98	9.98
28	0.04	0.17	0.40	0.74	1.16	1.52	1.88	2.39	2.76	3.04	3.46	4.54	5.99	7.07	7.90	8.75	9.45	9.80	9.98	9.98
29	0.03	0.18	0.47	0.80	1.19	1.51	1.79	2.27	2.68	3.01	3.41	4.35	5.68	6.76	7.66	8.62	9.38	9.75	9.96	9.96
30	0.01	0.13	0.45	0.82	1.19	1.45	1.69	2.23	2.75	3.13	3.50	4.35	5.61	6.66	7.54	8.47	9.27	9.67	9.91	9.91


  
= 1st Decile
   
= 2nd Decile
   
= 3rd Decile
   
= 4th Decile
   
= 5th Decile


  
= 6th Decile
   
= 7th Decile
   
= 8th Decile
   
= 9th Decile
   
= 10th Decile

Anhang 2 - MSSS-Tabelle (aus: Roxburgh, R H S R et al. 2005)

Intervention	Trial duration (years)	Participants							ARR			Progression			EDSS change			
		Pre-trial progression (months)	MS (years)	SPMS (years)	Mean age (years)	SPMS (%)	PPMS (%)	Baseline EDSS (mean)	Pre-trial	In-trial placebo	In-trial active	EDSS confirmation (months)	Estimated placebo (%)	Actual placebo (%)	Actual active (%)	Placebo*	Active*	
British and Dutch MS Azathioprine Group; <sup>1988</sup> ; n=354	Azathioprine (2.5 mg/kg per day)	3	≥6	9	..	38	19†	14†	3.7	..	0.84	0.73	..	..	..	..	0.80	0.62
Cyclosporine MS Study Group; <sup>1990</sup> ; n=547	Cyclosporin (dose adjusted for trough 300–500 ng/ml)	2	≥12	10	..	40	‡	‡	5.4	..	..	..	3	Mean ΔEDSS 0.5 (worse)	..	..	0.55	0.33
Canadian Cooperative MS Study Group; <sup>1991</sup> ; n=168	Cyclophosphamide (1g/alternate day IV until white cell count <4.5 × 10 <sup>7</sup> ; oral prednisone; or plasma exchange (weekly for 20 weeks), oral cyclophosphamide (1.5–2.0 mg/kg per day, oral prednisone)	2.5 (mean)	≥12	10	..	31	‡	‡	5.7	..	..	..	6	..	29	35 cyclophosphamide, 32 plasma exchange	0.69	0.81 cyclophosphamide, 0.69 plasma exchange
Mayo Clinic-Canadian Cooperative Trial; <sup>1998</sup> ; n=199	Sulfasalazine	3	≥12	6	..	28	11†	13†	2.5	1.5	0.99	0.81	3	75	50	52	0.66	1.01
European Study Group on interferon beta-1b in SPMS; <sup>1998</sup> ; n=718§	Interferon beta-1b (8M IU alternate days)	3	≥6	13	4	41	100	0	5.1	0.85	0.64	0.44	3	50	50	39	0.60	0.47
North American Linomide Investigators; <sup>2000</sup> ; n=715	Roquinimex (1.0, 2.5, and 7.5 mg)	3	≥18	15	..	46	87†	0†	5.2	0.65	¶	¶	3	60	¶	¶	¶	¶
Rice et al; <sup>2000</sup> ; n=159	Cladribine (0.07 mg/kg per day for 5 days for two or six cycles)	1	≥12	11	..	44	70	30	5.6	..	..	..	2	Mean ΔEDSS 1.0 (worse)	..	..	Δ0.3/0	Δ0/0
SPECTRIMS; <sup>2001</sup> ; n=618	Interferon beta-1a (22 or 44 µg 3 per week)	3	≥6	13	4	43	100	0	5.4	0.45	0.71	0.50	3	60	65**	60**	..	..
Cohen et al (IMPACT); <sup>2002</sup> ; n=436	Interferon beta-1a (60 µg per week)	2	≥12	16	..	48	100	0	5.2	0.55	0.3	0.2	3	MSFC used	Median ΔMSFC 0.161 (worse)	Median ΔMSFC 0.096 (worse)	0.27	0.26
Mitoxantrone in progressive MS; <sup>2002</sup> ; n=194	Mitoxantrone (5 or 12 mg/m <sup>2</sup> every 3 months)	2	≥18	10	..	40	50†	0†	4.6	1.33	1.02	0.60 and 0.35 (two doses)	3 and 6	Mean ΔEDSS 0.5 (worse)	..	..	0.23	-0.13††
Andersen et al; <sup>2004</sup> ; n=371	Interferon beta-1a (22 µg/week)	3	≥6	14	5	46	100	0	4.8	0.43	0.27	0.25	6	Median TTP 3.1 years	38	41	0.60	0.60
Paritch et al; <sup>2004</sup> ; n=939	Interferon beta-1b (250 µg or 160 µg/m <sup>2</sup> alternate days)	3	≥6	15	4	47	100	0	5.1	0.42	0.28	0.16	6	50	34**	36**	..	..

(Table 1 continues on next page)

Intervention	Trial duration (years)	Participants							ARR			Progression			EDSS change			
		Pre-trial progression (months)	MS (years)	SPMS (years)	Mean age (years)	SPMS (%)	PPMS (%)	Baseline EDSS (mean)	Pre-trial	In-trial placebo	In-trial active	EDSS confirmation (months)	Estimated placebo (%)	Actual placebo (%)	Actual active (%)	Placebo*	Active*	
(Continued from previous page)																		
European Study on Immunoglobulin in MS trialists; <sup>2004</sup> ; n=318	Immunoglobulin (1 g/kg per month)	2.25	≥12	14	5	44	100	0	5.2	..	0.46	0.46	3	45	44	48	0.5	0.5
Pohlau et al; <sup>2007</sup> ; n=231	Immunoglobulin (0.4 g/kg per month)	2	≥12	..	..	48	85	15	5.6	..	0.26	0.30	3	..	63	48	0.5 (median)	0 (median)
Wolinsky et al (PROMISE); <sup>2007</sup> ; n=943¶¶	Glatiramer acetate (20 mg SC per day)	3	≥6	11	..	50	0	100	4.9	N/A	N/A	N/A	3	50 per year (3.0–5.0); 20 per year (5.5–6.5)	45	40	0.61	0.58
Hawker et al (OLYMPUS); <sup>2009</sup> ; n=439††	Rituximab (1000 mg infusions twice in four courses)	2	≥12	9	..	50	0	100	4.8	N/A	N/A	N/A	3	32	39	30	0.45	0.33
Freedman et al (MAESTRO); <sup>2011</sup> ; n=612	Myelin basic protein 8298 (500 mg IV 6 monthly)	2	Recent	9	..	50	100	0	5.5	0.09	0.15	0.12	6	30	28	31	0.22	0.24
Zajick et al (CUPID); <sup>2013</sup> ; n=498††	Dronabinol (max 28 mg per day)	3	≥12	..	..	52	61	39	5.9	..	..	..	6	70	60	55	..	..

MS= multiple sclerosis. SPMS=secondary progressive multiple sclerosis. PPMS=primary progressive multiple sclerosis. ARR=annualised relapse rate. EDSS=Expanded Disability Status Scale. TTP=time to progression. IV=intravenous. SC=subcutaneous. N/A=not applicable. MSFC=Multiple Sclerosis Functional Composite. \*Positive score represents worsening; negative score represents improvements. †Remainder had relapsing-remitting multiple sclerosis. ‡Not separated. §Data taken from original publication. ¶Trial terminated early; exploratory outcomes taken from patients attending final follow-up. ||SPMS/PPMS. \*\*Taken from Cochrane collaboration. †12 mg/m<sup>2</sup> dose. ††Active/placebo ratio of 2:1; all other studies are 1:1, 1:1.1, or 1:1.1:1.

**Table 1: Summary of baseline characteristics and results from phase 3 trials in progressive multiple sclerosis**

Anhang 3 – gelaufene Studien zur progredienten MS (Ontaneda et al. 2015)

	Estimated completion date	Intervention	Number of people to be randomised	Trial duration (years)	Entry EDSS range	Duration of progression (months)	Ratio of active to placebo	Primary outcome	PPMS or SPMS
<b>Phase 3</b>									
PROMESS (NCT00241254)*	2013	Methylprednisolone (1 g per month) vs cyclophosphamide (750 mg/m <sup>2</sup> ) every 4 weeks for year 1; every 8 weeks for year 2	360	2	4-6-5	≥6	1:1	EDSS progression	SPMS
INFORMS (NCT00731692)†	2014	Fingolimod (0.5 mg per day)	969	3	3-5-6-0	≥24	1:1	Time to confirmed disability progression	PPMS
ASCEND in SPMS (NCT01416181)	2017	Natalizumab (300 mg IV per month)	890	2	3-0-6-5	≥24	1:1	Proportion of participants with worsening of ≥1 on EDSS, T25FW, and 9HPT	SPMS
NCT01433497	2015	Masitinib (6 mg/kg per day)	450	2	2-0-6-0	≥6	1:1	MSFC	SPMS or PPMS
NCT01194570	2017	Ocrelizumab (300 mg twice during 14 days per treatment cycle)	740	2	3-0-6-5	..	2:1	Time to confirmed EDSS progression (in ≥3 months)	PPMS
EXPAND (NCT01665144)	2016	Siponimod (BAF312; 0.25-2.0 mg per day)	1530	2-3.5	3-0-6-5	≥6	1:1	Time to confirmed EDSS progression	SPMS
<b>Phase 2</b>									
EPO-ProgMS (NCT01144117)‡	2013	Erythropoietin (48 000 IU IV in 17 courses)	56	0.5	4-0-6-5	≥24	1:1	Composite of maximum gait distance, 9HPT, trail making	SPMS or PPMS
Abili-T (NCT01684761)	2015	Tcelna (Imilecleucel-T; 30-45 × 10 <sup>6</sup> total cells, five SC doses per year)	180	2	3-0-6-0	..	1:1	Brain atrophy	SPMS
IPPoMS (NCT00950248)	2018	Idebenone (2250 mg/day)	85	2	1-0-7-0	..	1:1	Brain atrophy	PPMS
NCT01188811	2016	Lipoic acid (1200 mg/day)	56	2	..	..	1:1	Brain atrophy	SPMS
SUPREMES (NCT00799890)	2016	Sunphenon EGCG (Epigallocatechin-Gallat, EGCG; 200-800 mg/day)	60	3	3-0-8-0	..	1:1	Brain atrophy	SPMS or PPMS
NCT01259388	2015	Lithium (150 or 300 mg/day)	20	2	3-0-6-5	..	1:1 cross-over	Brain atrophy	SPMS or PPMS
RIViTaLISE (NCT01212094)	2017	Rituximab (intrathecal and IV)	80	2	3-0-7-0	≥3	1:1	Brain atrophy	SPMS
MS-SMART (NCT01910259)	2017	Amiloride (10 mg) or fluoxetine (40 mg) or riluzole (100 mg) per day	440	2	4-0-6-5	≥24	1:1:1:1	Brain atrophy	SPMS
SPRINT-MS (NCT01982942)	2017	Ibudilast 100 mg/day	250	2	3-0-6-5	≥24	1:1	Brain atrophy	SPMS or PPMS
NCT01950234	2017	ACTH (3 days per month SC)	100	3	2-0-6-0	..	1:1	Proportion with ≥20% worsening of T25FW	SPMS or PPMS
NCT02057159	2017	NeuroVax (TCR peptide vaccine)	200	1	≥3.5	..	1:1	Cumulative number of gadolinium-enhanced lesions	SPMS
ACTiMUS (NCT01815632)	2018	Early or late autologous bone marrow infusion	80	2	4-0-6-0	≥12	1:1	Global evoked potential	SPMS or PPMS
<p>EDSS=Expanded Disability Status Scale. PPMS=primary progressive multiple sclerosis. SPMS=secondary progressive multiple sclerosis. MSFC=Multiple Sclerosis Functional Composite. IU=international units. IV=intravenous. SC=subcutaneous. 9HPT=9 hole peg test. ACTH=adrenocorticotropic hormone. T25FW=timed 25 foot walk. TCR=T-cell receptor. *Abstract only* (cyclophosphamide was not better than methylprednisolone and had a higher drop-out rate, only 138 participants were randomly assigned). †Primary endpoint not met. ‡Abstract presented in 2014 (negative study).</p>									
<b>Table 2: Planned or enrolling phase 2 and phase 3 trials in progressive multiple sclerosis</b>									

	Intervention	Trial duration (years)	Entry EDSS range	Pre-trial duration of progression (months)	Mean age of participants (years)	MS/ SPMS* duration (years)	SPMS/ PPMS (%)	Mean EDSS	Primary outcome(s)	Comments
Khatri et al; <sup>26</sup> 1985; n=54	Plasma exchange (weekly for 20 weeks) in addition to low-dose prednisolone and cyclophosphamide	2	..	≥12	39	11/2	Chronic progressive	6.4	EDSS or activities of daily living	EDSS improvement or stabilisation
Gordon et al; <sup>27</sup> 1985; n=20	Plasma exchange (eight exchanges) in addition to prednisolone and azathioprine	About 0.5	..	≥24	36	13	Chronic progressive	6.3	EDSS	Negative
Cook et al; <sup>28</sup> 1986; n=40	TLI (1980 cGy)	2	4.0-8.0	≥12	43	13	Chronic progressive	6.4	Functional scale	Less functional decrease with TLI than with sham treatment
Kastrukoff et al; <sup>29</sup> 1990; n=100	Lymphoblastoid interferon (5 × 10 <sup>6</sup> per day 5C)	2	≤7.0	≥6	45	14	Chronic progressive	6.0	EDSS or MRI lesion load	Negative
Bornstein et al; <sup>30</sup> 1991; n=106	Cop 1	2	2.0-6.5	≥18	42	..	Chronic progressive	5.6	Disability progression (EDSS)	Negative
Sjpe et al; <sup>31</sup> 1994; n=48	Cladribine 0.7 mg/kg IV four courses	1	..	≥24	43	12	Chronic progressive	4.6	Disability progression (EDSS or SNRS); MRI lesion volume; oligoclonal band status	Cross-over design; improvement in mean paired EDSS (1.3) and SNRS (-12.5)
Wiles et al; <sup>32</sup> 1994; n=24	TLI (1980 cGy)	2	≤6.5	≥12	39	8	75/25	5.8	Disability progression (EDSS)	Negative; recruited only 24 of 56 participants needed
Milligan et al; <sup>33</sup> 1994; n=52	Isoprinosine (3 g/day) in addition to pulsed methylprednisolone day 6-10 (0.5 g/day)	2	<5.5	..	41	8	42/8†	2.9	Disability progression (EDSS, ambulation index, MRI lesion load)	Negative
Goodkin et al; <sup>34</sup> 1995; n=60	Methotrexate 7.5 mg per week	2	3.0-6.5	≥6	44	8-11 (median range)	70/30	5.4	Disability progression (EDSS, 9HPT, Box and Block Test, ambulation index)	52% active and 83% given placebo had sustained treatment failure (p=0.01), especially for upper limb function
Cazzato et al; <sup>35</sup> 1995; n=35	Methylprednisolone (1 g/day for 5 days followed by oral prednisolone, four cycles)	0.25	..	..	44	8	0/100	..	EDSS functional systems	Cross-over design; significant improvement in EDSS
Karussis et al; <sup>36</sup> 1996; n=30	Roquinimex (2.5 mg/day)	0.5	3.0-7.0	≥24	42	7	100/0	4.8	Safety; MRI GdE activity; EDSS mean change	Reduced MRI activity
Van Oosten et al; <sup>37</sup> 1997; n=71	Anti-CD4 antibody cM-T412	0.75	3.0-7.0	≥18	37	7	46/0†	5.0-6.0 (median)	MRI GdE activity	Negative
Cook et al; <sup>38</sup> 1997; n=46	Modified TLI (1980 cGy) in addition to low-dose prednisolone	3	3.5-6.5	≥24	41	11	Chronic progressive	5.7	Disability progression (EDSS)	Stopped prematurely owing to low number of participants recruited
Bosco and Cazzato; <sup>39</sup> 1997; n=23	Idebenone (90 mg/day) in addition to IV methylprednisolone	0.7	3.0-6.0	..	46	12	Chronic progressive	4.3	EDSS and ambulation index	Negative
Goodkin et al; <sup>40</sup> 1998; n=108	High-dose or low-dose IV methylprednisolone alternate months; followed by oral methylprednisolone	2	4.0-6.5	≥5	..	..	100/0	..	Disability progression (EDSS, 9HPT, ambulation, Box and Block Test, relapse)	No difference
Paolillo et al; <sup>41</sup> 1999 and Coles et al; <sup>42</sup> 2006; n=25	Alemtuzumab anti-CD52 (20 mg/day for 5 days)	1.5	4.0-6.0	≥12	39	12	100/0	5.4	Disability progression (EDSS); immunological and MRI GdE activity	Cross-over design; reduction in inflammatory activity, but no difference in atrophy rate or EDSS worsening
Skurkovich et al; <sup>43</sup> 2001; n=45	Antibodies to interferon γ or TNFα	1	3.0-7.0	≥12	39	11/3	100/0	4.2	Disability progression (EDSS)	Reduced disease progression in patients with antibodies to interferon γ, but not TNFα

(Table 3 continues on next page)

Intervention	Trial duration (years)	Entry EDSS range	Pre-trial duration of progression (months)	Mean age of participants (years)	MS/ SPMS* duration (years)	SPMS/ PPMS (%)	Mean EDSS	Primary outcome(s)	Comments	
(Continued from previous page)										
Leary and Thompson; <sup>44</sup> 2003; n=50	Interferon beta-1a (30 or 60 µg/week)	2	2.0-7.0	≥24	45	8	0/100	5.2 (median)	Disability progression (EDSS)	Negative
Walker et al; <sup>45</sup> 2005; n=43	Pirfenidone (max dose 2400 mg/day)	1	5.0-8.0	≥24	49	13	100/0	6.2	SNRS	Significant improvement in SNRS
Warren et al; <sup>46</sup> 2006; n=32	MBP8298 (500 mg every 6 months)	2	3.0-7.5	..	45	14	69/31	6.5 (median)	Disability progression (EDSS); reduction in CSF anti-MBP levels	Negative overall outcome, but an effect was noted in HLA DR2/4 sub-group
Montanari et al (ASPIRE); <sup>47</sup> 2009; n=85‡	Azathioprine added to interferon beta-1b	2	..	..	..	..	100/0	..	MSFC	Negative, although low completion rate (45/85)
Montalban et al; <sup>48</sup> 2009; n=73	Interferon beta-1b (8 MU alternate days)	2	3.0-7.0	≥12	49	11	0/67‡	5.2	Disability progression (EDSS)	Negative
Kapoor et al; <sup>49</sup> 2010; n=120	Lamotrigine (mean 78 mg/day)	2	4-6.5	≥24	51	20/8	100/0	6.0	Atrophy rate: partial (central) brain volume	Restricted tolerability; pseudoatrophy was reported; reduced deterioration of T25FW walking speed
Karpha et al; <sup>50</sup> 2010; n=21	Recombinant human erythropoietin (30000 IU per week for 12 weeks)	0.4	..	..	..	..	0/100	..	Maximum walking distance; EDSS	Non-significant improvement in maximum walking distance; EDSS unchanged
Barkhof et al; <sup>51</sup> 2010; n=297	Ibuprofen (30 or 60 mg/day)	1	<5.5	..	36	6	7/0†	3.2	MRI, GdE lesion load	Negative, but reduction of brain atrophy
Vollmer et al; <sup>52</sup> 2011; n=215	Anti-IL12/23 antibody (200 mg weekly or alternate weeks)	0.5	≤6.5	..	44-46 (median)	8	21/0†	3.3	MRI, GdE lesion load	Negative
Connick et al (MSCIMS); <sup>53</sup> 2012; n=10	Autologous mesenchymal stem cells	2	5.5-6.5	..	49	14	100/0	6.1	Visual pathway: structural and functional measures	Improvement in some visual parameters and EDSS
Vermersch et al; <sup>54</sup> 2012; n=35	Masitinib (3-6 mg/kg per day)	1	2.0-6.5	≥12	48	9	..	4.9	Safety; MSFC	Trend towards MSFC improvement
Arun et al; <sup>55</sup> 2013; n=14	Amiloride (10 mg/day)	1	..	..	54 (median)	6	0/100	4.8	Atrophy rate: whole brain and tissue integrity	Significant reduction in atrophy rate
Mostert et al; <sup>56</sup> 2013; n=42	Fluoxetine (40 mg/day)	2	3.5-6.5	≥24	49	14	69/31	5.8-6.0 (median)	Disability progression (EDSS, 9HPT, ambulation index)	Overall negative; however, positive trends for EDSS and 9HPT progression
Chataway et al (MS-STAT); <sup>57</sup> 2014; n=140	Simvastatin (80 mg/day)	2	4.0-6.5	≥24	50	21/7	100/0	5.8	Atrophy rate: whole brain	Atrophy rate reduced from 0.6% to 0.3% (adjusted 43% reduction); reduced deterioration in EDSS and MSIS29, but not MSFC
Trials not listed are those in Cochrane reviews. <sup>58,59</sup> EDSS=Expanded Disability Status Scale. MS=multiple sclerosis. SPMS=secondary progressive multiple sclerosis. PPMS=primary progressive multiple sclerosis. TLI=total lymphoid irradiation. IV=intravenous. SC=subcutaneous. 9HPT=9 hole peg test. GdE=gadolinium enhancement. TNF=tumour necrosis factor. SNRS=Scripps Neurological Rating Scale. MBP=myelin basic protein. MSFC=Multiple Sclerosis Functional Composite. T25FW=timed 25 foot walk. IU=international units. MSIS29=Multiple Sclerosis Impact Scale-29. *SPMS duration not given in most cases. †Remainder had relapsing-remitting multiple sclerosis. ‡Abstract only. §Remainder had transitional multiple sclerosis.										
<b>Table 3: Phase 2 trials in progressive multiple sclerosis</b>										

Anhang 4 – aktuell laufende Studien zur progredienten MS (Ontaneda et al. 2015)

## **10 Danksagung**

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Tania Kümpfel für die Überlassung des spannenden Themas sowie die ausgezeichnete Betreuung. Die stets unkomplizierte und freundliche Resonanz sowie konstruktive Kritik haben mich fortwährend motiviert und die zügige Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht.

Ein besonderer Dank gilt des Weiteren meinen Eltern Gerd und Angelika Rauch, die mich auf meinem Weg durch Schulzeit und Studium begleitet haben und mir stets Unterstützung, Aufmunterung und Geduld entgegenbrachten.

# 11 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Klinische Charakteristika und Erkrankungsverlauf bei Patienten mit primär  
progredienter Multipler Sklerose**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient  
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen  
sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der  
Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in  
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades  
eingereicht wurde.

München, 23.02.2017

Maximilian Stefan Rauch