



**Technische Universität München
Fakultät für Medizin**

Der prädiktive Wert spinaler Läsionen im frühen Stadium der multiplen Sklerose

Laura Natalia Harabacz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban
Prüfer*innen der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Mark Mühlau
2. apl. Prof. Dr. Jan Stefan Kirschke

Die Dissertation wurde am 19.05.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	<u> <u>EINLEITUNG</u></u>	1
1.1	SYMPTOMATIK, ÄTIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER MS	1
1.2	KLINISCHE VERLAUFSFORMEN	2
1.3	DIAGNOSTIK.....	3
1.4	THERAPIE.....	4
1.5	SPINALE LÄSIONEN BEI MS.....	5
1.6	DIE ROLLE SPINALER MRT-BILDGEBUNG.....	6
1.7	ZIEL DER ARBEIT	7
2	<u> <u>MATERIALIEN UND METHODEN</u></u>	8
2.1	PATIENTINNENKOLLEKTIV.....	8
2.2	AKQUISITION DER MRT	10
2.2.1	SPINALE MRT	10
2.2.2	KRANIALE MRT	11
2.3	AUSWERTUNG DER MRT	11
2.3.1	SPINALE MRT	11
2.3.2	KRANIALE MRT	17
2.4	KLINISCHE EVALUATION.....	17
2.5	STATISTISCHE ANALYSE.....	18
3	<u> <u>ERGEBNISSE</u></u>	20
3.1	CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS	20
3.2	HÄUFIGKEIT DER RÜCKENMARKSBETEILIGUNG, LÄSIONSANZAHL UND -VOLUMINA.....	22
3.3	VERTEILUNG DER LÄSIONEN ÜBER DIE ANATOMISCHEN SEGMENTE	26
3.4	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LÄSIONSLAST UND KLINISCHEM VERLAUF (PRÄDIKTION)	33
3.5	SPINALE LÄSIONSLASTEN UNTER UNTERSCHIEDLICHER PHARMAKOTHERAPIE	34
4	<u> <u>DISKUSSION</u></u>	35
4.1	LÄSIONSHÄUFIGKEIT BEI DEN VERSCHIEDENEN MS-GRUPPEN.....	36
4.2	VERTEILUNG ÜBER DIE VERSCHIEDENEN RÜCKENMARKSSEGMENTE.....	37
4.3	DER PRÄDIKTIVE WERT SPINALER LÄSIONEN	39
4.4	PHARMAKOTHERAPIE	41
4.5	LIMITATIONEN	42
5	<u> <u>ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG</u></u>	43
6	<u> <u>AUSBLICK</u></u>	46
7	<u> <u>ERKLÄRUNG ZUR KOOPERATION BEI DER DATENAUSWERTUNG</u></u>	48
8	<u> <u>AUFLISTUNG DER VERÖFFENTLICHUNGEN</u></u>	49

<u>9</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>50</u>
<u>10</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>51</u>
<u>11</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>52</u>

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variances)
BWS	Brustwirbelsäule
C1-7	Zervikale Rückenmarkssegmente 1-7
cMRT	Craniale MRT
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
HWS	Halswirbelsäule
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
LWS	Lendenwirbelsäule
L1-5	Lumbale Rückenmarkssegmente 1-5
MS	Multiple Sklerose
MRT, die	Magnetresonanztomographie (bildgebendes Verfahren)
MRT, das	Magnetresonanztomogramm (Schnittbild)
PD	Protonendichte-gewichtete MRT-Sequenz
PPMS	Primär progrediente MS
RRMS	Schubförmig-remittierende (Relapsing remitting) MS
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
sMRT	Spinale MRT
SPMS	Sekundär progrediente MS
Th1-12	Thorakale Rückenmarkssegmente 1-12
TIV	Totales intrakranielles Volumen
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

In diesem Abschnitt wird einleitend auf medizinische Hintergrundinformationen der Multiplen Sklerose (MS) und die Rolle spinaler MRT-Bildgebung eingegangen sowie die Zielsetzung der Arbeit erläutert.

1.1 Symptomatik, Ätiologie, Epidemiologie und Pathophysiologie der MS

MS ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich in Form entzündlicher Läsionen in Kopf und Rückenmark manifestiert. Sie ist die häufigste chronische ZNS-Erkrankung des jungen Menschen in Deutschland (Kip, Schoenfelder and Bleß 2016) und als eine der häufigsten Ursachen für körperliche Behinderung in der westlichen Welt (Kearney, Miller and Ciccarelli 2015) von hoher sozialmedizinischer Relevanz. Mit einer Prävalenz von 50 - 300 pro 100.000 Einwohnern leben derzeit 200.000 - 250.000 Menschen in Deutschland mit MS (Kip et al. 2016), weltweit wird die Zahl der Betroffenen auf 2-3 Millionen geschätzt (Browne et al. 2014).

Je nach Lage der Läsionen betrifft MS verschiedene funktionelle Systeme und kann zu sehr unterschiedlichen Symptomen wie Lähmungen, Tremor, Sprachstörungen, Sehstörungen, Missempfindungen, Wesensveränderung oder Inkontinenz führen (Thompson et al. 2018b). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Thompson et al. 2018b) und der Manifestationszeitpunkt der Erkrankung liegt in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Kip et al. 2016).

Die Ursache und genauen histopathologischen Mechanismen von MS sind bislang nicht hinreichend geklärt (Wiendl, Kieseier and Korsukewitz 2010). Es gilt als gesichert, dass es sich bei der Krankheitsentstehung um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem genetische, epigenetische und Umweltfaktoren mit Risikofaktoren wie Virusinfektionen, Umweltgiften, Übergewicht und Rauchen interagieren (Thompson et al. 2018b). Die Prävalenz von MS steigt mit der geographischen Entfernung vom Äquator, weshalb ein Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel bei der Krankheitsentstehung als wahrscheinlich gilt (Wiendl et al. 2010).

Pathophysiologisch kennzeichnet sich die MS durch die Einwanderung autoreaktiver T-Lymphozyten aus der Peripherie in das ZNS. Hierdurch kommt es zu Entzündungsprozessen,

welche die neuronalen Myelinscheiden schädigen und zu axonaler und neuronaler Zerstörung führen. Reaktiv werden Remyelinisierungsprozesse angestoßen und Astrozyten zur Proliferation angeregt, wodurch gliöse Narben entstehen (Thompson et al. 2018b). Den Endpunkt des fortschreitenden Prozesses von Inflammation, Demyelinisierung, Remyelinisierung, Abbau von Oligodendrozyten, Astrozytose und Neurodegeneration bilden sklerotische Plaques (Compston and Coles 2008), welche im MRT detektiert werden können und namensgebend für die MS sind (Kearney et al. 2015).

1.2 Klinische Verlaufsformen

MS kann sich in verschiedenen Verlaufsformen äußern, deren Unterscheidung sowohl für die Prognose als auch für die Therapie relevant ist.

Diese sind

- das klinisch isolierte Syndrom (KIS),
- die schubförmig verlaufende MS (Relapsing Remitting MS, RRMS),
- die sekundär progrediente MS (SPMS) und
- die primär progrediente MS (PPMS) (Lublin et al. 2014).

Über 90 % der PatientInnen entwickeln als Erstmanifestation der MS ein KIS, welches als Frühsymptom einer möglichen MS definiert ist, ohne die für die Diagnosestellung benötigten McDonald Diagnosekriterien zu erfüllen (Thompson et al. 2018a). Dieses schubförmig verlaufende Entzündungsereignis manifestiert sich häufig in Form einer Optikusneuritis oder Sensibilitätsstörung und heilt zunächst in der Regel ohne Residuen aus (Ghasemi et al. 2017).

Die meisten der PatientInnen mit KIS und einem auffälligen MRT erleiden einen zweiten Schub, was dann als klinisch definierte MS bezeichnet wird und in diesem Fall der Verlaufsform der RRMS entspricht (Thompson et al. 2018b). Mit 87 % der MS-Betroffenen ist die RRMS die häufigste Verlaufsform bei jungen PatientInnen (Ghasemi et al. 2017) und durch akute, klar definierte Schübe gekennzeichnet, auf die eine komplette Remission oder eine Erholung mit nur geringem Restdefizit folgt. Bei mehr als 40 % der PatientInnen geht die RRMS innerhalb von 10 Jahren in eine SPMS über (Scalfari et al. 2014). Diese verläuft weiterhin schubförmig, jedoch heilen die Schübe nicht mehr klinisch aus, sondern hinterlassen permanente Einschränkungen.

Bei 10-15 % der PatientInnen verläuft die Erkrankung nicht schubförmig, sondern nimmt direkt von Beginn der Erkrankung einen progredienten Verlauf mit steter Zunahme der Behinderung. Diese als primär progrediente MS (PPMS) bezeichnete Verlaufsform betrifft vor allem das Rückenmark, sodass PatientInnen tendenziell weniger Hirnläsionen aufweisen und häufig unter einer klassischen Rückenmarkssymptomatik mit Gangstörungen, Schwäche, Steifigkeit und Gleichgewichtsstörungen leiden (Ghasemi et al. 2017).

1.3 Diagnostik

Die Diagnose MS basiert auf der Integration klinischer, labortechnischer und bildgebender Untersuchungen (Thompson et al. 2018a). Neben Anamnese, neurologischen Untersuchungen, Blutuntersuchungen und Liquordiagnostik wird bei der Diagnostik die MRT-Bildgebung zur Detektion der Läsionen in Kopf und Rückenmark eingesetzt. Die Diagnose MS erfordert die Erfüllung der McDonald-Kriterien, die schwerpunktmäßig auf klinischen und MS-typischen Veränderungen in Form von Läsionen im MRT basiert (Kip et al. 2016) und anhand welcher der Nachweis über die örtliche und zeitliche Dissemination des Entzündungsgeschehens erbracht wird. Die MRT erreicht mit rund 95 % eine hohe Sensitivität bei der Detektion MS-typischer Veränderungen (Kip et al. 2016), sodass sie das wichtigste paraklinische Tool in der Diagnostik darstellt und sowohl bei der Diagnosestellung als auch beim Krankheitsmonitoring eine wichtige Rolle spielt. Die MS ist eine Ausschlussdiagnose und darf daher nur gestellt werden, wenn sich keine bessere Erklärung für die Symptome finden lässt (Hemmer et al. 2021). Abbildung 1 zeigt die 2001 eingeführten und zuletzt 2017 revidierten McDonald-Kriterien im Detail.

McDonald-Kriterien 2017 (Thompson et al. 2018a)		
Klinische Präsentation	Läsionen	Weitere Anforderungen zur Diagnose
Schubhaft remittierende MS		
≥2 klinisch nachgewiesene Schübe	≥2	Keine
≥2 klinisch nachgewiesene Schübe	1	<u>Räumliche Dissemination</u> Entweder ein klinisch nachgewiesener Schub einer zweiten, räumlich getrennten, klinisch nachgewiesenen Läsion oder Nachweis der räumlichen Dissemination im MRT
1 klinisch nachgewiesener Schub	≥2	<u>Zeitliche Dissemination</u> Entweder ein weiterer klinisch nachgewiesener Schub oder Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT oder Nachweise oligoklonaler Banden (OCB) im Liquor, die im Serum nicht vorhanden, d.h. liquor-spezifisch, sind
1 klinisch nachgewiesener Schub	1	<u>Räumliche UND zeitliche Dissemination</u>
Primär Progrediente MS		
≥1 Jahr klinische Behinderungsprogression ohne Schübe		Zutreffen von mindestens zwei der folgenden drei Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - mindestens eine T2-Läsion periventrikulär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell - mindestens 2 T2- Läsionen im spinalen MRT - Nachweis von liquor-spezifischen oligoklonalen IgG-Banden

Abbildung 1: McDonald-Kriterien zur MS-Diagnosestellung, neueste Version aus dem Jahr 2017

1.4 Therapie

Derzeit ist keine kurative Therapie der MS verfügbar. Es bestehen jedoch Therapieoptionen, die den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen und Begleitsymptome lindern. Die Weiterentwicklung dieser Therapieoptionen hat in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verzögerung und Abschwächung der Krankheitsprogression und einer Verbesserung der Lebensqualität geführt. Therapiekonzepte basieren auf den drei Grundsäulen einer akuten Schubtherapie, einer verlaufsmodifizierenden Stufentherapie und einer symptomatischen Therapie (Hemmer et al. 2021). Während die akute, zeitlich begrenzte Schubtherapie mit Glukokortikoiden oder Plasmapherese beim Auftreten von Schüben einer schnellen Eindämmung des Entzündungsgeschehens dient, beinhaltet die verlaufsmodifizierende Stufentherapie eine dauerhafte Therapie mit Immuntherapeutika zur Prävention und Abschwächung von Schüben. Bei der symptomatischen Therapie liegt der Fokus auf von MS verursachten Begleitsymptomen wie Fatigue, Sehstörungen, Spastik oder Inkontinenz.

Je nach Krankheitsverlauf, Alter, Compliance, Nebenwirkungsprofil und individuellen Faktoren wie dem Vorhandensein eines Familienwunsches bei Frauen kommen bei der verlaufsmodifizierenden Therapie Immuntherapeutika unterschiedlicher Wirksamkeitsstufen zum Einsatz. Diese beinhalten

- in der Wirksamkeitskategorie 1 Beta-Interferone einschließlich Peg-Interferon, Dimethylfumarat, Glatiramerolide und Teriflunomid,
- in der Wirksamkeitskategorie 2 Cladribin, Fingolimod, Ozanimod und
- in der Wirksamkeitskategorie 3 Alemtuzumab, CD20 Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab) und Natalizumab (Hemmer et al. 2021).

Zu Beginn der Erkrankung wird häufig mit Basistherapeutika wie Interferonen oder Glatirameracetat therapiert, die ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Bei hochaktiven Verlaufsformen oder Ausbleiben des Therapieerfolgs kommen Eskalationstherapeutika mit höherer Wirksamkeitsstufe zum Einsatz.

Verlaufsmodifizierende Therapieoptionen zeigen bei den schubförmigen Verläufen eine höhere Wirksamkeit als bei den progressiven Formen der Erkrankung (Kip et al. 2016). In den letzten Jahren wuchs die Zahl von Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen, sodass unter Beachtung von Wirksamkeit und Nebenwirkung eine individuell angepasste Therapie an Bedeutung gewinnt (Stangel et al. 2013). MS zeigt interindividuell sehr unterschiedliche Verläufe, sodass die adäquate Einschätzung des Krankheitsverlaufs und ein effektives Monitoring der Erkrankung von hoher Wichtigkeit für eine optimale Behandlung sind.

1.5 Spinale Läsionen bei MS

Das entzündliche Geschehen der MS manifestiert sich in Gehirn und Rückenmark in Form von Volumenverlust von Hirn- und Rückenmarksmasse (Atrophie) sowie Entmarkungsherden in Form klar abgrenzbarer (fokaler) oder unscharf abgrenzbarer (diffuser) Läsionen. MS-typische Läsionen treten als einzelne oder multiple exzentrische Herde in der weißen und grauen Substanz des Rückenmarks auf und wahren häufig nicht die Grenze zwischen den Substanzen. Fokale Läsionen sind dabei vornehmlich mit akuten Entzündungsprozessen assoziiert und treten ab Beginn der Erkrankung und im Rahmen von Schüben bei der RRMS und der SPMS auf, während diffuse Läsionen vermehrt mit Demyelinisierungsprozessen, axonalem Verlust

und diffuser Entzündung in Verbindung stehen und bei fortschreitender Erkrankung, d.h. bei der SPMS und PPMS, eine zunehmende Rolle spielen (Kearney et al. 2015). Bis zu 83% der MS-PatientInnen weisen spinale Läsionen auf (Bot et al. 2004).

MS-typische Läsionen lassen sich im konventionellen MRT darstellen. Da bei PD-gewichteten und FLAIR Sequenzen das Liquor-Signal dunkel zur Darstellung kommt, eignen sich diese Sequenzen besonders, um MS-Läsionen von anderen (pseudo) zystischen, liquorisointensen Pathologien abzugrenzen. Die Unterscheidung zwischen chronischen, älteren und akuten, neu aufgetretenen Läsionen gelingt mithilfe T1-gewichteter Sequenzen und der Gabe von Kontrastmittel. Chronische Läsionen stellen sich im nativen, T1-gewichteten MRT als Zeichen bleibender Schäden zunächst hypointens dar. Da die Blut-Hirn-Schranke während eines Schubes gestört ist, reichert sich gadoliniumhaltiges Kontrastmittel in aktiven Läsionen an, sodass diese dann hyperintens erscheinen (Rovira, de Stefano and al. 2016). In T2-gewichteten MRT-Sequenzen stellen sich MS-Läsionen hyperintens dar.

1.6 Die Rolle spinaler MRT-Bildgebung

Läsionen im spinalen MRT (sMRT) sind seit 2001 Teil der McDonald-Kriterien und haben mittlerweile für die Diagnosestellung eine gleiche Gewichtung wie Läsionen in den einzelnen Hirnregionen (Polman et al. 2011). Bei der Diagnose wird die sMRT zum Ausschluss von Differentialdiagnosen sowie zum Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination eingesetzt und trägt bei nicht eindeutigem kranialen MRT Befund zur Erhöhung der Diagnosespezifität und –sensitivität bei (Rovira et al. 2016). Im Verlaufsmonitoring ist sie bei atypischen oder unerwarteten, neuen spinalen Symptomen sowie in Fällen indiziert, in denen sich das klinische Bild nicht durch das cMRT erklären lässt (Kearney et al. 2015).

Trotz des anerkannten Beitrags der sMRT kommt der kranialen MRT sowohl im klinischen Kontext als auch in der Forschung bislang die größere Bedeutung zu (Kearney 2018). Derzeit gibt die deutsche Gesellschaft für Neurologie eine klare Empfehlung zum Einsatz der cMRT sowohl bei Verdacht auf das Vorliegen der Erkrankung als auch bei einer Nachuntersuchung nach zwölf Monaten, während die sMRT regelhaft bei der Diagnosestellung, nicht aber routinemäßig beim Krankheitsmonitoring empfohlen wird (Hemmer et al. 2021).

Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die sMRT technisch herausfordernder, schlechter standardisierbar, teurer und zeitintensiver ist als die kraniale (Healy et al. 2012). Das Rückenmark ist als anatomisch gesehen kleinere, mobilere Struktur anfälliger für Bildartefakte (Rovira et al. 2016) und da der Nachweis von Krankheitsaktivität oft schon auf Basis der kranialen MRT erbracht werden kann, gilt diese oft als hinreichend sensibler Marker für den Nachweis von Krankheitsaktivität.

Die Läsionslast im cMRT korreliert häufig überraschend gering mit der funktionellen Beeinträchtigung der PatientInnen. Dieses als „klinikoradiologische Paradoxon“ bezeichnete Phänomen (Barkhof 2002) ist beim Rückenmark als klinisch sehr eloquenter Struktur weniger stark zu beobachten, jedoch relativierte der breite Einsatz hoch auflösenden sMRTs in den letzten Jahren die Annahme einer „totalen Eloquenz“. Die Korrelation von Rückenmarksauffälligkeiten mit funktionellen Einschränkungen sowie die Frage, inwieweit das Vorhandensein von MS-Läsionen eine Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf erlaubt, sind gegenwärtig Gegenstand der Forschung. Da Studien zur Prädiktionskraft von Läsionen und dem Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und radiologischen Befunden uneinheitliche Ergebnisse erbrachten, weisen Autoren immer wieder auf die Notwendigkeit von Studien an großen Kohorten hin (Lublin 2014).

1.7 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden aus einer Beobachtungsstudie stammende MRT-Bilder von Rückenmark und Gehirn bei MS-PatientInnen ausgewertet, um die Auftretenswahrscheinlichkeit, Lokalisation und Ausprägung spinaler Beteiligung bei verschiedenen MS-Gruppen zu analysieren. Mit der Fragestellung nach dem prädiktiven Wert spinaler Läsionen bei MS wurde die Korrelation zwischen spinaler Läsionslast und weiteren Faktoren mit funktionellen Einschränkungen im späteren Verlauf untersucht.

Während sich viele Studien der vergangenen Jahre auf das zervikale Rückenmark beschränkten und relativ kleine PatientInnenkollektive untersuchten, widmet sich diese Arbeit der Untersuchung spinaler Läsionen entlang des gesamten Rückenmarks bei einem vergleichsweise großen PatientInnenkollektiv. Da die richtige Therapieentscheidung zur Eindämmung der Krankheitsaktivität zu einem nahen Zeitpunkt an der Diagnosestellung

wichtig ist und nach langer Erkrankungsdauer oft eine sehr ausgeprägte Myelopathie besteht, legt diese Arbeit ihr Hauptaugenmerk auf das frühe Stadium der Erkrankung.

2 Materialien und Methoden

Dieses Kapitel beschreibt die Auswahl des PatientInnenkollektivs, die Akquisition und Auswertung des MRT-Bildmaterials, die Daten zur klinischen Evaluation sowie die statistischen Analysen.

2.1 PatientInnenkollektiv

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie am Klinikum rechts der Isar in München, für welche Daten von 588 PatientInnen und 30 gesunden KontrollprobandInnen ausgewertet wurden. Das MRT-Bildmaterial wurde durch die Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie erhoben, die klinischen PatientInnendaten durch die Klinik und Poliklinik für Neurologie. Die Nutzung und Aufarbeitung der Daten erfolgte im Rahmen der TUM-MS-Studie, welche von der zuständigen Ethikkommission gebilligt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Der wissenschaftlichen Nutzung der Daten stimmten die PatientInnen und KontrollprobandInnen schriftlich zu.

Das Studienkollektiv beinhaltet PatientInnen zwischen 18 und 60 Jahren, die sich im Zeitraum von 2009 bis 2017 im Rahmen der MS-Diagnostik im Klinikum rechts der Isar vorgestellt hatten und

- bei denen die Verdachtsdiagnose MS im Verlauf bestätigt wurde,
- bei denen keine andere relevante Erkrankung wie z.B. Neuromylitis Optica, isolierte Myelitis oder Lupus erythematodes im Verlauf diagnostiziert wurde und
- bei denen ein cMRT sowie eine vollständige axiale und sagittale sMRT-Bildgebung angefertigt worden war.

205 PatientInnen wurden exkludiert, da nicht das gesamte Rückenmark von Höhe des zweiten Halswirbels bis zum Conus medullaris abgebildet worden war oder zu große Lücken zwischen den Stacks bestanden. 41 PatientInnen wurden im Verlauf aufgrund von schlechter Bildqualität (n=34) und/oder technischen Bildregistrierungsfehlern (n=7) ausgeschlossen.

Das hierdurch entstandene PatientInnenkollektiv umfasste 588 PatientInnen, für die vollständige axiale und sagittale spinale Bilddatensätze, standardisiert ausgewertete, kraniale MRT-Bilddatensätze aus einem anderen Forschungsprojekt sowie Scores auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) vorlagen. Von den PatientInnen wiesen 160 ein KIS, 359 eine RRMS, 43 eine SPMS und 26 eine PPMS auf. Es wurden die zum Zeitpunkt der sMRT diagnostizierten MS-Subtypen verwendet, eine nachträgliche Reklassifizierung entsprechend der 2017 revidierten McDonald-Kriterien erfolgte nicht. Der erste verfügbare EDSS Score wurde als Baseline EDSS Score festgelegt.

Die MRT-Bildgebung der 30 gesunden KontrollprobandInnen (healthy controls, HC) stammte aus der hauseigenen Datenbank und war bei diesen PatientInnen im Kontext medizinischer Untersuchungen aufgrund von Symptomen angefertigt worden, die retrospektiv nicht mit einer chronischen oder schweren neurologischen Erkrankung in Verbindung gebracht werden konnten (beispielsweise vorübergehende sensorische Ausfallsymptomatik aufgrund einer mechanischen Irritation eines peripheren Nerven).

Im deskriptiven Teil der Arbeit wurden die PatientInnen nach ihrem MS-Subtyp gruppiert und für die jeweilige Kohorte ein Mindest- bzw. Höchstwert der Erkrankungsdauer definiert, um die Homogenität und Vergleichbarkeit der Kohorten zu erhöhen. Die vier deskriptiven Kohorten waren:

- „frühe MS“: frühe, schubförmige MS (KIS (n= 155) und RRMS (n=231) sowie Erkrankungsdauer <5 Jahre)
- „späte MS“: späte, progrediente MS (SPMS (n=36) und PPMS (n=6) sowie Erkrankungsdauer >5 Jahre)
- „alle MS“ (KIS, RRMS, SPMS und PPMS sowie Erkrankungsdauer <15 Jahre)
- „MS und HC“ („alle MS“ plus 30 gesunde Kontrollen).

Für den prädiktiven Teil der Arbeit wurden von unserem Gesamtkollektiv die PatientInnen eingeschlossen, bei welchen der Baseline EDSS höchstens 3 Monate vor oder nach dem sMRT erhoben worden war und von denen ein Follow-Up EDSS Score mindestens 2 Jahre nach Erhebung des Baseline EDSS vorlag. In der Kohorte „frühe MS“ traf dies für 179 PatientInnen (72 KIS, 107 RRMS) und in der Kohorte „alle MS“ für 209 PatientInnen (72 KIS, 131 RRMS, 2 SPMS, 4 PPMS) zu. Die statistische Analyse zum prädiktiven Wert der Läsionen bezieht sich auf diese Teilkohorten.

Der Auswahlprozess des PatientInnenkollektivs und der Teilkohorten ist in Abbildung 2 veranschaulicht.

Das PatientInnenkollektiv und seine Teilkohorten

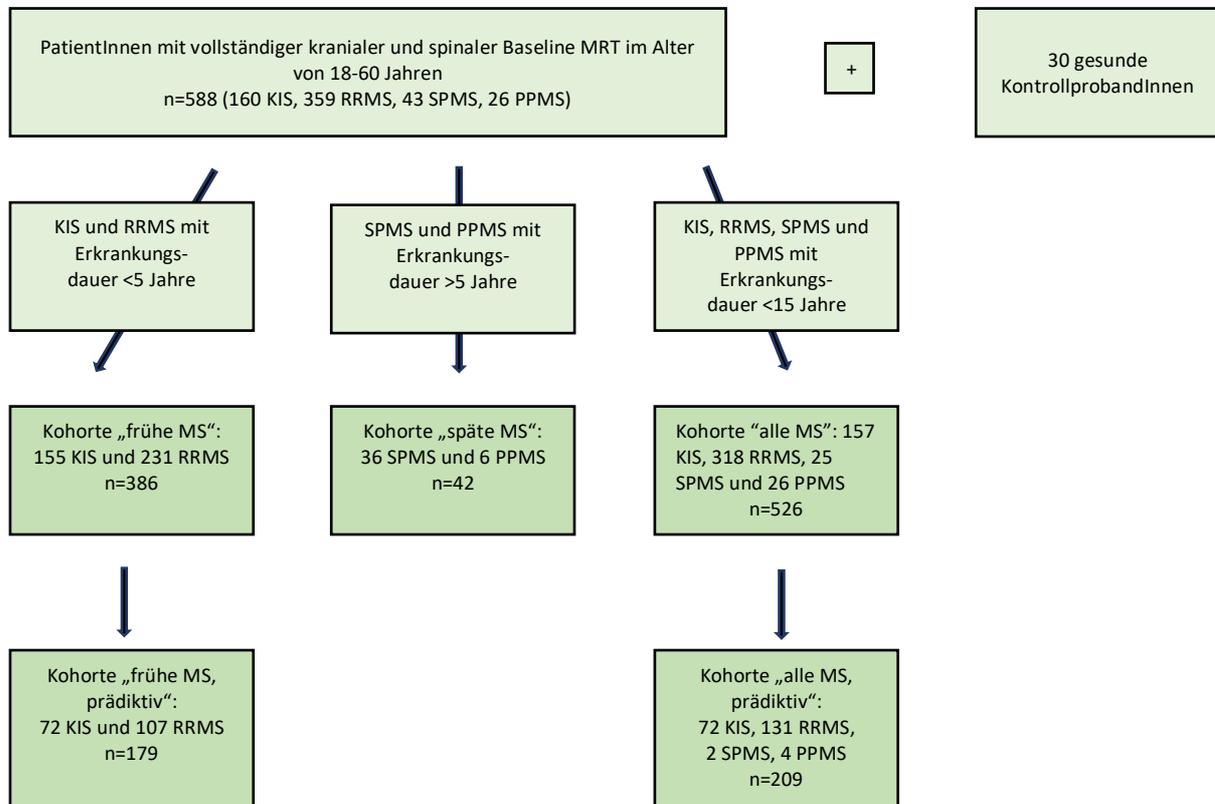


Abbildung 2: Auswahlprozess des PatientInnenkollektivs und der Teilkohorten

2.2 Akquisition der MRT

2.2.1 Spinale MRT

Die Analyse der spinalen Volumina und Läsionen erfolgte auf axialen und sagittalen 2D T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo Sequenzaufnahmen, welche auf den hauseigenen 1,5 und 3-Tesla Geräten Philips Ingenia, Philips Achieva dStream, Philips Ingenia Elition X (Philips Medical Systems, Niederlande) und Siemens Magnetom Verio (Siemens Healthineers, Deutschland) mithilfe von Wirbelsäulen- oder Brust- und Abdominalspulen angefertigt wurden. Über 90 % der Aufnahmen stammten von 3-Tesla Geräten. Es wurden jeweils die frühesten verfügbaren spinalen Aufnahmen der PatientInnen verwendet und als Baseline sMRT festgelegt.

Die axialen Bilder wurden mit der Schichtdicke 4 mm und mit 1 mm Gap aufgenommen, die sagittalen Bilder mit 2 mm Schichtdicke und 0.2 mm Gap. Die typische

Field of View der axialen Bilder lag bei 115 mm, die räumliche Auflösung bei 0,4 mm (Range von 0,3 mm bis 0,5 mm), bei den sagittalen Bildern lag die Field of View bei 250 mm und die räumliche Auflösung bei 0,9 mm (Range von 0,8 bis 1,0 mm). Die Bilder wurden vor der Segmentierung in der sagittalen Ebene zusammen betrachtet und dabei festgehalten, ob sie sich überschneiden, oder ob sich zwischen den Stacks eine Lücke befand. Diese Overlaps bzw. Gaps wurden am Monitor ausgemessen und in der internen Datenbank für die spätere Analyse dokumentiert.

2.2.2 Kraniale MRT

Die kraniale MRT-Bildgebung wurde am 3 Tesla Scanner Achieva (Philips Medical Systems, Niederlande) durchgeführt. Es wurden T1-gewichtete 3D Spoiler-Gradienten-Echo Sequenzen mit den Parametern Time of Repetition 9 ms, Time of Echo 4 ms und Voxelgröße 1 mm isotrop sowie T2-gewichtete Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Turbo-Spin-Echo Sequenzen mit den Parametern Time of Repetition 10000 ms, Time of Echo 140 ms, Time of Inversion 2750 ms und der Voxelgröße $1.0 \times 1.0 \times 1.5$ mm durchgeführt.

2.3 Auswertung der MRT

2.3.1 Spinale MRT

Die qualitative Auswertung der spinalen Bildgebung beinhaltete die Segmentierung des Rückenmarks auf den axialen Schnitten sowie die Festlegung einer anatomischen Ober- und Untergrenze auf den sagittalen Bildern. Da die Segmentierungen zu gleichen Teilen von meinem Mitdoktoranden Viktor Pineker und mir durchgeführt wurden, erfolgte zunächst eine Anleitungsphase durch Prof. Jan Kirschke als erfahrenen Neuroradiologen und eine mehrwöchige Trainingsphase, um ein einheitliches Vorgehen beider RaterInnen zu gewährleisten. Die Analyse der Interrater-Reliabilität erfolgte durch eine Vergleichsprüfung an 25 zufällig ausgewählten PatientInnen, deren Bildmaterial unabhängig durch beide RaterInnen segmentiert wurde. Von diesen PatientInnen wiesen 15 Läsionen auf. Die Ergebnisse wurden voxel-weise verglichen und ein über alle PatientInnen gemittelter Dice-Koeffizient von 0,98 beim Rückenmarksvolumen und 0,79 bei den Läsionen ermittelt, was einer sehr guten Übereinstimmung entspricht.

Die Segmentierungen (Abbildung 3) erfolgten auf den T2-gewichteten, im DICOM Format vorliegenden MRT-Bilder mit dem auf der semiautomatischen, Open-Source Software

Seg3D¹ basierenden 3D-Bildanalyse-Segmentierungstool BrainSeg3D©², Version 2.2.1 (<http://lit.fe.uni-lj.si/tools.php?lang=eng>).

Rückenmark und Läsionen wurden zunächst in der in der axialen Ebene auf allen verfügbaren Schnitten von der Medulla oblongata bis zur Verjüngung des Rückenmarks im Bereich der Cauda equina segmentiert, wobei pro PatientIn je eine Maske für den Gesamtquerschnitt des Rückenmarks und bei Vorliegen von Läsionen eine separate Maske für Läsionen erstellt wurde. Der das Rückenmark enthaltende Ausschnitt (orangefarbener Kreis in Abbildung 3b) wurde hierbei manuell für jeden Schnitt durch eine initiale Zelle als Anfangsregion festgelegt, zu der ein „Region Growing Algorithmus“ bis zu einer definierten Grauwertdifferenz Nachbarzellen hinzufügte. Die so entstandenen Segmentierungsvorschläge für die Grenze zwischen dem Canalis vertebralis und dem umgebenden, im T2-Bild hyperintens dargestellten Liquor cerebrospinalis (blau umrundete Rückenmarksform, Abbildung 3b) wurden visuell überprüft und die Segmentierung entweder bestätigt (blauer Außenrand und schraffierte, orangefarbene Innenfläche, Abbildung 3c) oder manuell korrigiert. Korrekturen waren in lumbalen Rückenmarksabschnitten häufiger als im Zervikalmark erforderlich, da sich die Grauwerte des in Richtung Cauda equina verjüngenden Rückenmarks weniger stark vom umgebenden Liquor cerebrospinalis unterscheiden. In den meisten Fällen lagen die axialen Bilder als drei Einzelstacks mit einer geringen Überlappung zu je 25-35 Schnittbildern für die Bereiche C2-Th1 (zervikal), C7-Th1 (thorakal) und Th7-L1 (thorakolumbal) vor, in wenigen Fällen zu 4 oder 5 Stacks mit entsprechend weniger Schnitten. Pro PatientIn wurden Segmentierungsmasken für 75 bis 110 axiale Schnitte erstellt (Abbildung 3d).

¹ Seg3D ist ein Volumensegmentierungstool des *NIH Center for Integrative Biomedical Computing* am Scientific Computing und Imaging Institute der University of Utah, USA

² 2013 vom *Laboratory of Imaging Technologies* der Fakultät für Elektrotechnik an der University of Ljubljana, Slowenien

Semiautomatisierte Rückenmarkssegmentierung in BrainSeg3D©

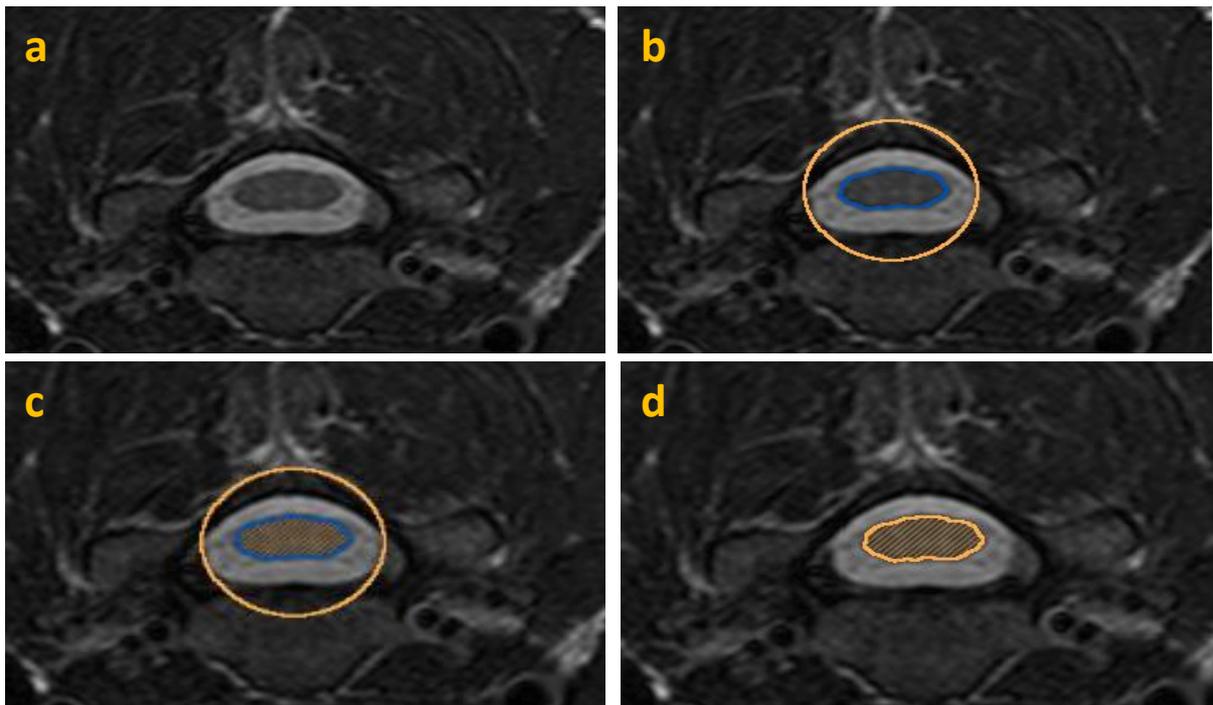


Abbildung 3: Semiautomatisierte Segmentierung des Rückenmarksquerschnitts in der axialen Ebene

Die Segmentierung der hyperintensiven, spinalen Läsionen erfolgte als manuelle Segmentierung auf den axialen Bildern in BrainSeg3D©. Unter Abgleichung mit den radiologischen Befunden wurde das Rückenmark auf das Vorhandensein hyperintensiver, scharf abgrenzbarer, fokaler Signalanhebungen untersucht und diese manuell segmentiert (Abbildung 4). Die Segmentierungen wurden als MAT-Dateien erstellt und später mithilfe eines hausintern hierfür entworfenen Skripts in Nifti-Dateien umgewandelt.

Manuelle Läsionssegmentation in BrainSeg3D©

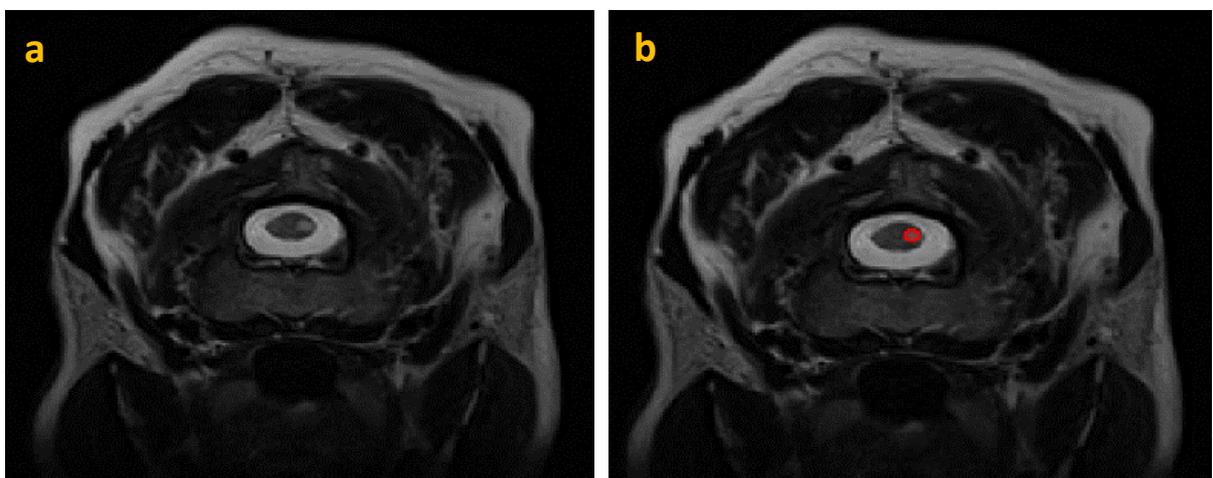


Abbildung 4: Manuelle Segmentierung der Läsionen in der axialen Ebene

Die Segmentierung erfolgte auf den axialen Schnittbildern, da die Sensitivität für Läsionen in der axialen Ebene höher ist (Galler et al. 2016). Die Betrachtung der sagittalen Ebene lässt jedoch eine präzisere Bestimmung der anatomischen Höhe eines Schnittbildes zu, weshalb in einem zweiten Schritt auf den sagittalen Bildern die einheitliche anatomische Ober- und Untergrenze für die fertigen Segmentierungen festgelegt wurde. Hierfür wurden die Segmentierungen in die Open-Source-Segmentierungssoftware ITKSnap 3.8.0 importiert, in welcher die Segmentierungsmasken mit ihren zugehörigen axialen Bilddateien gleichzeitig mit den korrespondierenden sagittalen Bilddateien ko-registriert und dargestellt werden konnten. Die Segmentierung erschien so in der sagittalen Ebene nicht mehr nur als Vorschau der zugrunde liegenden axialen Bilder, sondern wurde um die Bildinformation des hoch auflösenden, sagittalen Bilds erweitert (siehe Abbildung 5).

Darstellung der Segmentierungen in der sagittalen Ebene in ITKSnap

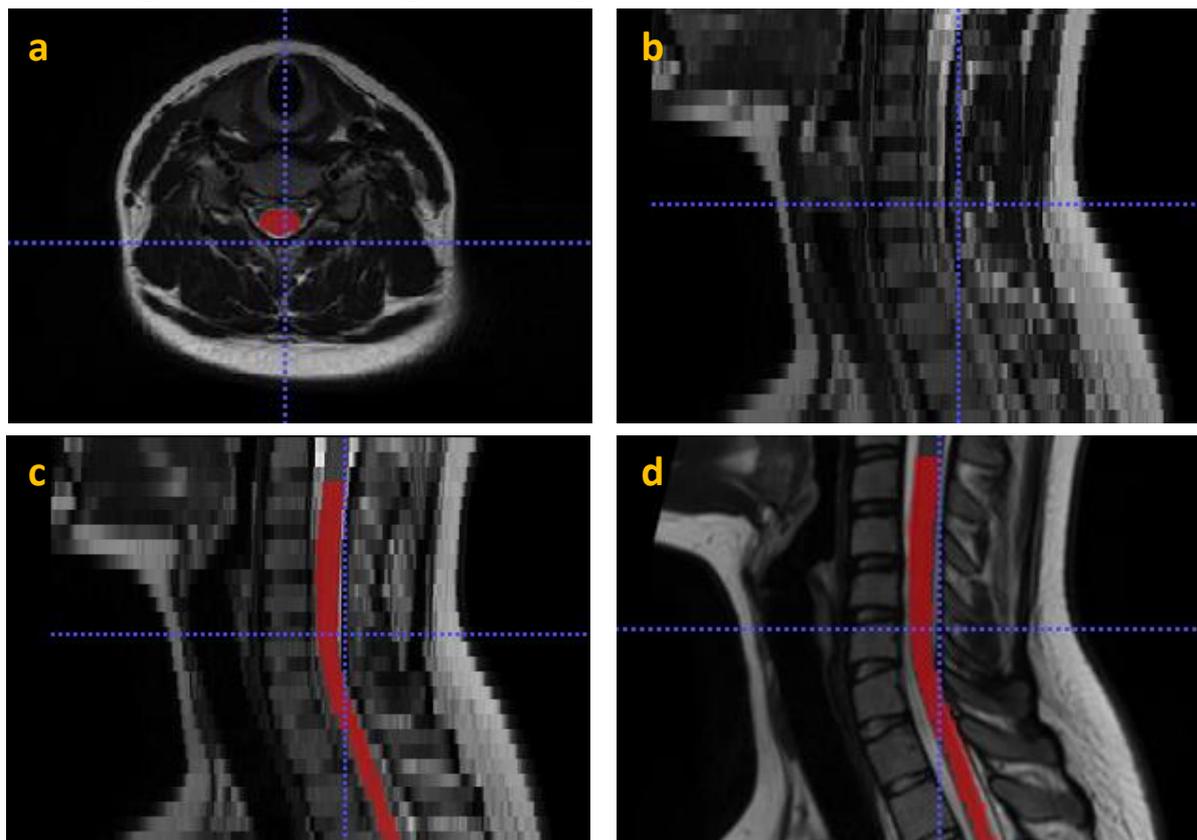


Abbildung 5: Gleichzeitige Darstellung der Segmentierung und des sagittalen Bilds

a) axiales Bild mit Segmentierung

b) auf Basis des axialen Bilds berechnete Vorschau der sagittalen Ebene in geringer Auflösung

c) auf Basis des axialen Bilds berechnete Vorschau der sagittalen Ebene in geringer Auflösung mit Segmentierung aus a)

d) Segmentierung in hochauflösendem Bild mit dem sagittalen Bild als Zusatzinformation

In dieser Ansicht konnten anatomische Landmarken für die Ober- und Untergrenze der Auswertung der Segmentierungen festgelegt werden. Als obere anatomische Landmarke wurde die Unterkante des 2. Halswirbels im 1. Stack (HWS) festgelegt (Abbildung 6a). Da die Höhe des kaudalen Endes des Rückenmarks interindividuell zwischen T12 und L1/2 variiert, wurde als Unterkante der im sagittalen Bild gut erkennbare Conus medullaris als anatomische Untergrenze festgelegt und im kaudalsten Stack (LWS) markiert (Abbildung 6b).

Nach Abschluss der Segmentierungen durch beide RaterInnen wurde zusätzlich jeweils die Hälfte der eigens bearbeiteten Bilddatensätze unter den RaterInnen ausgetauscht und die anatomischen Landmarken auf den sagittalen Bildern zur Hälfte auf den eigenen, zur Hälfte auf den Segmentierungen der anderen Person markiert. Im finalen Schritt der visuellen Überprüfung der Gesamtsegmentierungen wurde auch die andere Hälfte getauscht und die Prüfung für das Kollektiv der anderen Person durchgeführt. Auf diese Weise wurden alle Segmentierungen durch beide RaterInnen gesichtet, um sicher zu stellen, dass die Segmentierungen so einheitlich wie möglich erfolgten.

Festlegung der anatomischen Landmarken in ITKSnap

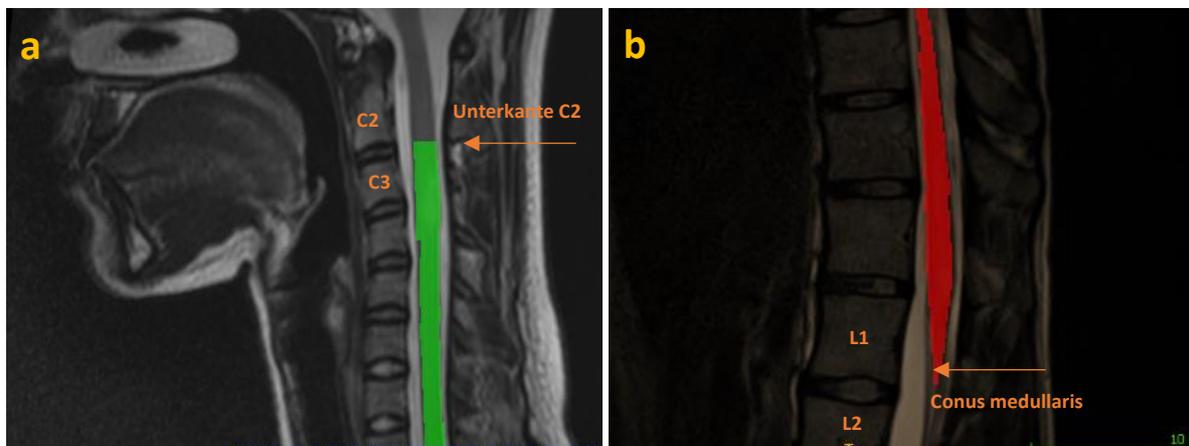


Abbildung 6: Festlegung der anatomischen Landmarken für die Berechnung des Volumens auf den sagittalen MRT Bildern

Die quantitative Bildanalyse erfolgte mit der Open-Source-Schnittstelle SimpleITK Library Version 1.20 (<https://simpleitk.org/>, zuletzt aufgerufen am 21.10.2021). Für die Berechnung der Volumina von Rückenmark und Läsionen wurden aus den axialen und sagittalen Rohdateien zunächst isotrope Bildvoxel zu 0,5 mm erstellt und diese mithilfe eines hausintern entwickelten, auf Python basierenden Algorithmus in SimpleITK achsengerecht im dreidimensionalen Raum registriert. Zur Optimierung des Registrierungsalgorithmus wurde das Gradientenverfahren mit einer Lernrate von 1 und einer Mindestschrittweite von 0.0001 mit 200 Iterationen verwendet, als Ähnlichkeitsmaß diente Mattes Mutual Information. Die

Anzahl an Histogrammklassen im Programm wurde auf 24 festgelegt. In den Fällen, in denen die sagittale Bildgebung in mehreren Einzelstacks vorlag, wurden diese mithilfe eines Registrierungsalgorithmus zu einer durchgehenden Bildgebung des gesamten Rückenmarks zusammengefügt (Abbildung 7a). Die Daten wurden auf das Vorhandensein von Lücken zwischen den axialen Schichten geprüft und fehlende Werte linear interpoliert (Abbildung 7b). Der Querschnitt der zu interpolierenden Bereiche wurde hierbei als proximale Interpolation berechnet. Mit den auf diese Weise entstandenen überlappungs- und lückenfreien Übergängen zwischen den Stacks wurden die Rückenmarkssegmentierungen als Abbild des Rückenmarks in Form einer durchgängigen, zylinderartigen Struktur (Abbildung 7c) und die Läsionen als kurzstreckige, meist ovale Formen an anatomisch korrekter Stelle im dreidimensionalen Raum abgebildet (Abbildung 7d).

Zusammenfügen der Einzelstacks und visuelle Prüfung

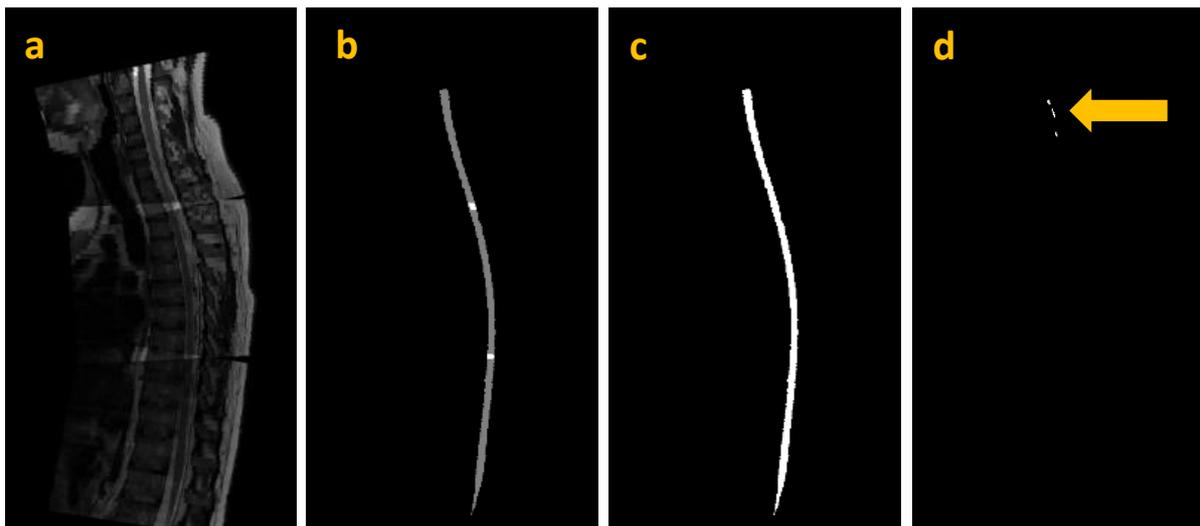


Abbildung 7: Quantitative Bildanalyse
a) lücken- und überlappungsfreies Zusammenfügen der sagittalen Bilder
b) Postprozessierung der Segmentierung
c) lücken- und überlappungsfreie Segmentierung
d) Läsionen (hier 3 kurzstreckige Läsionen im Zervikalmark)

Von allen Segmentierungen wurden Snapshots generiert (Abbildungen 7c und 7d) und diese einzeln visuell auf die lücken- und stufenfreie Darstellung des Rückenmarks überprüft. Die fertigen Rückenmarkssegmentierungen wurden im Bereich zwischen der anatomischen Landmarke bei C2 und dem Conus medullaris auf die gestreckte, skelettonierte Länge entlang der kranio-kaudalen Achse ausgemessen und für die Auswertungen in 19 gleich große Teilsegmente unterteilt. Entsprechend der auf ihrer Höhe gelegenen Spinalwurzel wurden

diese Segmente C1/2-C8, Th1-12 und L1 benannt. Die Bezeichnung des jeweiligen Segments (z.B. C5) bezieht sich hierbei auf den anatomischen Abschnitt zwischen der gleich benannten Spinalwurzel (hier C5) und der kaudal davon gelegenen Spinalwurzel (in diesem Beispiel C6). Das Segment Th11 entspricht dem Bereich der lumbalen Intumeszenz, also der kaudalen Umfangsvermehrung des Rückenmarks. Um einer durch Körpergröße bedingten Längenvariabilität des Rückenmarks (Healy et al. 2012) Rechnung zu tragen, wurde die Querschnittsfläche in mm^2 auf Höhe des jeweiligen Segments errechnet und der Durchschnitt dieser 19 Werte als normalisiertes Volumenmaß verwendet. Bei den Läsionsvolumina wurden die Volumina aller Läsionen über alle 19 Segmente hinweg aufsummiert.

2.3.2 Kraniale MRT

Die Segmentierung und Bearbeitung der kranialen MRT-Bilder erfolgte in MATLAB mithilfe der computergestützten Anatomietoolbox CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/index.html>) und LST 2.0.15 (<http://statistical-modelling.de/lst.html>), einem Läsionssegmentierungstool für die parametrisch-statistische Kartierungssoftware SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Zur Minimierung des Bildrauschens auf den T1-gewichteten und FLAIR Bilddateien wurden die Dateien mit dem „Adaptive Non-Local Means Denoising“ Filter in CAT vorverarbeitet. Mithilfe des „lesion growth“ Algorithmus in LST wurden Läsionen der weißen Substanz segmentiert und die Läsionen im nativen Raum dargestellt. Basierend auf der so entstandenen Läsionskarte wurden die Läsionsvoxel in den T1-gewichteten Aufnahmen entfernt und durch den in LST implementierten Algorithmus "lesion filling" mit für normale weiße Substanz typischen Intensitätswerten ersetzt. Die aufgefüllten, T1-gewichteten Bilder wurden auf den Montreal Neurological Institute (MNI) Raum als Referenzgehirn normalisiert und mithilfe von CAT in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis unterteilt und segmentiert.

Das totale intrakranielle Volumen wurde berechnet, indem eine Vorlage für ein gesamtes Gehirn im MNI Raum an die Form des ursprünglichen T1-Bildes angepasst und die Voxel ausgezählt wurden ("reverse brain mask").

2.4 Klinische Evaluation

Für die Analyse des prädiktiven Werts spinaler Läsionen wurde als Parameter für den Verlauf der Erkrankung der EDSS Score herangezogen. Es wurde der EDSS Score als dichotomes

Merkmal und nicht das Auftreten von Schüben oder Krankheitsprogress ohne Schübe als Parameter ausgewählt, da auch bei routinemäßiger jährlicher Vorstellung kleinere Schübe oder eine leichte Progression ohne Schübe retrospektiv nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Der standardisierte EDSS Score entspricht dem Goldstandard zur Verlaufsbeurteilung bei MS (Kurtzke 1983). In Form einer Leistungsskala erfasst er den Schweregrad der Behinderung in Hinblick auf die Gehstrecke und die 8 funktionellen Systeme Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktionen und zerebrale Funktionen. Dabei werden Werte von 0,0 (keine Defizite) bis 10,0 (Tod infolge MS) erreicht. Bis zu einem Punktwert von 3,5 haben PatientInnen volle Gehfähigkeit, bei einem Wert von 4,0–6,5 ist die Gehfähigkeit mit Hilfsmitteln erhalten, ab 7,0 besteht weitgehende Immobilität mit Bindung an den Rollstuhl.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Rstudio (Version 1.1.419) von R (Version 3.6.3, RStudio©, Boston, MA, USA, <https://rstudio.com/>). Um bei der Analyse trotz nicht normalverteilter Läsionen lineare Modelle verwenden und die Ergebnisse besser visualisieren zu können, fand bei den Daten zu den spinalen und kranialen Läsionsvolumina der natürliche Logarithmus Anwendung. Dem nicht definierten Logarithmus von 0 wurde durch die Addition der Zahl 1 zum Wert der Läsionsvolumina in μL vor dem Logarithmieren gemäß der Funktion $x \rightarrow \log(x+1)$ begegnet.

Der Vergleich der Läsionsvolumina zwischen den verschiedenen MS Gruppen wurde mithilfe einer Varianzanalyse und dem Tukey post-hoc Test als paarweisem Mittelwertvergleich auf Signifikanz überprüft.

Beim Vergleich der spinalen Läsionsvolumina für die einzelnen Rückenmarkssegmente wurden diese relativ zum jeweiligen gesamten Volumen eines Rückenmarkssegments berechnet, um eine Verzerrung durch die zwei Intumeszenzen, also den vergrößerten Umfang des Rückenmarks in den Bereichen C3/C4 und Th11/12 zur Versorgung der Extremitäten, abzumindern.

Bei Berechnungen, in die das spinale Volumen einbezogen wurde, wurde das relative Volumen in Form des mittleren Querschnitts (=Volumen/Länge) verwendet. In einem Modell wurde zuvor untersucht, welchen Einfluss die Variablen Alter, Geschlecht, TIV und

Rückenmarkslänge auf das Volumen haben und die Korrektur für die Rückenmarkslänge als ausreichend genau befunden. Von den spinalen Läsionen wurden Anzahl und Volumina nach MS Typ als Boxplot sowie die Verteilung der Läsionen über die anatomischen Segmente und die kumulierten Anteile der erfassten PatientInnen als Häufigkeitsdiagramme dargestellt. Bei den Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment und den kumulierten Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment wurden Mittelwerte und Standardfehler angegeben.

Bei der Korrelation der spinalen Parameter mit den EDSS Scores wurden einfache lineare Modelle und multiple Regressionsanalysen verwendet. In einem ersten Schritt wurde mithilfe einer Pearson Produkt-Moment-Korrelation und einem einfachen linearen Modell der Zusammenhang zwischen dem Baseline EDSS Score und dem Follow-UP EDSS Score ohne weitere Einflussgrößen berechnet. Im zweiten Schritt wurde für die prognostische Fragestellung mit einer multiplen Regressionsanalyse untersucht, welche Variablen signifikante Prädiktoren für die Zunahme der Behinderung waren. Hierfür wurde der Follow-Up EDSS als Antwortvariable definiert und im multiplen, linearen Log-Level-Modell

$$Y = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + u, \quad u|X \sim \text{i.i.d.}(0, \sigma^2)$$

mit Y =Follow-Up EDSS, a =Interzept, β =Regressionskoeffizient, X =Variable, u =Fehlerwert regressiert, wobei für X_1 der Baseline EDSS immer als freie Kovariate beibehalten wurde und für X_2 einzeln als erklärende Variablen Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, spinales Läsionsvolumen, zerebrales Läsionsvolumen, spinales Volumen und totales intrakranielles Volumen (TIV) eingesetzt wurden. Im nächsten Schritt wurden in einem Gesamtmodell gleichzeitig vom Follow-Up EDSS auf die Variablen Baseline EDSS, Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, spinales Volumen, spinales Läsionsvolumen, TIV und zerebrales Läsionsvolumen regressiert. Das Geschlecht wurde als nicht-metrische, binäre Variable dummisiert.

Zur Überprüfung der Signifikanz des Regressionsmodells wurde nach Hinzufügen jeder Variablen ein F-Test durchgeführt und die Regressionskoeffizienten mithilfe eines t-Tests auf Signifikanz überprüft. Da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Analyse des prädiktiven Werts spinaler Läsionen im frühen Stadium der Erkrankung liegt, erfolgte die Analyse für die Kohorte „frühe MS, prädiktiv“.

Die Unterschiede der Mittelwerte der Läsionsvolumina unter verschiedenen Pharmakotherapeutika wurde mithilfe des Welch t-Tests bei ungleichen Varianzen auf Signifikanz überprüft.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Charakteristika des PatientInnenkollektivs, die Ergebnisse zu Häufigkeit, Volumina, Anzahl und Verteilungsmuster spinaler Läsionen, die Auswertung der statistischen Analyse und die Pharmakotherapien der verschiedenen PatientInnengruppen vorgestellt.

3.1 Charakterisierung des PatientInnenkollektivs

Das durchschnittliche Alter der PatientInnen in der Kohorte „alle MS“ (n=526) lag bei 36,3 Jahren mit einer Geschlechterverteilung von 35,2 % männlichen zu 64,8 % weiblichen PatientInnen. Die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt des sMRT lag im Mittel bei 2,7 Jahren [Range 0,0-14,8] mit einem durchschnittlichen Baseline EDSS von 1,8 [Range 0,0-9,0]. In der Kohorte „alle MS, prädiktiv“ (n=209) lag der Baseline EDSS im Mittel bei 1,4 [Range 0,0-7,5] und der im Mittel 5,9 Jahre [Range 2,0-11,7] nach dem Baseline EDSS erhobenen Follow-Up EDSS bei 1,5 [Range 0,0-8,0].

Der zeitliche Abstand zwischen sMRT und cMRT lag in der Kohorte „alle MS“ (n=526) im Mittel bei 0,3 Jahren. Die genauen demographischen, klinischen und radiologischen Bildparameter für die deskriptive Kohorte sind in Tabelle 1 aufgeführt, Tabelle 2 enthält die entsprechenden Daten für die prädiktive Kohorte.

Demographische, klinische und radiologische Ergebnisse der deskriptiven Kohorte

	frühe MS	späte MS	alle MS	HC
n	386	42	526	30
Anteil am Gesamtkollektiv (n=588)	65,6%	7,1 %	89,5 %	n.a.
Weiblich (%)	258 (66,8)	23 (54,8)	341 (64,8)	22 (73)
Alter (Jahre)	34,7 ± 9,4 34,2 [18,0 – 57,8]	47,9 ± 7,3 49,5 [30,8 – 59,6]	36,3 ± 9,8 35,7 [18,0 – 59,6]	30,89 ± 10,6 28,03 [18,6 – 56,56]
Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt des sMRT (Jahre)	0,9 ± 1,3 0,2 [0,0 – 5,0]	14,7 ± 7,6 13,0 [5,4 – 32,3]	2,7 ± 3,8 0,7 [0,0 – 14,8]	n.a.
Baseline EDSS	1,4 ± 1,2 1,5 [0,0 – 6,5]	5,5 ± 1,5 6,0 [3,0 – 8,5]	1,8 ± 1,7 1,5 [0,0 – 9,0]	n.a.
Zeit zwischen Baseline EDSS und sMRT (Jahre)	0,4 ± 1,2 0,1 [0,0 – 11,2]	0,3 ± 0,7 0,03 [0,0 – 3,3]	0,6 ± 1,3 0,1 [0,0 – 12,1]	n.a.
Zeit zwischen sMRT und cMRT (Jahre)	0,2 ± 0,8 0,003 [0,0 – 7,1]	0,4 ± 1,3 0,003 [0,0 – 5,3]	0,3 ± 1,0 0,003 [0,0 – 10,6]	0,2 ± 0,7 0,003 [0,0 – 3,3]
Anzahl spinaler Läsionen	2,5 ± 3,1 1,0 [0,0 – 19,0]	6,2 ± 4,0 6,0 [0,0 – 17,0]	3,1 ± 3,6 2,0 [0,0 – 25,0]	0,03 ± 0,2 0,00000 [0 – 1]
Spinales Läsionsvolumen (µl)	315,6 ± 805,9 78,6 [0,0 – 11629,5]	951,0 ± 940,1 634,9 [0,0 – 4204,9]	399,4 ± 891,7 118,1 [0,0 – 11629,5]	1,5 ± 8,2 0,000 [0,0 – 45,1]
Relatives spinales Volumen (Volumen/Länge; ml)	46,2 ± 4,9 45,9 [25,7 – 67,6]	40,9 ± 5,0 41,4 [30,8 – 52,3]	45,9 ± 5,3 45,7 [25,7 – 78,7]	46,67 ± 8,4 45,8 [27,6 – 66,3]
Anzahl zerebraler Läsionen	16,5 ± 10,1 15,0 [0,0 – 56,0]	20,7 ± 9,6 18,0 [3,0 – 44,0]	17,5 ± 10,1 16,0 [0,0 – 56,0]	5,7 ± 4,5 5,0 [0 – 17,0]
Zerebrales Läsionsvolumen (ml)	5,0 ± 9,1 1,9 [0,0 – 92,2]	23,3 ± 19,2 17,2 [0,4 – 72,9]	6,7 ± 11,0 2,5 [0,0 – 92,2]	0,7 ± 0,9 0,4 [0,0 – 3,7]
TIV (ml)	1140,7 ± 108,9 1131,4 [774,3 – 1525,3]	1109,0 ± 111,4 1112,0 [842,2 – 1331,4]	1138,9 ± 110,3 1139,4 [774,3 – 1525,3]	1140,0 ± 106,3 1136,5 [964,1 – 1353,8]

Tabelle 1: Wenn nicht anders angegeben sind jeweils der Mittelwert ± die Standarddeviation und der Median [Range] angegeben. Es wurde kaufmännisch gerundet

Demographische, klinische und radiologische Ergebnisse der prädiktiven Kohorte

	frühe MS, prädiktiv	alle MS, prädiktiv
n	179*	209**
Weiblich (%)	119 (66,5)	137 (65,6)
Alter (Jahre)	34,5 ± 9,2 34,5 [19,2 – 55,5]	35,1 ± 9,5 34,9 [19,2 – 59,5]
Baseline EDSS	1,3 ± 1,1 1,0 [0,0 – 5,0]	1,4 ± 1,2 1,5 [0,0 – 7,5]
Follow-Up EDSS	1,3 ± 1,4 1,0 [0,0 – 8,0]	1,5 ± 1,6 1,5 [0,0 – 8,0]
Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt des sMRT (Jahre)	0,8 ± 1,2 0,2 (0,0 – 5,0)	2,0 ± 3,3 0,4 (0,0 – 13,3)
Zeit zwischen Base-line und Follow-Up EDSS (Jahre)	5,9 ± 2,5 5,6 [2,0 – 11,7]	5,9 ± 2,4 5,7 [2,0 – 11,7]
Zeit zwischen Baseline EDSS und sMRT (Jahre)	0,1 ± 0,1 0,1 [0,0 – 0,2]	0,1 ± 0,1 0,1 [0,0 – 0,2]

Tabelle 2: Wenn nicht anders angegeben sind jeweils der Mittelwert ± die Standarddeviation und der Median [Range] angegeben. Es wurde kaufmännisch gerundet. *72 KIS, 107 RRMS, **72 KIS, 131 RRMS, 2 SPMS, 4 PPMS

3.2 Häufigkeit der Rückenmarksbeteiligung, Läsionsanzahl und -volumina

In der Kohorte „alle MS“ fanden sich über alle MS und die KIS Gruppe hinweg bei 73,6 % der PatientInnen Läsionen. Mit 100,0 % SPMS-PatientInnen war diese Gruppe am häufigsten betroffen, gefolgt von 84,6 % der PPMS-PatientInnen, 78,9 % der RRMS-PatientInnen und 56,7 % der KIS-PatientInnen.

Häufigkeit der Rückenmarksbeteiligung nach MS-Subtyp

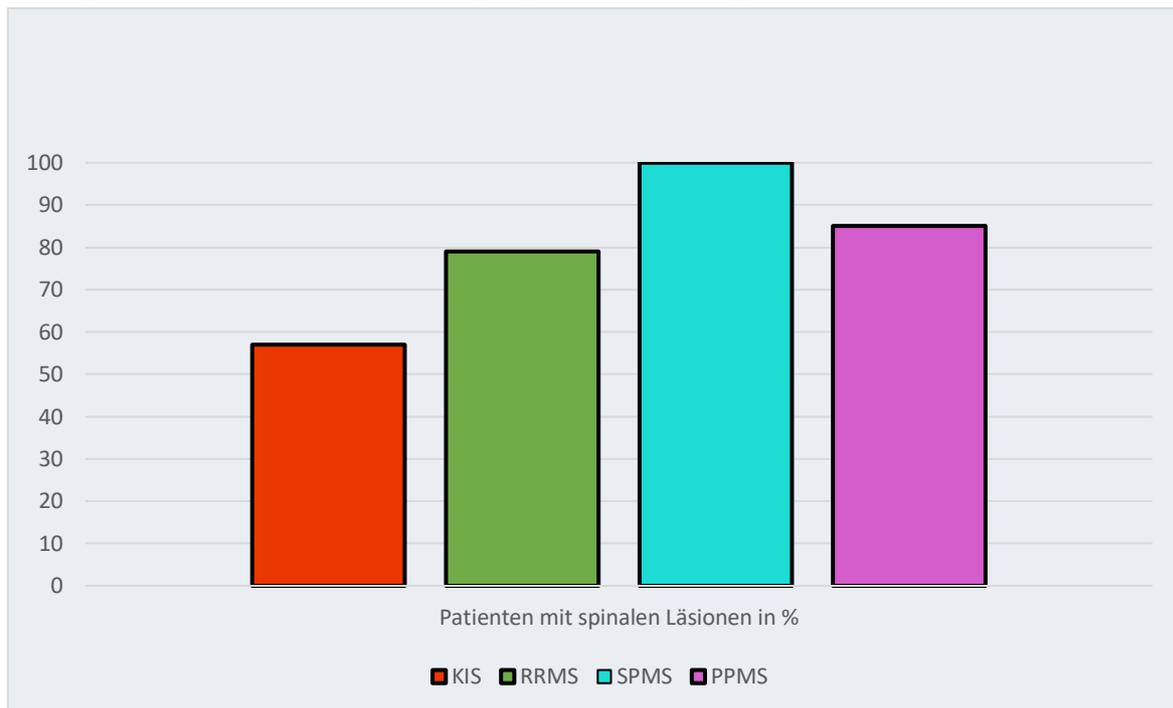


Abbildung 8: Häufigkeit der Rückenmarksbeteiligung nach MS-Subtyp in %

Die Anzahl an Läsionen über das gesamte Rückenmark hinweg betrug pro PatientIn im Mittel 3,1 Läsionen [Range 0,0-25,0]. Analog zu den Ergebnissen zur Häufigkeit der Rückenmarksbeteiligung war die Gruppe der SPMS-PatientInnen auch in Bezug auf das Läsionsvolumen am stärksten betroffen. Sie zeigte durchschnittlich 6,2 Läsionen [Range 1,0-17,0], gefolgt von PPMS-PatientInnen mit durchschnittlich 4,5 Läsionen [Range 0,0-12,0], RRMS-PatientInnen mit durchschnittlich 3,3 Läsionen [Range 0,0-25,0] und KIS-PatientInnen mit durchschnittlich 1,8 Läsionen [Range 0,0-13,0]. Die Verteilung der Volumina aller pro PatientIn erfassten Läsionen verhielt sich über die MS Gruppen hinweg analog. So wiesen hier SPMS-PatientInnen mit 1230,6 μl [Range 36,5-9643,2] das höchste Volumen auf, gefolgt von PPMS-PatientInnen mit 617,5 μl [Range 0,0-3350,2], RRMS-PatientInnen mit 438,8 μl [Range 0,0-11630,5] und KIS-PatientInnen mit 151,1 μl [Range 0,0-2483,1]. Über alle MS-Gruppen hinweg ergab sich damit ein durchschnittliches Läsionsvolumen von 399,4 μl [Range 0,0-11639,5]. Bei den KontrollprobandInnen wies eine der 30 Personen eine Läsion zu 45,1 μl auf, die bei retrospektiver Betrachtung jedoch nicht mehr sicher von einem Artefakt abgegrenzt werden konnte. Tabelle 3 enthält die Daten über alle MS-Subgruppen hinweg für die verschiedenen Kohorten.

Demographische und radiologische Ergebnisse nach MS-Subtyp

	KIS	RRMS	SPMS	PPMS	MS Gesamt	Gesunde Kontrollen
n	157	318	25	26	526	30
Weiblich n (%)	103 (65,6 %)	213 (67,0 %)	13 (52,0 %)	12 (46,2 %)	341 (64,8 %)	22 (73,3 %)
Alter (Jahre)	35,2 ± 9,5 35,1 [18,2 – 57,3]	35,3 ± 9,3 34,5 [18,0 – 59,5]	45,9 ± 6,6 43,9 [33,1 – 58,4]	47,1 ± 8,5 46,8 [33,1 – 58,4]	36,3 ± 9,8 35,7 [18,0 – 59,6]	30,9 ± 10,6 28,0 [18,6 – 56,6]
Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt des sMRT (Jahre)	0,4 ± 1,3 0,08 [0,0 – 11,0]	3,5 ± 3,9 1,7 [0,0 – 14,8]	7,5 ± 4,5 7,5 [1,0 – 14,1]	3,3 ± 4,0 1,5 [1,0 – 12,8]	2,7 ± 3,8 0,7 [0,0 – 14,8]	n.a.
Anteil der PatientInnen mit spinalen Läsionen	89 (56,7 %)	251 (78,9 %)	25 (100,0 %)	22 (84,6 %)	387 (73,6 %)	1 (3,3 %)
Anzahl spinaler Läsionen	1,8 ± 2,5 1,0 [0,0 – 13,0]	3,3 ± 3,6 2,0 [0,0 – 25,0]	6,2 ± 4,7 5,0 [1,0 – 17,0]	4,5 ± 3,7 4,0 [0,0 – 12,0]	3,1 ± 3,5 2,0 [0,0 – 25,0]	0,03 ± 0,2 0,0 [0,0 – 1,0]
Spinales Läsionsvolumen in µl	151,1 ± 305,1 34,4 (0,0 – 2483,1)	438,8 ± 929,5 157,9 [0,0 – 11629,5]	1230,6 ± 1904,1 671,6 [36,5 – 9643,2]	617,5 ± 730,3 434,2 [0,0 – 3350,2]	399,4 ± 891,7 118,1 [0,0 – 11629,5]	1,5 ± 8,2 0,0 [0,0 – 45,1]

Tabelle 3: Wenn nicht anders angegeben sind jeweils der Mittelwert ± die Standarddeviation und der Median [Range] angegeben. Es wurde kaufmännisch gerundet

Die Varianzanalyse für die Mittelwertunterschiede über alle Gruppen hinweg ergab ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis ($p < 0.001$). Der paarweise Vergleich der Mittelwerte nach Tukey ergab einen statistisch hochsignifikanten Mittelwertunterschied zwischen KIS-PatientInnen und allen anderen MS-Gruppen ($p < 0.001$) sowie RRMS-PatientInnen und SPMS-PatientInnen ($p = 0.001$). Die Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen der PatientInnen mit RRMS und PPMS sowie der Gruppen mit PPMS und SPMS erbrachten keine statistische Signifikanz ($p > 0.1$). Abbildung 9 veranschaulicht die Läsionsanzahl, Abbildungen 10 und 11 die unlogarithmierten und logarithmierten Läsionsvolumina bei den verschiedenen MS-Subtypen.

Läsionsanzahl bei den verschiedenen MS-Subtypen

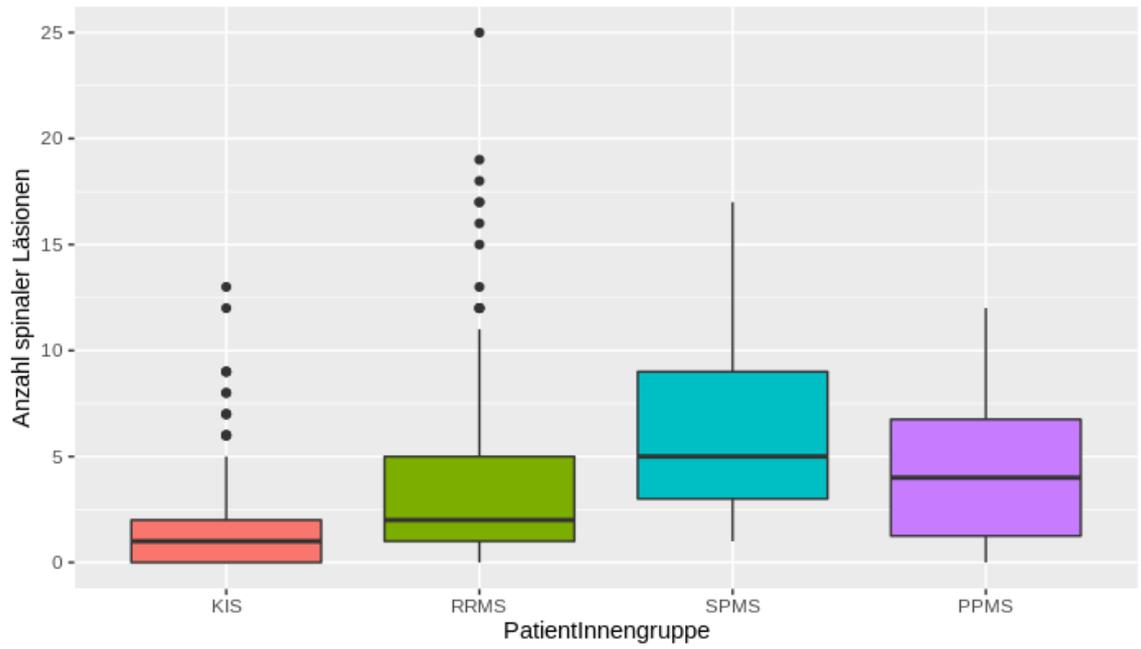


Abbildung 9: Läsionszahlen für die Kohorte „alle MS“

Läsionsvolumina bei den verschiedenen MS-Subtypen

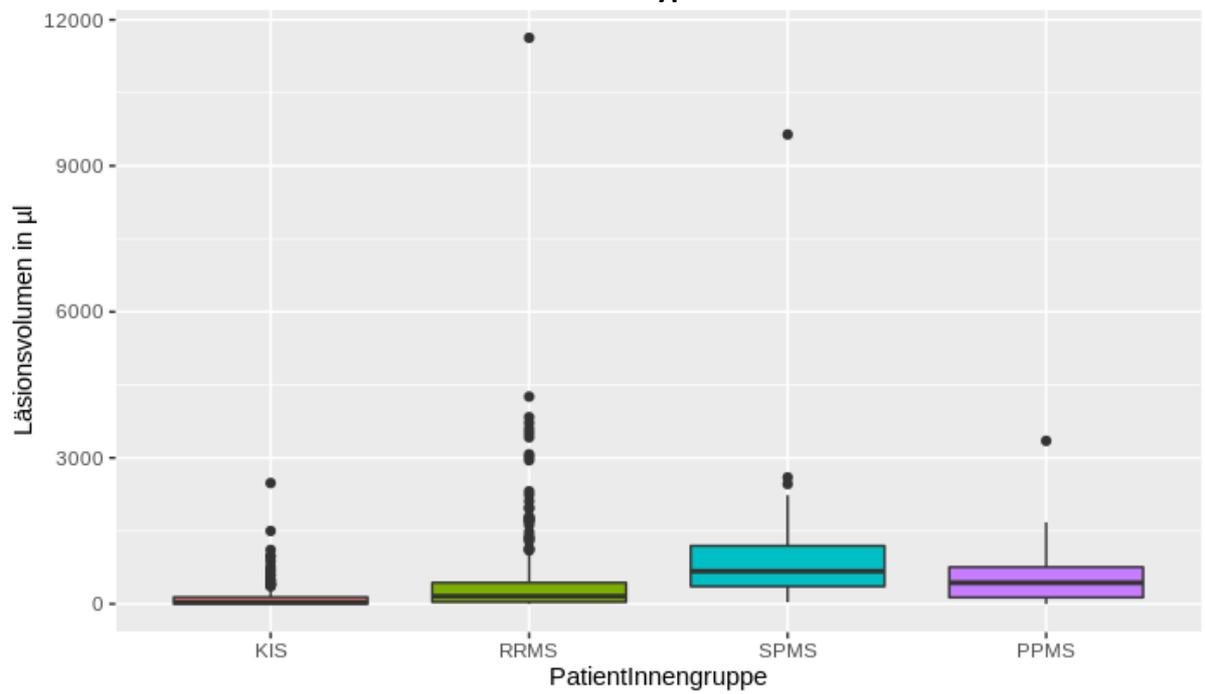


Abbildung 10: Läsionsvolumina für die Kohorte „alle MS“

Logarithmierte Läsionsvolumina bei den verschiedenen MS-Subtypen

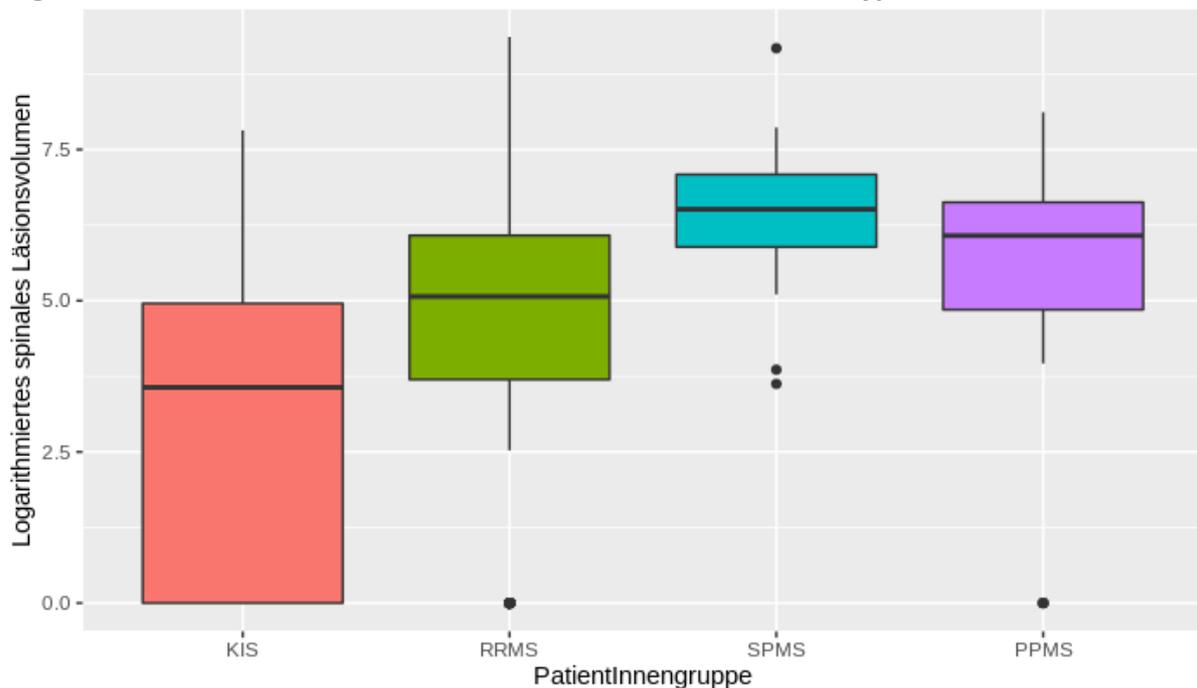


Abbildung 11: Logarithmierte Läsionsvolumina für die Kohorte „alle MS“

3.3 Verteilung der Läsionen über die anatomischen Segmente

Die Verteilung der Läsionen über das Rückenmark hinweg wies bei allen MS-Gruppen ein Maximum der Läsionslast im Zervikalmark und bei allen außer der KIS-Gruppe einen zweiten, relativen Häufigkeitsgipfel im unteren Thorakalmark auf. Zervikale Läsionen zeigten ihren Häufigkeitsgipfel auf Höhe von C4. Hier waren bei 92,0 % der SPMS-PatientInnen, 69,0 % der PPMS-PatientInnen, 44,6 % der RRMS-PatientInnen und 28,0 % der KIS-PatientInnen eine oder mehrere Läsionen detektierbar. Der zweite Häufigkeitsgipfel zeichnete sich bei SPMS-PatientInnen auf Höhe von Th7, bei RRMS-PatientInnen auf Höhe von Th8 und bei PPMS-PatientInnen auf Höhe von Th7 und Th8 gleichermaßen ab. Die Anteile von PatientInnen mit einer oder mehreren Läsionen lagen hier jeweils bei 40,0 % bei SPMS, 31,0 % bei PPMS und 19,1 % bei RRMS. Die Läsion der gesunden Kontrollperson befand sich im Rückenmarkssegment auf Höhe C3.

Abbildung 12 stellt graphisch den Anteil der PatientInnen mit Läsionen in den jeweiligen Segmenten dar, Tabelle 4 enthält die Prozentzahlen für die Gruppen für jedes Rückenmarkssegment.

Anteil der PatientInnen mit Läsionen nach Rückenmarkssegment

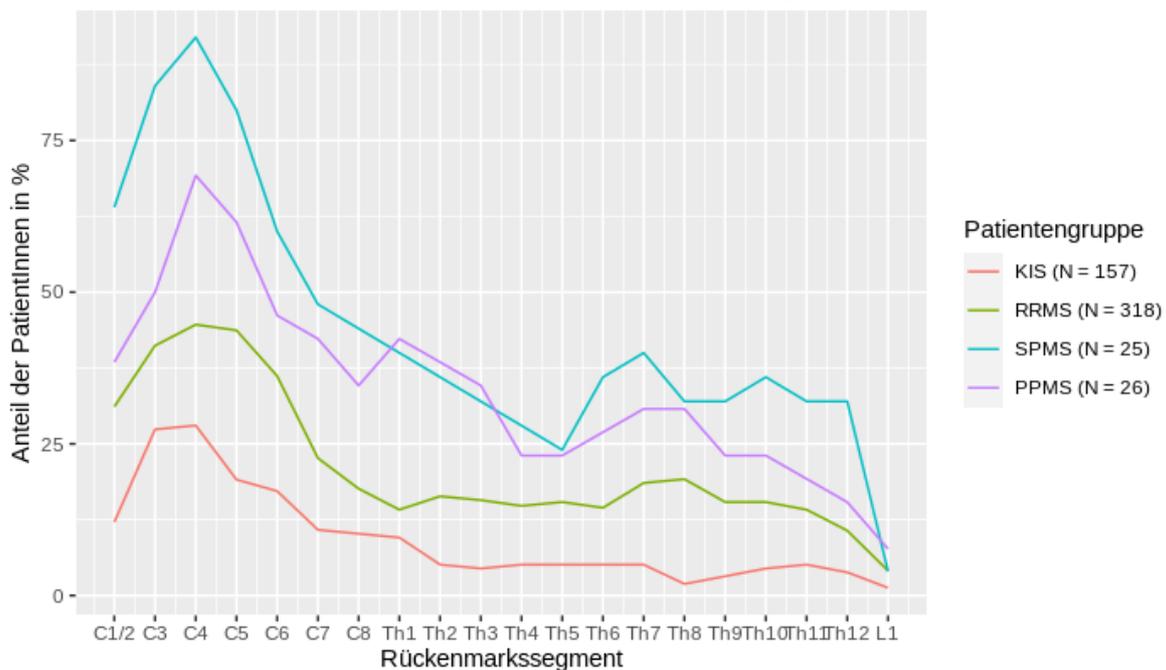


Abbildung 12: Graphische Darstellung des Anteils an PatientInnen mit Läsionen in den jeweiligen Rückenmarkssegmenten nach MS-Subgruppe

	C1/2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Th1	Th2	Th3
KIS (%)	12,1	27,4	28,0	19,1	17,2	10,8	10,2	9,6	6,0	4,5
RRMS (%)	31,1	41,2	44,6	43,7	36,1	22,6	17,6	14,1	16,3	15,7
SPMS (%)	64,0	84,0	92,0	80,0	60,0	48,0	44,0	40,0	36,0	32,0
PPMS (%)	38,0	50,0	69,0	62,0	46,0	42,0	35,0	42,0	38,0	35,0

	Th4	Th5	Th6	Th7	Th8	Th9	Th10	Th11	Th12	L1
KIS (%)	5,1	5,1	5,1	5,1	1,9	3,2	4,5	5,1	3,8	1,3
RRMS (%)	15,7	14,7	15,4	18,5	19,1	15,4	15,4	14,1	10,6	4,1
SPMS (%)	28,0	24,0	36,0	40,0	32,0	32,0	36,0	32,0	32,0	4,0
PPMS (%)	23,0	23,0	27,0	31,0	31,0	23,0	23,0	19,0	15,0	7,7

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung des Anteils an PatientInnen mit Läsionen in % in den jeweiligen Rückenmarkssegmenten nach MS-Subgruppe. Das absolute Maximum im Zervikalbereich sowie die relativen Häufigkeitsgipfel im Thorakalbereich sind jeweils fett gedruckt

Das Volumen der Läsionslast in den jeweiligen Segmenten ergab eine ähnliche Verteilung über die Rückenmarkssegmente hinweg. Alle MS-Gruppen wiesen die höchsten Läsionsvolumina im Zervikalmark auf (KIS 33,1 µl, SPMS 202,1 µl und PPMS 102,7 µl auf Höhe C4, RRMS 63,6 µl auf Höhe C5) und alle Gruppen zeigten eine kontinuierliche Abnahme des Läsionsvolumens über das Rückenmark kaudalwärts. Eine zweite Erhöhung der Volumina im Thorakalmark zeigten RRMS (16,7 µl bei Th7), SPMS (46,8 µl bei Th3) und PPMS (28,4 µl bei Th11), nicht aber in der Gruppe der KIS-PatientInnen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt, Tabelle 5 enthält die einzelnen Volumina über die

Rückenmarkssegmente in μl . Bei PatientInnen, die in einem Segment mehrere Läsionen aufwiesen, wurde dieses zu einem Gesamtvolumen addiert.

Durchschnittliche Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment

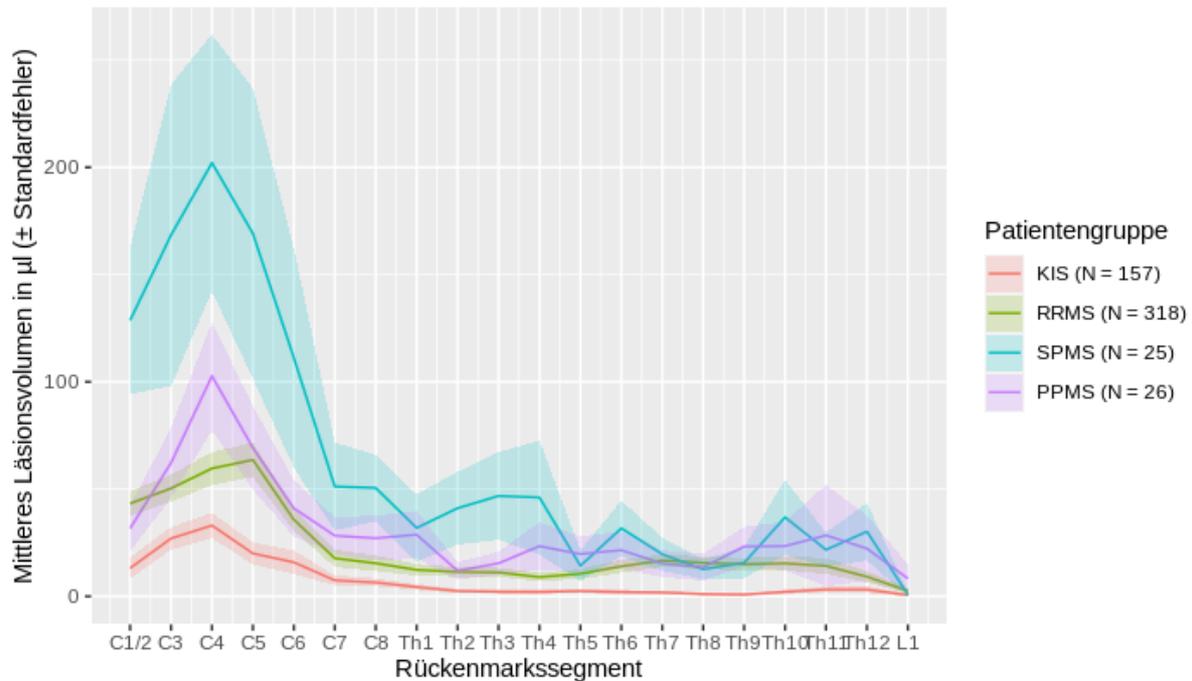


Abbildung 13: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment in μl

	C1/2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Th1	Th2	Th3
KIS	13,2	26,9	33,1	19,9	15,9	7,4	6,5	4,3	2,5	2,1
RRMS	43,3	50,3	59,6	63,6	35,7	17,7	15,4	12,3	11,3	11,1
SPMS	128,7	168,4	202,1	169,1	111,2	51,2	50,5	31,9	41,1	46,8
PPMS	31,6	62,2	102,7	69,2	41,0	28,3	27,1	28,7	11,8	15,4
HC	0,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

	Th4	Th5	Th6	Th7	Th8	Th9	Th10	Th11	Th12	L1
KIS	2,1	2,5	1,9	1,8	1,1	0,8	2,1	3,2	3,1	0,6
RRMS	8,9	10,5	13,9	16,7	15,6	14,9	15,3	14,1	9,2	2,5
SPMS	46,1	14,2	31,7	19,6	12,6	15,6	36,8	21,7	30,2	0,9
PPMS	23,3	19,7	21,5	15,2	13,5	23,2	23,4	28,4	22,2	8,3
HC	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der durchschnittlichen Läsionsvolumina bei den jeweiligen MS Gruppen nach Rückenmarkssegment in μl . Die absoluten Maxima im Zervikalbereich und relativen Maxima im Thorakalbereich sind jeweils fett gedruckt

Mit der Fragestellung, ob das Rückenmark aufgrund biologischer Mechanismen an manchen Stellen anfälliger ist für Läsionen, oder ob sich die höhere Läsionslast bereits durch eine Umfangsvermehrung des Rückenmarks an entsprechender Stelle erklären lässt, wurden die Läsionsvolumina relativ zu den spinalen Gesamtvolumina in den entsprechenden

Rückenmarkssegmenten dargestellt. Eine statistische Analyse erfolgte hierzu nicht, die Visualisierung liefert jedoch einen deskriptiven Eindruck. Bei allen MS-Gruppen außer der Gruppe der SPMS-PatientInnen zeigte sich eine geringfügig regelmäßigere Verteilung über das Rückenmark mit einem schwächeren kranio-kaudalen Gradienten und einem mäßigeren zweiten Maximum im thorakolumbalen Bereich als bei der absoluten Darstellung. In der Gruppe der SPMS-PatientInnen stellte sich das zweite, thorakale Maximum ebenfalls etwas schwächer dar, das Maximum im zervikalen Bereich zeichnete sich jedoch unverändert ab. Insgesamt stellte sich das zuvor beschriebene Verteilungsmuster der Läsionsvolumina also auch in der relativen Betrachtung dar. Abbildung 14 und Tabelle 6 erhalten die relativ zum Gesamtvolumen berechneten Läsionsvolumina, die Daten beziehen sich auf die Kohorte „alle MS“. Da das erste spinale Volumen für den Abschnitt C1/2 bis C3 berechnet wurde, ist der erste relative Wert ab C3 und nicht ab C1/2 angegeben.

Durchschnittliche relative Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment

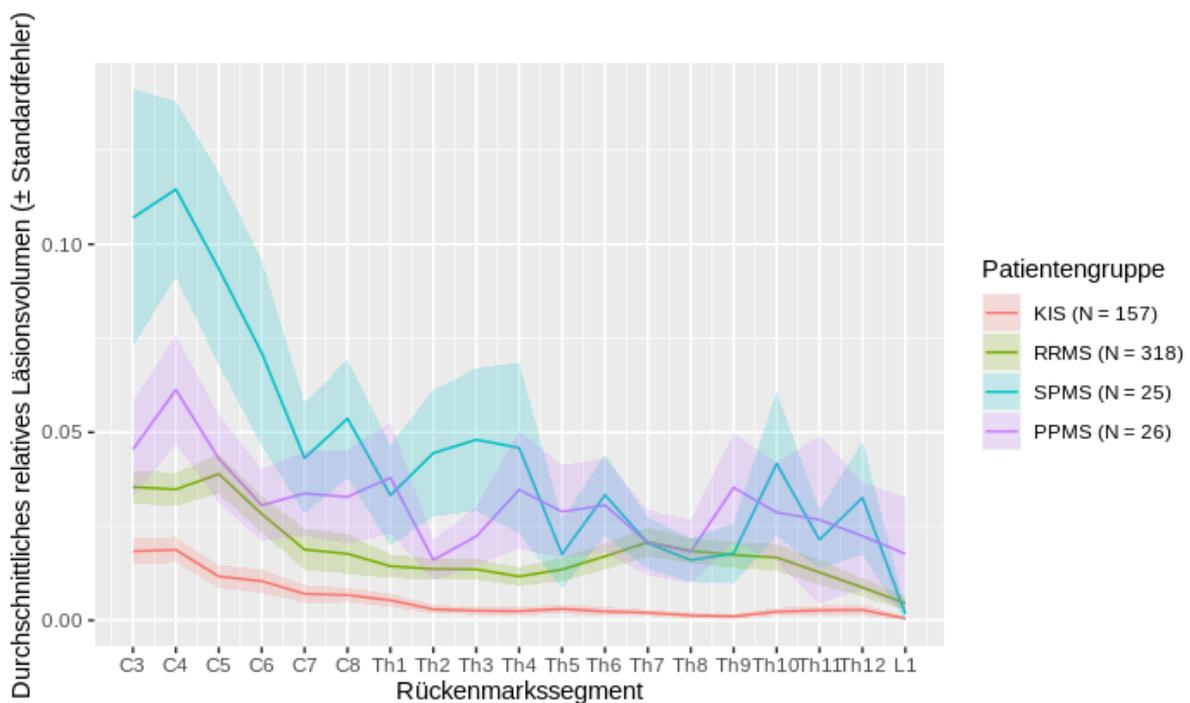


Abbildung 14: Graphische Darstellung der relativen Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment

	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Th1	Th2	Th3	Th4
KIS (%)	1,8	1,9	1,2	1,0	0,7	0,7	0,5	0,3	0,3	0,2
RRMS (%)	3,5	3,5	3,9	2,8	1,9	1,8	1,4	1,4	1,4	1,2
SPMS (%)	10,7	11,5	9,3	7,1	4,3	5,4	3,3	4,4	4,8	4,6
PPMS (%)	4,5	6,1	4,3	3,1	3,4	3,3	3,8	1,6	2,2	3,5

	Th5	Th6	Th7	Th8	Th9	Th10	Th11	Th12	L1
KIS (%)	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,0005
RRMS (%)	1,4	1,7	2,1	1,8	1,7	1,7	1,3	0,8	0,5
SPMS (%)	1,8	3,3	2,0	1,6	1,8	4,2	2,1	3,3	0,2
PPMS (%)	2,9	3,1	2,1	1,8	3,5	2,9	2,7	2,2	1,8

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der relativen Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment in %. Die absoluten Maxima im Zervikalbereich und relativen Maxima im Thorakalbereich sind jeweils fett gedruckt

Die Läsionsmaxima im Bereich des Zervikalmarks veranlassten uns dazu zu untersuchen, inwieweit eine MRT-Bildgebung des Zervikal- oder oberen Thorakalmarks schon ausreichen würde, um einen suffizient großen Anteil der Läsionen zu erfassen. Daher folgte eine Analyse der kumulierten Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment, graphisch dargestellt in Abbildung 15.

Kumulierter Anteil des Läsionsvolumens nach Rückenmarkssegment

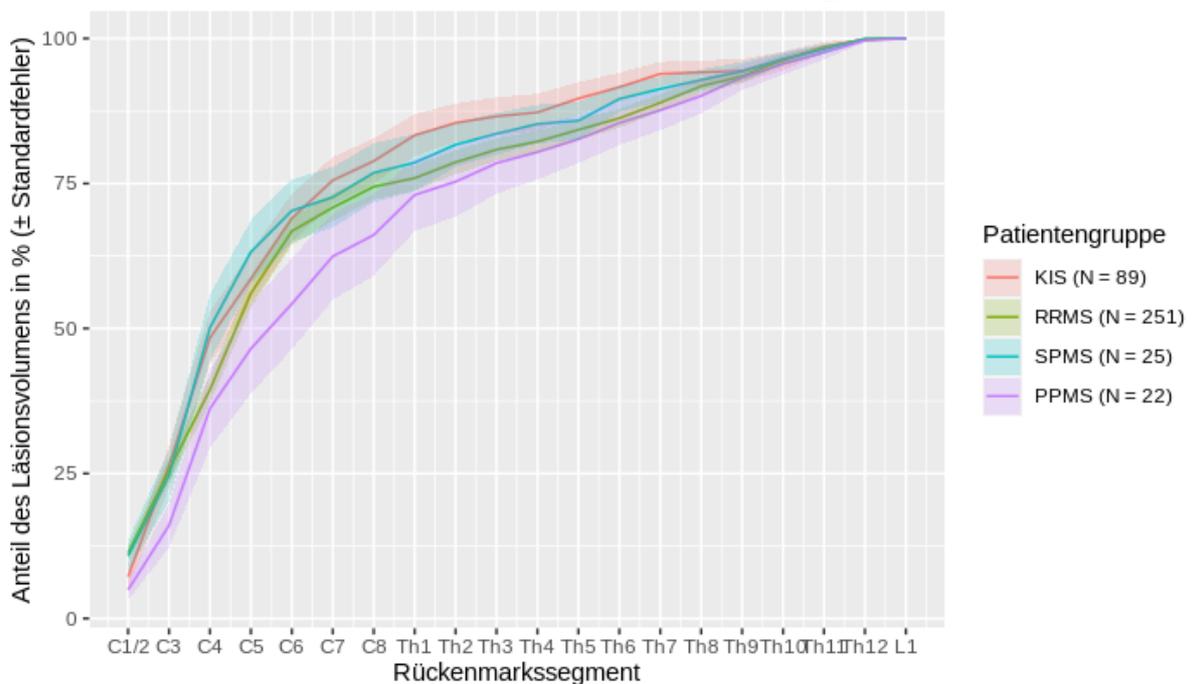


Abbildung 15: Graph. Darstellung des kumulierten Anteils der Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment in %

Bei einer Bildgebung des Zervikalmarks von C1-C8 wurden in der Gruppe der PPMS-PatientInnen 66,1 %, in der Gruppe der SPMS-PatientInnen 76,8 %, in der Gruppe der RRMS-PatientInnen 74,4 % und in der Gruppe der KIS-PatientInnen 78,8 % des Läsionsvolumens erfasst. Über alle Gruppen hinweg betrug der Anteil des erfassten Volumens 75,1 %.

Das Field of View der obersten Stacks der in dieser Studie verwendeten sMRTs bildete das Rückenmark meist bis einschließlich Th2 ab. Läsionen im Bereich C2-Th2 wären daher schon erfasst worden, wenn nur eine Bildgebung des Zervikalmarks angeordnet worden wäre. Dies veranlasste uns zur Untersuchung, inwiefern sich der Anteil des erfassten Läsionsvolumens bei Einschluss von Th1 und Th2 erhöhen würde. Bei PPMS wurde in diesem Bildausschnitt 75,3 % des Läsionsvolumens (vgl. C2-C8: 66,1 %), bei SPMS 81,7 % (C2-C8: 76,8 %), bei RRMS 78,7 % (C2-C8: 74,4 %) und bei KIS 85,4 % (C2-C8: 78,8 %) erfasst. Über alle Gruppen hinweg wurden damit 80,2% des Läsionsvolumens im Bereich von C1/2 bis Th2 erfasst. Weniger als 1,0 % des Läsionsvolumens befand sich im Segment L1.

In Hinblick auf den Nutzen dieser Daten im klinischen Alltag wurde weiter betrachtet, welcher Anteil an PatientInnen mit Läsionen (im Gegensatz zum Anteil an Läsionsvolumina) bereits aufgrund einer zervikalen bzw. oberen thorakalen Bildgebung erfasst worden wäre. Wenn PatientInnen sowohl zervikale als auch thorakale und/oder lumbale Läsionen aufweisen, wären diese bei einer zervikalen Bildgebung erfasst worden, selbst wenn untere thorakale oder lumbale Läsionen unerkant geblieben wären. Der Anteil an erfassten PatientInnen mit Rückenmarksbeteiligung ist daher bei dieser Betrachtung höher als der Anteil an erfassten Volumina.

Die Analyse ergab hier, dass bei einer Bildgebung des Zervikalmarks von C1-C8 in der PPMS-Gruppe 100,0 %, bei SPMS 96,0 %, bei RRMS 90,0 % und bei KIS 86,5 % der PatientInnen mit Rückenmarksläsionen erfasst worden wären. Über alle Gruppen hinweg entspräche dies einem Anteil von 90,2 %.

Bei Einschluss von Th1-Th2 erhöhte sich der Anteil in den MS-Subgruppen auf 100,0 % bei SPMS, 92,0 % bei RRMS und 91,0 % bei KIS. Über alle Gruppen hinweg wurden 92,7 % der PatientInnen mit spinaler Beteiligung erfasst. Abbildung 16 stellt die Ergebnisse graphisch dar, Tabelle 7 enthält sie tabellarisch. Wir untersuchten zusätzlich, welcher Prozentsatz der PatientInnen erfasst worden wäre, wenn die Fragestellung auf das Vorhandensein mindestens einer spinalen Läsion reduziert würde. Hier ergab die Analyse, dass 92,8 % der PatientInnen

mit Läsionen allein durch die Untersuchung des oberen Abschnittes (bis einschließlich Th2) korrekt erfasst worden wäre.

Kumulierter Anteil der erkannten PatientInnen mit Läsionen nach Rückenmarkssegment

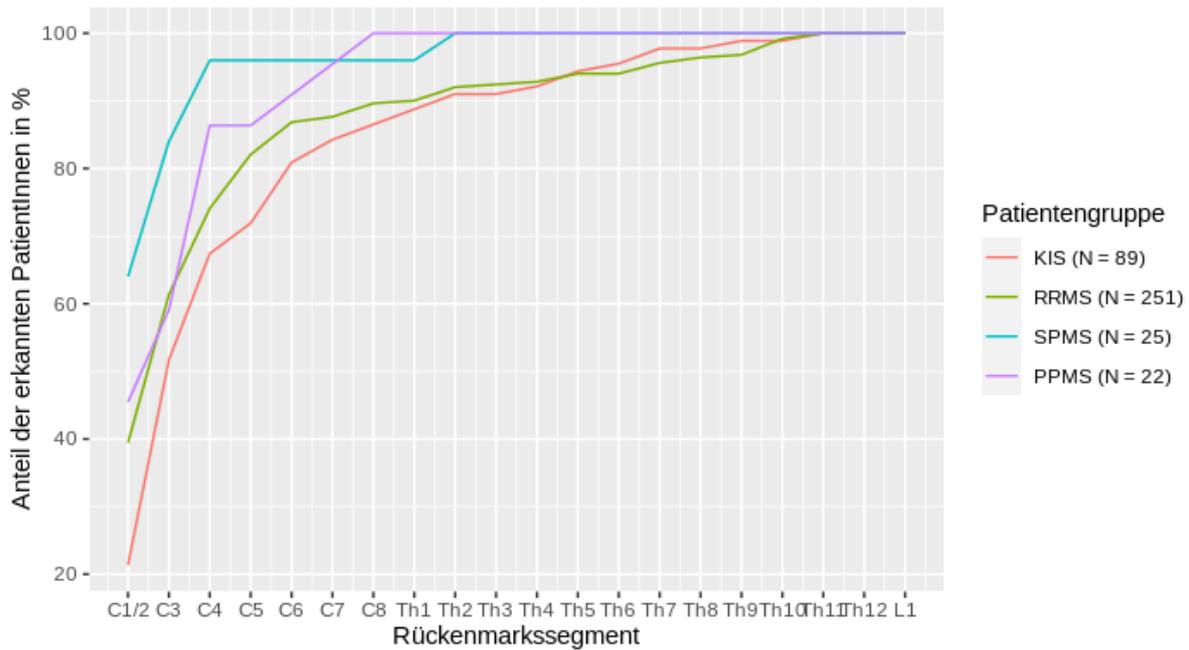


Abbildung 16: Graphische Darstellung der kumulierten Anteile der erkannten PatientInnen in %

	Anteil erfasstes Läsionsvolumen in %				Anteil erfasste PatientInnen in %			
	KIS n=89	RRMS n=251	SPMS n=25	PPMS n=22	KIS n=89	RRMS n=251	SPMS n=25	PPMS n=22
C1/C2	7,2	11,3	10,7	4,9	21,3	39,4	64,0	45,5
C3	26,3	25,6	24,6	16,0	51,7	61,4	84,0	59,1
C4	48,3	39,4	50,1	36,2	67,4	74,1	96,0	86,4
C5	58,6	56,1	63,2	46,5	71,9	82,1	96,0	86,4
C6	69,0	66,8	70,2	54,2	80,9	86,9	96,0	90,9
C7	75,5	70,9	72,6	62,4	84,3	87,6	96,0	95,5
C8	78,8	74,4	76,8	66,1	86,5	90,0	96,0	100,0
Th1	83,3	75,9	78,6	73,0	88,7	90,0	96,0	100,0
Th2	85,4	78,7	81,7	75,3	91,0	92,0	100,0	100,0
Th3	86,6	80,8	83,6	78,5	91,0	92,4	100,0	100,0
Th4	87,2	82,2	85,3	80,4	92,1	92,8	100,0	100,0
Th5	89,7	84,2	85,8	82,6	94,4	94,0	100,0	100,0
Th6	91,6	86,2	89,6	85,4	95,5	94,0	100,0	100,0
Th7	93,9	88,9	91,3	87,6	97,8	95,6	100,0	100,0
Th8	94,1	91,8	92,9	90,1	97,8	96,4	100,0	100,0
Th9	94,4	93,5	94,3	93,3	98,9	96,8	100,0	100,0
Th10	96,1	96,3	96,5	95,6	98,9	99,2	100,0	100,0
Th12	99,9	99,8	99,9	99,6	100,0	100,0	100,0	100,0
L1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabelle 7: Tabellarische Auflistung der Läsionsvolumina (links) und PatientInnen (rechts), die bei einer Bildgebung bis zum jeweiligen Rückenmarkssegment detektiert worden wären. Grün hinterlegte Felder zeigen den Anteil, der bereits im obersten, zervikalen Stack erfasst worden wäre

3.4 Zusammenhang zwischen Läsionslast und klinischem Verlauf (Prädiktion)

Die Pearson Produkt-Moment-Korrelation zur Untersuchung der Korrelation zwischen dem Baseline und dem Follow-Up EDSS Score ergab eine Korrelation von $r = 0,47$ ($p < 0,01$).

Die t-Tests für die Regressionskoeffizienten im alle Variablen enthaltenden, linearen Modell $EDSS\ Follow\ Up \sim Baseline\ EDSS + Alter + Geschlecht + Erkrankungsdauer + \logarithmiertes\ spinales\ Läsionsvolumen + logarithmiertes\ zerebrales\ Läsionsvolumen + relatives\ spinales\ Volumen + TIV$ ergaben signifikante Ergebnisse für die Eingangsvariablen Baseline EDSS ($p < 0,001$), Alter ($p < 0,001$), logarithmiertes spinales Läsionsvolumen ($p < 0,001$) und relatives spinales Volumen ($p = 0,003$). Für die Variablen Geschlecht ($p > 0,05$), Erkrankungsdauer ($p > 0,05$), logarithmiertes zerebrales Läsionsvolumen ($p > 0,05$) und TIV ($p > 0,05$) ergab sich keine Signifikanz. Den höchsten Regressionskoeffizienten der signifikanten Eingangsvariablen zeigte der Baseline EDSS mit $\beta = 0,4602$, gefolgt vom logarithmierten spinalen Läsionsvolumen mit $\beta = 0,1172$ und dem relativen spinalen Volumen mit $\beta = -0,0625$. Der Regressionskoeffizient zum spinalen Volumen nahm wie erwartet einen negativen Wert ein, da eine Atrophie und nicht eine Umfangsvermehrung des Rückenmarks mit einer klinischen Verschlechterung assoziiert ist. Der Regressionskoeffizient der Variable Alter lag bei $\beta = 0,039$. Der korrigierte Determinationskoeffizient R^2 zur Einschätzung der Modellgüte ergab 0,3129, womit ca. 31 % der Varianz des Follow-Up EDSS durch die Variablen erklärt wird. Der Median der Residuen lag bei -0.0649 mit einer Range von -1.9715 bis 5.1748 und $Q1 = -0.7186$, $Q3 = 0.6068$. Die Ergebnisse des Modells sind in Tabelle 8, die Parameter des Modells in Tabelle 9 dargestellt.

	Schätzer	Standardfehler	t-Wert	p-Wert	Signifikanzniveau
(Achsenabschnitt)	1.0173056	1.2711948	0.800	0.424668	
Baseline EDSS	0.4601867	0.0895247	5.140	7.47e-07	***
Alter	0.0395847	0.0102891	3.847	0.000169	***
Männliches Geschlecht	-0.2597466	0.2279465	-1.140	0.256095	
Erkrankungsdauer	0.0475489	0.0747404	0.636	0.525510	
Log. Spinales Läsionsvolumen	0.1172273	0.0355045	3.302	0.001171	**
Log.zerebrales Läsionsvolumen	0.0724801	0.1165741	0.622	0.534938	
Rel. spinales Volumen	-0.0625494	0.0209140	-2.991	0.003196	**
TIV	0.0006917	0.0010381	0.666	0.506098	

Tabelle 8: Ergebnisse des alle Variablen enthaltenden Regressionsmodells.

Signifikanzniveaus: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 '' 1

Modell	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanzniveau	R ²	R ² korrigiert	Standardfehler der Residuen
<i>EDSS Follow Up ~ Baseline EDSS + Alter + Geschlecht + Erkrankungsdauer + log. spinales Läsionsvolumen + log. zerebrales Läsionsvolumen + relatives spinales Volumen + TIV</i>	8,170	11,13	P<0,001	0,3438	0,3129	1,165

Tabelle 9: Ergebnisse der Überprüfung der Signifikanz des Regressionsmodells (F-Test), der Modellgüte (Determinationskoeffizient R²) und der Vorhersagegenauigkeit (Standardfehler der Residuen)

3.5 Spinale Läsionslasten unter unterschiedlicher Pharmakotherapie

Die Daten über die Pharmakotherapie der PatientInnen zum Zeitpunkt des sMRT standen in der Kohorte „alle MS, prädiktiv“ für 164 der 209 PatientInnen zur Verfügung. 93 von ihnen erhielten Basistherapeutika (Beta-Interferone n=52, Dimethylfumarat n=12, Glatirameroide n=27, Teriflunomid n=2), 25 Eskalationstherapeutika (Fingolimod n=8, Rituximab n=2, Natalizumab n=14, Mitoxantron n=1) und zwei PatientInnen eine akute Schubtherapie (Glukokortikoide n=1, Plasmapherese n=1). Die übrigen 89 PatientInnen aus dieser Kohorte erhielten keine MS-bedingte Medikation (n=44) oder die Information über die aktuelle Medikation war zum Zeitpunkt des sMRT nicht verfügbar (n=45).

Um die Beeinflussung unserer Ergebnisse durch Therapieeffekte einschätzen zu können, wurde untersucht, ob PatientInnen mit einer höheren spinalen Läsionslast wie a priori angenommen auch diejenigen PatientInnen waren, die wirksamere Pharmakotherapien erhielten. Hierfür wurden Therapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameroide und Teriflunomid) als Basistherapeutika zusammengefasst, Therapeutika der Kategorien 2 und 3 (Fingolimod, Rituximab, Natalizumab und Mitoxantron) als Eskalationstherapeutika gruppiert.

Der Mittelwertvergleich ergab ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,01$). PatientInnen unter Basistherapeutika wiesen mit einem Mittelwert von $242,9 \mu\text{l} \pm 436,7$ wie angenommen ein niedrigeres spinales Läsionsvolumen auf als PatientInnen unter Eskalationstherapeutika. Bei diesen betrug der Mittelwert $865,1 \mu\text{l} \pm 1828,3$. Die Daten sind in Abbildung 17 graphisch dargestellt, zur besseren Visualisierung wurden die logarithmierten Werten verwendet ($3,6 \pm 2,6$ und $5,0 \pm 2,7$).

Vergleich des Läsionsvolumens unter verschiedenen Therapien

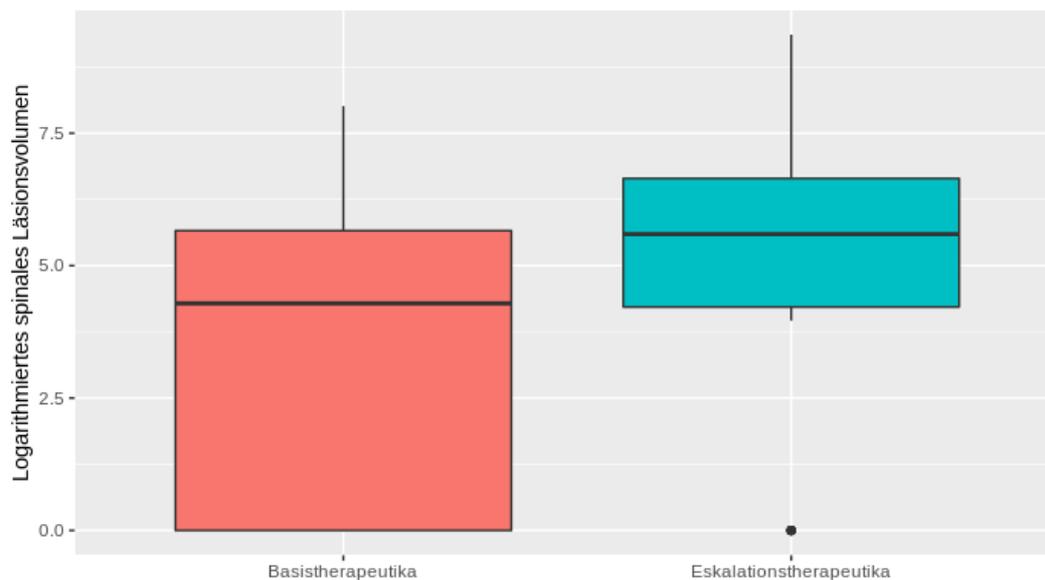


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Läsionsvolumina von PatientInnen mit Basistherapeutika und Eskalationstherapeutika

4 Diskussion

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Arbeit unter Einbeziehung der aktuellen Studienlage diskutiert, in den wissenschaftlichen Kontext eingebettet und Limitationen der Arbeit genannt.

Das Ziel dieser Arbeit beinhaltet die Erstellung von spinalen Läsionsprofilen verschiedener MS-Subgruppen über alle Rückenmarkssegmente hinweg sowie die Untersuchung des prädiktiven Werts der Läsionen für den Grad der Behinderung Jahre später. Hierfür wurden die Volumina des Gesamtrückenmarks und der Läsionen an einem großen PatientInnenkollektiv segmentiert und berechnet. In einem Prädiktionsmodell wurde untersucht, wie hoch der Prognosebeitrag der Läsionen für einen im Mittelwert 5,9 Jahre später erhobenen EDSS Score war. Bei der Auswertung des prognostischen Werts wurden Daten zu Hirnvolumen und kranialen Läsionen einbezogen sowie der Einfluss von Therapieeffekten analysiert.

Die Auswertung der spinalen Läsionen ergab die höchste Läsionslast bei PatientInnen mit SPMS, gefolgt von PatientInnen mit PPMS, RRMS und KIS. Alle PatientInnengruppen wiesen ein ähnliches Läsionsprofil über die Rückenmarkssegmente mit einem klaren Maximum der Läsionslast auf Höhe C4 und einem zweiten, relativen Maximum im unteren

Thorakalbereich auf. Die natürliche Umfangsvermehrung des Rückenmarks in diesen Bereichen konnte die höhere Läsionszahl nur zu Teilen erklären. Die kumulierte Auswertung der Ergebnisse ergab, dass durch eine MRT-Bildgebung der Halswirbelsäule, deren Field of View wie im Regelfall den Bereich bis Th2 einschließt, 92,7 % der PatientInnen mit Läsionen erfasst worden wäre.

Die Analyse des prädiktiven Werts spinaler Läsionen ergab, dass das spinale Läsionsvolumen ein signifikanter Prädiktor für den klinischen Verlauf war. Dies ist besonders interessant, weil hier die konventionellen Prädiktoren zerebrale Atrophie und Läsionslast schlechter abschnitten.

4.1 Läsionshäufigkeit bei den verschiedenen MS-Gruppen

Die Ergebnisse zu Anzahl und Volumina der Läsionen nach MS Subtyp decken sich weitgehend mit bisherigen Kenntnissen über die spinale Beteiligung bei MS. Die Untersuchung der Häufigkeit spinaler Pathologien erbrachte mit 73,6 % über alle PatientInnengruppen hinweg bzw. 80,1 % in den bereits diagnostizierten MS Subgruppen (ohne KIS) vergleichbare Ergebnisse wie frühere Studien der vergangenen Jahre (vgl. 74 % (Kidd et al. 1993), 83 % (Bot et al. 2004), 83 % (Weier et al. 2012) und 73 % (Amezcuca et al. 2013)). Die spinale Beteiligung unseres PatientInnenkollektivs war vergleichbar mit der einiger älterer Studien, bei denen der Fokus auf sagittalen Bildern lag und axiale Bilder lediglich ausgewählt hinzugezogen wurden (Amezcuca et al. 2013, Bot et al. 2004, Kidd et al. 1993), jedoch höher als die 45 % einer neueren Studie an sagittalen Bildern unter Hinzuziehung axialer Bildgebung bei auffälligem Befund (Arrambide et al. 2018). Bemerkenswert war das Ergebnis in der Gruppe der KIS-PatientInnen, die mit 57 % eine beachtliche spinale Beteiligung aufwies, die sogar über dem Anteil an spinaler Beteiligung bei bereits diagnostizierten PatientInnen in anderen Studien lag (z.B. 48,5 % bei RRMS (D'Amico et al. 2016)). In Anbetracht der Wichtigkeit einer frühen Diagnosestellung für eine effektive Therapie unterstreicht dieses Ergebnis den Nutzen einer spinalen Bildgebung bei der Diagnostik.

Lediglich eine der 30 KontrollprobandInnen wies eine Läsion auf. Dies führte zu einer gründlichen erneuten Durchsicht der Bilder, wobei eine ganz sichere Abgrenzung von einem Artefakt nicht mehr möglich schien. Letztlich unterstreicht dies die hohe Spezifität der spinalen Läsionen für MS.

PatientInnen mit progressiven MS-Formen (PPMS und SPMS) wiesen höhere Läsionsvolumina auf als PatientInnen mit KIS und RRMS. Wie zu erwarten war, wiesen diese PatientInnen eine längere Erkrankungsdauer auf. So lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer in der Kohorte „frühe MS“ bei 0,9 Jahren, in der Kohorte „späte MS“ bei 14,7 Jahren. Durch die Tatsache, dass die Gruppe der KIS- und RRMS-PatientInnen in der „frühen Kohorte“ ein geringeres durchschnittliches Lebensalter aufwies als die SPMS- und PPMS-PatientInnen in der „späten Kohorte“, besteht hier das Problem, krankheitsbedingte nicht von altersbedingten Prozessen abgrenzen zu können. Nicht für Alter zu korrigieren erhöht das Risiko von falsch positiven Ergebnissen, während die Berücksichtigung des Alters die falsch Negativen erhöht. Dieser Tatsache wurde so begegnet, dass das Alter bei Vergleichen zwischen den MS-Gruppen exkludiert wurde, bei den statistischen Modellen zur Prognose wurde jedoch für Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer korrigiert.

Innerhalb der progressiven Verlaufsformen wiesen die SPMS-PatientInnen eine höhere Läsionslast als PPMS-PatientInnen auf. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Studien (Weier et al. 2012) und steht im Einklang mit den Erkenntnissen einer Studie mit funktionellen MRT-Daten, bei der PatientInnen mit SPMS höhere Level der spinalen Krankheitsaktivität gegenüber PPMS-PatientInnen zeigten (Valsasina et al. 2012). Die Gruppe der PPMS-PatientInnen wies eine regelmäßige Verteilung über das gesamte Rückenmark auf. Dies deckt sich mit der Annahme, dass es bei den primär progressiven Formen der MS früher zu einer inflammatorischen Beteiligung des gesamten Rückenmarks kommt, die sich in Form diffuser Läsionen über das ganze Rückenmark hinweg äußert (Kearney et al. 2015). Diffuse Läsionen sind in wie hier analysierten T2-gewichteten Aufnahmen oft schwer zu erkennen, könnten aber das Korrelat von mittels fMRT messbaren Veränderungen sein (Valsasina et al. 2012).

4.2 Verteilung über die verschiedenen Rückenmarkssegmente

In allen PatientInnengruppen war das Zervikalmark häufiger von Läsionen betroffen als thorakale und lumbale Regionen. Eine Läsionshäufung im Zervikalmark wurde einheitlich auch in anderen Studien beschrieben (Evangelou et al. 2005, Lycklama et al. 2003), zur genauen Lokalisation innerhalb des Zervikalbereichs gab es jedoch unterschiedliche Beobachtungen. So gab es Studien, die wie in dieser Studie höhere Läsionslasten im mittleren Bereich des Zervikalmarks auf Höhe C4 zeigten (Amezcuca et al. 2013, Kidd et al. 1993) und

Studien, bei denen sich die höchste Läsionslast auf Höhe des ersten und zweiten Halswirbels befand und im weiteren Verlauf Richtung kaudal kontinuierlich abnahm (Bot et al. 2004, Weier et al. 2012). Eine kürzlich veröffentlichte Studie fand die höchste Läsionszahl im Bereich C2-C4 (Kerbrat et al. 2020). Das Zervikalmark besitzt den höchsten Anteil an Nervenzellkörper enthaltender grauer Substanz. Da Läsionen im Rückenmark im Gegensatz zu Läsionen im Gehirn die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz nicht wahren (Gilmore et al. 2006, Petrova et al. 2018), könnte dies ein Grund für das häufigere Läsionsaufkommen in diesem Bereich sein. Den bisher beschriebenen Studien und unseren Beobachtungen ist des Weiteren gemein, dass es im unteren Thorakalmark eine zweite Häufung von Läsionen gab.

Anatomisch korrelierend mit dem Verlassen der absteigenden, motorischen Bahnen von kranial nach kaudal und dem Anschluss der aufsteigenden, sensiblen Bahnen von kaudal nach kranial nimmt die Querschnittsfläche und damit das Volumen des Rückenmarks von kranial nach kaudal ab. Zusätzlich ist das Rückenmark im Bereich der Intumescentiae cervicalis und lumbosacralis aufgrund der erhöhten Nervenfaserdichte der dort gelegenen Plexus cervicalis und lumbosacralis umfangsvermehrt. Der kranio-kaudale Gradient der Auftretenswahrscheinlichkeit der Läsionen sowie das zweite relative Maximum im unteren Thorakal- und oberen Lumbalbereich könnte daher auf die anatomische Umfangsvermehrung – überwiegend zugunsten grauer Substanz – in diesen Bereichen zurückzuführen sein. Wir brachten das Läsionsvolumen in Relation zum spinalen Gesamtvolumen um zu untersuchen, inwieweit das Läsionsvolumen durch den Querschnitt des entsprechenden Rückenmarkssegments erklärt werden kann. Bei den Gruppen der KIS-PatientInnen, der RRMS-PatientInnen und der SPMS-PatientInnen zeigte die Darstellung der relativen Volumina tatsächlich schwächere Maxima, jedoch waren Läsionen nach wie vor kranial häufiger als kaudal anzufinden und auch im Bereich der Intumeszenzen war die Läsionswahrscheinlichkeit auch bei relativer Betrachtung erhöht. In der Gruppe der SPMS PatientInnen war die Abschwächung der Maxima in der relativen Betrachtung sogar kaum erkennbar. Dies suggeriert, dass bei MS über den bloßen Volumeneffekt hinaus eine von kaudal nach kranial zunehmend Prädilektion für Rückenmarksläsionen vorliegt.

In der kumulativen Analyse konnten wir feststellen, dass eine zervikale Bildgebung mit einem Field of View, welches Th2 inkludiert, 92,8 % der PatientInnen mit Rückenmarksbeteiligung detektierte. Bei limitierten finanziellen und zeitlichen Ressourcen

könnte hieraus eine entsprechende Empfehlung für den klinischen Alltag zum routinemäßigen Einsatz zervikaler Bildgebung abgeleitet werden.

4.3 Der prädiktive Wert spinaler Läsionen

In der multiplen Regressionsanalyse waren sowohl die spinale Läsionslast als auch spinale Atrophie signifikante Prädiktoren für einen Anstieg des Follow-Up EDSS, während die zerebralen Parameter zu Atrophie und Läsionen keine Signifikanz aufwiesen. Dies ist in Anbetracht der Tatsache, dass zerebrale Parameter oft als zuverlässige Prädiktor gesehen werden (Kip et al. 2016) ein bemerkenswertes Ergebnis. Wie erwartet war auch das Alter der PatientInnen ein signifikanter prognostischer Faktor. Dass die Erkrankungsdauer kein signifikantes Ergebnis erbrachte, könnte an der kleineren Varianz der Erkrankungsdauer liegen (Standarddeviation Alter: 9,2 Jahre vs. Standarddeviation Erkrankungsdauer: 1,2 Jahre). Eine Produkt-Moment-Korrelation des Baseline EDSS mit dem Follow-Up EDSS Score von $r=0,47$ war ein erwartbares Ergebnis. PatientInnen mit höherer Krankheitsaktivität auch schon zum Zeitpunkt der Erhebung des Baseline EDSS weisen auch im Verlauf eine höhere Krankheitsaktivität und damit einen höheren späteren EDSS Score auf. Diese Studie zeigt demnach, dass eine hohe spinale Läsionslast bei MS-PatientInnen einen unabhängigen Risikofaktor für einen höheren EDSS darstellt, unabhängig von anderen demographischen oder klinikoradiologischen Faktoren. Sowohl die spinale Läsionslast als auch das spinale Läsionsvolumen³ können helfen, den weiteren Verlauf einzuschätzen. Hinsichtlich des prognostischen Wertes des Rückenmarksvolumens als Surrogat für Atrophie muss einschränkend angemerkt werden, dass sich dies nur auf Gruppenebenen zeigte und dieser kontinuierliche Parameter, anders als Läsionen, ein Kontinuum hin zum Gesunden aufweist, sodass der individuelle prognostische Beitrag marginal ist.

Sowohl die Korrelation zwischen Läsionslast und dem Grad der Behinderung als auch die Untersuchung des Vorhersagewerts der spinalen Läsionen für die Prognose sind seit vielen Jahren Gegenstand klinischer Forschung. Läsionen wurden sowohl einzeln als auch in

³ Wie in der Erklärung am Ende dieser Arbeit beschrieben, beschreibt mein Kollege Viktor Pineker in einer gesonderten Arbeit die Ergebnisse und Analysen zu den spinalen Läsionsvolumina.

Kombination mit Rückenmarksatrophie, dem intrakraniellen Volumen und der zerebralen Läsionslast untersucht (Arrambide et al. 2018, Kerbrat et al. 2020, Nijeholt et al. 1998, Okuda et al. 2011, Patrucco, Rojas and Cristiano 2012). Während es gute Evidenz für den Beitrag von Läsionen zum klinischen Bild während eines Schubes gibt (Compston and Coles 2008) waren die Ergebnisse der Studien zum Zusammenhang zwischen Läsionen und langfristigem klinischen Verlauf nicht einheitlich. In einigen Studien wurde der Zusammenhang evident (Lukas et al. 2013, Nijeholt et al. 1998), in anderen Studien konnte kein oder ein nur moderater Zusammenhang gefunden werden (Kidd et al. 1993, Weier et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen im Einklang mit Studien an PatientInnen mit KIS, die zeigen, dass symptomatische Läsionen eine wichtige Rolle bei der Prädiktion des klinischen Outcome spielen (Cortese and Ciccarelli 2018) und dass asymptomatische Läsionen mit einer kürzeren Zeit bis zur Diagnosestellung und einer schlechteren klinischen Prognose (Cordonnier et al. 2003, Nijeholt et al. 1998) in Zusammenhang stehen. Auch die Ergebnisse der größten Studie der vergangenen Jahre mit 1249 PatientInnen (Andelova et al. 2019) stehen mit unseren Ergebnissen in Einklang. Hier lag die Korrelation nach Spearman zwischen der Anzahl an T2-gewichteten, hyperintensiven spinalen Läsionen und dem EDSS Score bei 0,077 ($p < 0,01$). Die Korrelation zwischen dem Rückenmarksvolumen (gemessen an der mittleren zervikalen Querschnittsfläche (MUCCA)) und dem EDSS Score (Regressionskoeffizient von -0,315) war hier jedoch höher als bei der vorliegenden Studie.

Wenngleich spinale Atrophie und Läsionen signifikant mit einer Zunahme des EDSS Score korreliert waren, so fiel der Einfluss der beiden Variablen mit Regressionskoeffizienten von respektive $\beta = -0,06$ und $\beta = 0,12$ angesichts einer so klinisch eloquenten Struktur wie dem Rückenmark moderat aus. Hierbei darf bedacht werden, dass die konventionelle MRT wie T2- oder Protonendichtegewinnung gegenüber der quantitativen MRT eine geringere histopathologische Spezifität aufweist (Lukas et al. 2013) und keine mikrostrukturellen Pathologien detektiert. Im quantitativen MRT können auch pathologische Veränderungen in der grauen und weißen Substanz erkannt werden, in denen sich keine fokalen Läsionen befinden (Lassmann 2015). Die zugrunde liegenden histopathologischen Veränderungen, die zu diffusen und fokalen Veränderungen führen, zum jetzigen Zeitpunkt nicht hinreichend verstanden (Andelova et al. 2019). Hier könnte demnach ein „okkulter“ Schaden eine Rolle spielen, der im konventionellen MRT nicht detektierbar ist, sodass die hier untersuchten fokalen Läsionen das Entzündungsgeschehen im Rückenmark unter Umständen nicht

hinreichend abbilden. Tatsächlich konnte in Studien mit quantitativem MRT ein klarerer Zusammenhang zwischen Rückenmarksauffälligkeiten und dem klinischen Bild (Oh et al. 2013) gezeigt werden.

4.4 Pharmakotherapie

Da die PatientInnen zum Zeitpunkt der Baseline sMRT-Bildgebung auf unterschiedliche Pharmatherapeutika eingestellt waren, stellte sich die Frage nach einem möglichen Bias aufgrund unterschiedlicher Wirksamkeit der Präparate. Im Rahmen einer leitliniengerechten Behandlung erfolgt die Therapieentscheidung hin zu Eskalationstherapeutika unter Beachtung der Läsionslast bei einem progressiven Krankheitsverlauf mit unzureichender Wirkung der Basistherapeutika. Es konnte daher von einer Korrelation zwischen einer erhöhten Läsionslast und der Einnahme von Eskalationstherapeutika ausgegangen werden. Somit erwarteten wir, dass dieser Bias unser Prädiktionsmodell konterkarieren könnte. Möglicherweise trug die Kenntnis des spinalen Befundes zur Therapieentscheidung durch den behandelnden Arzt bei. Im klinischen Alltag werden Therapieentscheidungen jedoch nicht nur aufgrund des klinischen und radiologischen Befundes getroffen, sondern hängen auch von Faktoren wie Nebenwirkungsprofil, Kinderwunsch (z.B. Fingolimod als fruchtschädigende Medikation), positiven JC-Virus-Antikörpernachweisen (und damit erhöhtem Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie unter Natalizumab), B-Zell-Depletion (Rituximab und Ocrelizumab), kosmetischen Aspekten (Hautindurationen bei Glatirameracetat) oder Herzrhythmusstörungen (Fingolimod) ab. Dass unser Prädiktionsmodell dennoch ergab, dass PatientInnen mit höherer Läsionslast eine stärkere Progression (trotz wirksamerer Präparate) aufwiesen, dürfte die Vorhersagekraft unseres Modells eher unterschätzt worden sein.

Für Therapieentscheidungen ist vor allem der prädiktive Wert von Läsionen relevant. Hier konnte die Forschung der vergangenen Jahre durchaus Evidenz dafür erbringen, dass sowohl asymptomatische als auch symptomatische spinale Läsionen einen unabhängigen prädiktiven Wert für das spätere Outcome haben. Die Korrelation war jedoch auch hier oft nur gering oder die Ergebnisse angesichts marginaler statistischer Signifikanz nicht belastbar

genug, um entsprechende Empfehlungen für den klinischen Alltag aussprechen zu können (Kearney 2018).

4.5 Limitationen

Unsere Arbeit weist Limitationen auf. In Hinblick auf die Auswahl des PatientInnenkollektivs ist zu erwähnen, dass PatientInnen des Ursprungskollektivs exkludiert wurden, da sie keinen kompletten Scan der Wirbelsäule erhalten hatten oder die Bilddatensätze aufgrund von technischen oder qualitativen Gründen ausgeschlossen wurden. Hier kann die Möglichkeit eines Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren lag die Information zur Medikation der PatientInnen in der Kohorte „all MS, prädiagnostisch“ nur für 164 (78,5 %) der PatientInnen vor. Unsere Analyse ergab, dass es ein Bias der PatientInnen mit spinalen Läsionen hin zu wirksameren Therapeutika gab, sodass unser Modell mit diesem Bias „konkurrierte“.

Bei der Erhebung des Bildmaterials fanden unterschiedliche Untersuchungsprotokolle sowie unterschiedliche Scanner mit unterschiedlichen Auflösungen Anwendung, weshalb nicht alle verwendeten Bilder die gleiche Bildqualität und Sensitivität aufweisen. Da über 90 % der Bilder auf 3 Tesla Geräten angefertigt wurden und die Befunde durch den Radiologen und zwei RaterInnen befundet wurden, gehen wir trotzdem von einer suffizient hohen Sensitivität bei der Läsionserkennung aus. Die Festlegung der oberen anatomischen Landmarke bei der Unterkante von C2 bedingt, dass der darüber liegende Teil des Halsmarks nicht in unsere Analysen inkludiert wurde.

Das Zahlenverhältnis zwischen PatientInnen im frühen Stadium der Erkrankung (n=157 bei KIS und n=318 bei RRMS) und PatientInnen mit langer Erkrankungsdauer (n=25 bei SPMS und n=26 bei PPMS) war nicht ausgewogen. Der deskriptive Teil der Arbeit für die Gruppen der PPMS und SPMS-PatientInnen ist damit weniger aussagekräftig als für die KIS und RRMS-Gruppen. Zudem sollte beachtet werden, dass der Beobachtungszeitraum dieser Studie (durchschnittlicher Abstand zwischen dem EDSS Baseline und dem EDSS Follow-Up 5,9 Jahre mit einer Range von 2,0-11,7 Jahren) in Anbetracht des Krankheitsverlaufs der MS über Jahrzehnte einen relativ kurzen Beobachtungszeitraum darstellt. Zur klinischen Evaluation soll genannt sein, dass im EDSS klinische Daten zu Blasen-, Mastarm- und Sexualfunktion nur abortiv eingehen.

Zur Bildanalyse dieser Studie ist zu erwähnen, dass nur klar abgrenzbare Läsionen betrachtet wurden, während diffuse Signalerhöhungen nicht in die Segmentierungen einfließen. Diffuse Abnormalitäten sind oft langstreckig, teilweise mit extensivem Gewebsuntergang assoziiert (Lassmann 2015) und kommen in Rückenmarksabschnitten vor, die sich im konventionellen MRT unauffällig darstellen und stärker mit klinischen Symptomen korrelieren als fokale Läsionen (Gass et al. 2015). Diese Korrelation ist vor allem bei PatientInnen mit PPMS oder SPMS deutlich (Lassmann 2015). Diese beiden Gruppen wiesen zwar auch in dieser Studie die höchste Läsionslast auf, jedoch ohne signifikanten Mittelwertunterschied. Die Beschränkung der Segmentierung auf fokale Läsionen könnte hierbei eine Rolle gespielt haben. Da diffuse Hyperintensitäten in der Regel erst im späteren Verlauf der Erkrankung auftreten, gehen wir jedoch davon aus, dass dieser Aspekt unsere Ergebnisse zur Prädiktion in der Kohorte „frühe MS“ nicht maßgeblich beeinflusst haben sollte.

Als weitere Einschränkung bei der Auswertung des prädiktiven Werts der Läsionen ist zu nennen, dass das hier verfügbare MRT-Bildmaterial nicht die Unterscheidung zwischen Läsionen der grauen und der weißen Substanz zuließ. In Studien trug die Atrophie der grauen Substanz stärker zum Grad der Behinderung bei als die der weißen Substanz (Schlaeger et al. 2014), sodass eine stärkere Korrelation mit dem klinischen Bild bei entsprechender Unterscheidung denkbar ist. Auch gibt es Studienergebnisse, die zeigen, dass die genaue Lokalisation innerhalb des Rückenmarks relevant ist. Läsionen, die direkt den kortikospinalen Trakt betreffen, haben stärkere motorische Defizite zur Folge und es konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit progressiven Formen der Erkrankung eine höhere Beteiligung des kortikospinalen Trakts aufweisen als PatientInnen mit RRMS (Kerbrat et al. 2020). Dieses Erkenntnis steht in Einklang mit unseren Ergebnissen, kann jedoch mit der hier verwendeten Technik nicht verifiziert werden.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Ziel

Ziel dieser Arbeit war es, das Vorkommen und die Verteilung spinaler Läsionen bei MS zu untersuchen und zu analysieren, inwieweit das Vorhandensein spinaler Läsionen mit dem Fortschreiten körperlicher Einschränkungen korreliert und somit eine Prädiktion des Krankheitsverlaufs zulässt. Hierfür wurden spinale Läsionen auf MRT-Sequenzaufnahmen des

gesamten Rückenmarks bei einem großen PatientInnenkollektiv segmentiert und Läsionsprofile für die verschiedenen Verlaufsformen der MS erstellt. Der Progress der klinischen Einschränkung der PatientInnen wurde anhand von EDSS-Scores quantifiziert und mithilfe einer multiplen Regressionsanalyse die Korrelation von Krankheitsprogress mit spinalen Läsionen und anderen demographischen, klinischen und kernspintomografischen Faktoren untersucht. Um die Güte des Prädiktionsmodells unter unterschiedlichen Pharmakotherapien einzuschätzen, wurde auch untersucht, ob die Läsionslast der PatientInnen wie a priori angenommen mit der Therapieentscheidung assoziiert war.

Materialien und Methoden

Für diese Arbeit lagen vollständige spinale, T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo Sequenzaufnahmen in der axialen und sagittalen Ebene von 588 PatientInnen und 30 Kontrollpersonen vor, die sich im Zeitraum von 2009-2017 im Klinikum Rechts der Isar mit Verdacht auf MS oder mit bereits erfolgter Diagnose vorgestellt hatten. Die Segmentierungen erfolgten auf den axialen Bildern mit der Segmentationssoftware BrainSeg3D©, wobei das Gesamtrückenmark semi-automatisch, die Läsionen manuell segmentiert wurden. Mithilfe der Segmentierungssoftware ITKSnap wurden auf den sagittalen Bildern anatomische Landmarken bei C2 und dem Conus Medullaris markiert, um eine einheitliche Länge der Segmentierungen zu erreichen. In SimpleITK Library wurden die Segmentierungen registriert und mithilfe eines Algorithmus als lückenfreie Abbildung des Rückenmarks dargestellt. Aus den Daten wurden die Volumina von Rückenmark und Läsionen berechnet. Anhand der für 164 PatientInnen vorliegenden Daten zur Pharmakotherapie zum Zeitpunkt des sMRT wurde untersucht, inwieweit die Wirksamkeitsgruppe der Pharmakotherapeutika mit der Läsionslast der PatientInnen korrelierte. Für die Untersuchung des prädiktiven Werts der spinalen Läsionen wurden EDSS Scores verwendet, von denen für die untersuchte Teilkohorte jeweils ein erster EDSS Score vorlag, der maximal 3 Monate vor oder nach dem sMRT erhoben worden war sowie ein Follow-UP EDSS Score, der mindestens 2 Jahre nach dem Baseline EDSS Score erhoben worden war. In einer multiplen Regressionsanalyse wurde unter Beachtung des Baseline EDSS Score der Zusammenhang zwischen dem Follow-Up EDSS und der spinalen Läsionslast sowie den Variablen Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, spinaler Atrophie, zerebralen Läsionen und zerebraler Atrophie untersucht. Die Daten zu zerebralen Läsionen

und Volumina waren aus früheren Forschungsprojekten im Rahmen der TUM-MS Forschung verfügbar.

Ergebnisse

73,6 % der PatientInnen wiesen eine spinale Beteiligung auf. Die Gruppe der SPMS-PatientInnen waren am häufigsten von spinalen Läsionen betroffen und wies die höchste Anzahl und die größten Volumina an Läsionen auf. In allen diesen Parametern war die Gruppe mit den zweithöchsten Ergebnissen die Gruppe der PPMS-PatientInnen, gefolgt von den RRMS-PatientInnen und den KIS-PatientInnen mit der niedrigsten spinalen Beteiligung.

Alle MS-Subgruppen zeigten die höchste Läsionslast im Zervikalmark mit einem Maximum im Segment C4 und wiesen einen kranio-kaudalen Gradienten des Läsionsauftretens entlang des Rückenmarks auf. Bei den Subgruppen SPMS, PPMS und RRMS wurde ein zweites relatives Häufigkeitsmaximum im unteren Thorakalbereich, welches in der Gruppe der KIS-PatientInnen nicht zu beobachten war. Die kumulative Analyse der Daten ergab, dass eine MRT-Bildgebung des Zervikalmarks im üblichen Field of View (von C1/2-Th2) bereits 80,2 % des Läsionsvolumens und 92,8 % der PatientInnen mit spinaler Beteiligung erfasst hätte. Die multiple Regressionsanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Follow-Up EDSS Score und spinalen Läsionsvolumina ($\beta=0,1172$), dem spinalem Gesamtvolumen ($\beta=-0,0625$), dem Alter der PatientInnen ($\beta=0,039$) und dem Baseline EDSS Score ($\beta=0,4602$). Zerebrales Läsionsvolumen, TIV, Geschlecht und die Erkrankungsdauer waren in diesem Modell keine signifikanten Prädiktoren. Die Untersuchung der Pharmakotherapeutika ergab, dass PatientInnen mit höherem Läsionsvolumen wirksamere Therapeutika erhalten hatten, sodass die Ergebnisse trotz einer möglichen Verzerrung aussagekräftig sind. Die Ergebnisse zur Auftretenshäufigkeit und Lokalisation der Läsionen entlang des Rückenmarks stehen mit den Ergebnissen bisheriger Forschung im Einklang. Die Tatsache, dass spinale Läsionsvolumina und Atrophie im Gegensatz zu zerebralen Läsionen und Atrophie signifikante Prädiktoren waren, ist in Hinblick auf die Tatsache, dass zerebrale Parameter bislang als relevantere Prädiktoren angesehen werden, ein überraschendes Ergebnis.

Schlussfolgerung

Das untersuchte PatientInnenkollektiv wies schon in frühen Stadien der MS eine hohe spinale Beteiligung auf, sodass der Nutzen einer spinalen Bildgebung zu diagnostischen Zwecken

durch die Ergebnisse dieser Studie klar bestätigt wird. Alle PatientInnengruppen wiesen ein klares Läsionsmaximum in zervikalen Bereich auf, sodass bereits ein Großteil der spinalen Beteiligung durch eine zervikale Bildgebung erkannt worden wäre. Hier könnte erwogen werden, in Anbetracht begrenzter Ressourcen eine Bildgebung rein des Zervikalmarks für Verlaufsuntersuchungen zu empfehlen. Jedoch sollte in Hinblick auf die therapeutische Relevanz einer korrekten Prognose Beachtung finden, dass PatientInnen im frühen Stadium der Erkrankung bei noch geringer Beteiligung des Rückenmarks hier häufiger übersehen würden als PatientInnen mit späterem Verlauf der Erkrankung.

Spinale Läsionen und spinale Atrophie waren in dieser Studie signifikant mit einem Voranschreiten des Grads klinischer Behinderung assoziiert, während die in der Klinik bevorzugten Parameter von zerebralen Läsionen und Atrophie keine Signifikanz aufwiesen. Dies zeigt den prognostischen Wert spinaler Läsionen, wobei die Korrelation geringer ausfiel, als es bei einer klinisch eloquenten Struktur wie dem Rückenmark zu erwarten wäre. Dies könnte auf das Vorhandensein diffuser Läsionen und klinisch relevanter mikrostruktureller Veränderungen des Rückenmarks zurückzuführen sein, welches die hier verwendeten, konventionellen MRT-Aufnahmen nicht detektieren.

6 Ausblick

Angesichts eines breiter werdenden Spektrums an Therapiemöglichkeiten nimmt die Wichtigkeit einer korrekten Verlaufsprognose bei MS zu. Das MRT ist das wichtigste paraklinische Tool in der MS Diagnostik und der spinale Befund trägt maßgeblich zur Therapieentscheidung bei, wenngleich Studienergebnisse zur Korrelation zwischen radiologischen und klinischen Befunden sowie dem weiteren klinischen Verlauf in der Vergangenheit häufig uneinheitlich ausfielen. Um Daten zu erheben, die belastbar genug für entsprechende Handlungsempfehlungen im klinischen Alltag sind, sind Längsschnittstudien an großen Kollektiven mit langer Studiendauer notwendig. Die technische Entwicklung erlaubt mittlerweile hoch auflösende, konventionelle MRT-Aufnahmen mit einer hohen Sensitivität für fokale Läsionen bei nur 6-7 Minuten Untersuchungsdauer (Cortese and Ciccarelli 2018), sodass es mittlerweile praktikabel wäre, die spinale Bildgebung auch in die Verlaufskontrollen bei MS einzubeziehen und hierdurch mehr Klarheit zu erlangen. Da momentan für die Aufnahmen unterschiedliche Geräteeinstellungen und Protokolle gewählt

werden, ist hierbei für eine Vergleichbarkeit der Bildgebung die Entwicklung standardisierter Protokolle notwendig (Kip et al. 2016).

Die in Angesicht der hohen Eloquenz des Rückenmarks moderate Korrelation zwischen Läsionen und klinischer Einschränkung macht deutlich, dass weitere Forschung auf mikrostruktureller Ebene notwendig ist. Da das konventionelle MRT hier eine eingeschränkte Sensitivität aufweist, könnten quantitative MRT-Sequenzen, die zugrunde liegenden Mechanismen der MS besser abbilden.

7 Erklärung zur Kooperation bei der Datenauswertung

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Daten zu Rückenmarks- und Läsionssegmentierungen, die zu gleichen Teilen von meinem Mitdoktoranden Viktor Pineker und mir durchgeführt wurden. Die Kooperation umfasste den Bilddatenexport, die Segmentierungen der axialen Bilder, die Festlegung der anatomischen Landmarken auf den sagittalen Bildern sowie die visuelle Überprüfung der registrierten Bilddatensätze und wurde je zur Hälfte durch uns beide durchgeführt. Die hieraus gewonnenen quantitativen Daten zu Atrophie, Läsionszahlen- und volumina sowie der Lokalisation der Läsionen dienten als Grundlage für beide Dissertationen.

Nach Abschluss der Erhebung der Daten erfolgten die Dissertationen eigenständig und unabhängig voneinander und verfolgen einen klar voneinander abgegrenzten Schwerpunkt, welcher überlappungsfrei jeweils nur in einer der beiden Arbeiten behandelt wird. Die Einschlusskriterien für die statistische Analyse unterschieden sich in beiden Dissertationen, sodass sich diese auf unterschiedliche Teilkohorten des Gesamtkollektivs beziehen. Das Verfassen der Arbeiten erfolgte von beiden Autoren separat.

Die Dissertation von Viktor Pineker mit dem Titel „Die Korrelation von Spinaler Atrophie und Läsionslast mit funktionellen Scores bei Multipler Sklerose“ beinhaltet die Untersuchung der Verteilung von Läsionslast und Atrophie über verschiedene Rückenmarkssegmente sowie die Untersuchung der Korrelation von Läsionslast und Atrophie je untereinander, mit Unterformen der MS und mit den funktionellen Scores EDSS, Nine-Hole-Peg-Test und dem 25-Foot Walk Test.

Die quantitative Bildanalyse erfolgte mit Unterstützung durch Herrn Malek Hussein (AG von Prof. Kirschke, Neuroradiologie, sowie Lehrstuhl für Informatikanwendungen in der Medizin & Augmented Reality an der TU München), bei den statistischen Auswertungen unterstützten uns M.Sc. Matthias Bussas und PhD Sophia Grahl (AG Morphometrie von Prof. Mühlau, Neurologie und NeuroImaging Center der TU München). Die zerebralen Vergleichsdaten zu Atrophie und Läsionen wurden uns vom MS-Forschungszentrum von früheren Forschungsprojekten zur Verfügung gestellt.

8 Auflistung der Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden teilweise für die Verfassung der folgenden wissenschaftlichen Beiträge verwendet, die bereits veröffentlicht wurden oder sich momentan im Publikationsprozess befinden:

- Kongressbeitrag zum ECTRIMS Kongress vom 13.-15.10.2021 mit dem Titel „Spinal cord imaging markers and disease progression in MS“ (Autoren: Matthias Bussas, M.Sc.; Malek Hussein, PhD; Laura Harabacz; Viktor Pineker; Sophia Grahl, PhD; Achim Berthele, MD; Claus Zimmer, MD; Bernhard Hemmer; MD; Jan S. Kirschke, MD; Mark Mühlau)
- Special Issue “Multiple Sclerosis” des „peer-reviewed“ Journal Neuroimage: Clinical, Artikel mit dem Titel „Multiple sclerosis lesions and atrophy in the spinal cord: distribution across vertebral levels and correlation with disability“ angenommen zur Publikation Februar 2022 (Autoren: Matthias Bussas, M.Sc.; Malek Hussein, PhD; Laura Harabacz; Viktor Pineker; Sophia Grahl, PhD; Viola Pongratz, MD; Achim Berthele, MD; Claus Zimmer, MD; Bernhard Hemmer, MD; Isabelle Riederer, MD; Jan S. Kirschke, MD; Mark Mühlau, wobei jeweils die ersten und letzten beiden Autoren gleichermaßen beitrugen)
- American Journal of Neuroradiology “Is MR imaging of the cervical spinal cord sufficient for patients with suspected Multiple Sclerosis?”, eingereicht am 23.12.2021 (Autoren: Isabelle Riederer, MD; Matthias Bussas, M.Sc.; Laura Harabacz; Viktor Pineker; Malek El Hussein, PhD; Nico Sollmann, MD; Claus Zimmer, MD; Jan S. Kirschke, MD; Mark Mühlau, wobei jeweils die ersten und letzten beiden Autoren gleichermaßen beitrugen)

9 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei den Menschen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit fachlich und persönlich unterstützt haben. Mein ausdrücklicher Dank gilt hierbei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Mark Mühlau und Mentor Prof. Dr. med. Jan Stefan Kirschke für die Initiation des Projekts und die jahrelange freundliche und zuverlässige Promotionsbetreuung. Malek El Hussein danke ich für die Unterstützung bei der Bildregistrierung und der quantitativen Datenanalyse, Sophia Grahl und Matthias Bussas für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Herzlichen Dank möchte ich auch meinem Mitdoktoranden Viktor Pineker für die freundliche und engagierte Zusammenarbeit während des Segmentierungsprozesses aussprechen.

Privat möchte ich mich bei meinem Partner Marco für die Liebe, Unterstützung und seinen Humor danken, die mich so nähren. Meinen Eltern danke ich für die persönliche Unterstützung auf all meinen Wegen und meinen Freundinnen Sarah, Hanna und Miriam für die Freundschaft, die uns seit vielen Jahren verbindet.

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: McDonald-Kriterien zur S-Diagnosestellung, neueste Version aus dem Jahr 2017	4
Abbildung 2: Auswahlprozess des PatientInnenkollektivs und der Teilkohorten	10
Abbildung 3: Semiautomatisierte Segmentierung des Rückenmarksquerschnitts in der axialen Ebene	13
Abbildung 4: Manuelle Segmentierung der Läsionen in der axialen Ebene	13
Abbildung 5: Gleichzeitige Darstellung der Segmentierung und des sagittalen Bildes	14
Abbildung 6: Festlegung der anatomischen Landmarken für die Berechnung des Volumens auf den sagittalen MRT Bildern	15
Abbildung 7: Quantitative Bildanalyse	16
Abbildung 8: Häufigkeit der Rückenmarksbeteiligung nach MS-Subtyp in %	23
Abbildung 9: Läsionszahlen für die Kohorte „alle MS“	25
Abbildung 10: Läsionsvolumina für die Kohorte „alle MS“	25
Abbildung 11: Logarithmierte Läsionsvolumina für die Kohorte „alle MS“	26
Abbildung 12: Graphische Darstellung des Anteils an PatientInnen mit Läsionen in den jeweiligen Rückenmarkssegmenten nach MS-Subgruppe	27
Abbildung 13: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment in μl	28
Abbildung 14: Graphische Darstellung der relativen Läsionsvolumina pro Rückenmarkssegment	29
Abbildung 15: Graph. Darstellung des kumulierten Anteils der Läsionsvolumina nach Rückenmarkssegment in %	30
Abbildung 16: Graphische Darstellung der kumulierten Anteile der erkannten PatientInnen in %	32
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Läsionsvolumina von PatientInnen mit Basistherapeutika und Eskalationstherapeutika	35

11 Literaturverzeichnis

- Amezcuca, L., A. Lerner, K. Ledezma, D. Conti, M. Law, L. Weiner & A. Langer-Gould (2013) Spinal cord lesions and disability in Hispanics with multiple sclerosis. *J Neurol*, 260, 2770-6.
- Andelova, M., T. Uher, J. Krasensky, L. Sobisek, E. Kusova, B. Srpova, K. Vodehnalova, L. Friedova, J. Motyl, J. L. Preiningerova, E. Kubala Havrdova, D. Horakova & M. Vaneckova (2019) Additive Effect of Spinal Cord Volume, Diffuse and Focal Cord Pathology on Disability in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 10, 820.
- Arrambide, G., A. Rovira, J. Sastre-Garriga, C. Tur, J. Castillo, J. Rio, A. Vidal-Jordana, I. Galan, B. Rodriguez-Acevedo, L. Midaglia, C. Nos, P. Mulero, M. J. Arevalo, M. Comabella, E. Huerga, C. Auger, X. Montalban & M. Tintore (2018) Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler*, 24, 301-312.
- Barkhof, F. (2002) The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*, 15, 239-45.
- Bot, J. C., F. Barkhof, C. H. Polman, G. J. Lycklama a Nijeholt, V. de Groot, E. Bergers, H. J. Ader & J. A. Castelijns (2004) Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology*, 62, 226-33.
- Browne, P., D. Chandraratna, C. Angood, H. Tremlett, C. Baker, B. V. Taylor & A. J. Thompson (2014) Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83, 1022-4.
- Compston, A. & A. Coles (2008) Multiple sclerosis. *Lancet*, 372, 1502-17.
- Cordonnier, C., J. de Seze, G. Breteau, D. Ferriby, T. Stojakovic & P. Vermersch (2003) Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. *J Neurol* 250, 1447-1452.
- Cortese, R. & O. Ciccarelli (2018) Clinical monitoring of multiple sclerosis should routinely include spinal cord imaging - Yes. *Mult Scler*, 24, 1536-1537.
- D'Amico, E., F. Patti, C. Leone, S. Lo Fermo & M. Zappia (2016) Negative prognostic impact of MRI spinal lesions in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2, 2055217316631565.
- Evangelou, N., G. C. DeLuca, T. Owens & M. M. Esiri (2005) Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of local lesions. *Brain*, 128, 29-34.
- Galler, S., J. P. Stellmann, K. L. Young, D. Kutzner, C. Heesen, J. Fiehler & S. Siemonsen (2016) Improved Lesion Detection by Using Axial T2-Weighted MRI with Full Spinal Cord Coverage in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 37, 963-9.
- Gass, A., M. A. Rocca, F. Agosta, O. Ciccarelli, D. Chard, P. Valsasina, J. C. Brooks, A. Bischof, P. Eisele, L. Kappos, F. Barkhof & M. Filippi (2015) MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 14, 443-54.
- Ghasemi, N., S. Razavi, E. Nikzad & e. al. (2017) Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*, 19, 1-10.
- Gilmore, C. P., L. Bo, T. Owens, J. Lowe, M. M. Esiri & N. Evangelou (2006) Spinal cord gray matter demyelination in multiple sclerosis-a novel pattern of residual plaque morphology. *Brain Pathol*, 16, 202-8.

- Healy, B. C., A. Arora, D. L. Hayden, A. Ceccarelli, S. S. Tauhid, M. Neema & R. Bakshi (2012) Approaches to normalization of spinal cord volume: application to multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 22, e12-9.
- Hemmer, B., A. Bayas, A. Berthele, P. Flachenecker, A. Haghikia, C. Heesen, H. Hegen & e. al. (2021) Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Letlinie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, www.dgn.org/leitlinien.
- Kearney, H. (2018) Clinical monitoring of multiple sclerosis should routinely include spinal cord imaging - No. *Mult Scler*, 24, 1537-1539.
- Kearney, H., D. H. Miller & O. Ciccarelli (2015) Spinal cord MRI in multiple sclerosis- diagnostic, prognostic and clinical value. *Nat Rev Neurol*, 11, 327-338.
- Kerbrat, A., C. Gros, A. Badji, E. Bannier, F. Galassi, B. Combes, R. Chouteau, P. Labauge, X. Ayrignac, C. Carra-Dalliere, J. Maranzano, T. Granberg, R. Ouellette, L. Stawiarz, J. Hillert, J. Talbott, Y. Tachibana, M. Hori, K. Kamiya, L. Chougar, J. Lefeuvre, D. S. Reich, G. Nair, P. Valsasina, M. A. Rocca, M. Filippi, R. Chu, R. Bakshi, V. Callot, J. Pelletier, B. Audoin, A. Maarouf, N. Collongues, J. De Seze, G. Edan & J. Cohen-Adad (2020) Multiple sclerosis lesions in motor tracts from brain to cervical cord: spatial distribution and correlation with disability. *Brain*, 143, 2089-2105.
- Kidd, D., J. W. Thorpe, A. J. Thompson, B. E. Kendall, I. F. Moseley, D. G. MacManus, W. I. McDonald & D. H. Miller (1993) Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology*, 43, 2632-7.
- Kip, M., T. Schoenfelder & H. H. Bleß. 2016. *Weißbuch Multiple Sklerose*. Berlin: Springer.
- Kurtzke, J. F. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- Lassmann, H. (2015) Spinal cord pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 14, 348-9.
- Lublin, F. D., S. C. Reingold, J. A. Cohen, G. R. Cutter, P. S. Sorensen, A. J. Thompson, J. S. Wolinsky, L. J. Balcer, B. Banwell, F. Barkhof, B. Bebo, Jr., P. A. Calabresi, M. Clanet, G. Comi, R. J. Fox, M. S. Freedman, A. D. Goodman, M. Inglese, L. Kappos, B. C. Kieseier, J. A. Lincoln, C. Lubetzki, A. E. Miller, X. Montalban, P. W. O'Connor, J. Petkau, C. Pozzilli, R. A. Rudick, M. P. Sormani, O. Stuve, E. Waubant & C. H. Polman (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83, 278-86.
- Lukas, C., M. H. Sombekke, B. Bellenberg, H. K. Hahn, V. Popescu, K. Bendfeldt, E. W. Radue, A. Gass, S. J. Borgwardt, L. Kappos, Y. Naegelin, D. L. Knol, C. H. Polman, J. J. Geurts, F. Barkhof & H. Vrenken (2013) Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology*, 269, 542-52.
- Lycklama, G., A. Thompson, M. Filippi, D. Miller, C. Polman, F. Fazekas & F. Barkhof (2003) Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2, 555-62.
- Nijeholt, G. J., M. A. van Walderveen, J. A. Castelijns, J. H. van Waesberghe, C. Polman, P. Scheltens, P. F. Rosier, P. J. Jongen & F. Barkhof (1998) Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*, 121 (Pt 4), 687-97.
- Oh, J., S. Saidha, M. Chen, S. A. Smith, J. Prince, C. Jones, M. Diener-West, P. C. van Zijl, D. S. Reich & P. A. Calabresi (2013) Spinal cord quantitative MRI discriminates between disability levels in multiple sclerosis. *Neurology*, 80, 540-547.

- Okuda, D. T., E. M. Mowry, B. A. Cree, E. C. Crabtree, D. S. Goodin, E. Waubant & D. Pelletier (2011) Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 76, 686-92.
- Patrucco, L., J. I. Rojas & E. Cristiano (2012) Assessing the value of spinal cord lesions in predicting development of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol*, 259, 1317-20.
- Petrova, N., D. Carassiti, D. R. Altmann, D. Baker & K. Schmierer (2018) Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited. *Brain Pathol*, 28, 334-348.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J. A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F. D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A. J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker & J. S. Wolinsky (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69, 292-302.
- Rovira, A., N. de Stefano & e. al. (2016) MRI monitoring of spinal cord changes in patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*.
- Scalfari, A., A. Neuhaus, M. Daumer, P. A. Muraro & G. C. Ebers (2014) Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 67-75.
- Schlaeger, R., N. Papinutto, V. Panara, C. Bevan, I. V. Lobach, M. Bucci, E. Caverzasi, J. M. Gelfand, A. J. Green, K. M. Jordan, W. A. Stern, H. C. von Budingen, E. Waubant, A. H. Zhu, D. S. Goodin, B. A. Cree, S. L. Hauser & R. G. Henry (2014) Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. *Ann Neurol*, 76, 568-580.
- Stangel, M., I. K. Penner, B. A. Kallmann, C. Lukas, B. Kieseier & R. Gold (2013) Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM): Entwicklung eines Mehrfaktorenmodells zur Beurteilung des Therapie- und Krankheitsverlaufs bei schubförmiger Multipler Sklerose. *Akt Neurol*, 40, 486-493.
- Thompson, A. J., B. L. Banwell, F. Barkhof, W. M. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, J. Correale, F. Fazekas, M. Filippi, M. S. Freedman, K. Fujihara, S. L. Galetta, H. P. Hartung, L. Kappos, F. D. Lublin, R. A. Marrie, A. E. Miller, D. H. Miller, X. Montalban, E. M. Mowry, P. S. Sorensen, M. Tintore, A. L. Traboulsee, M. Trojano, B. M. J. Uitdehaag, S. Vukusic, E. Waubant, B. G. Weinshenker, S. C. Reingold & J. A. Cohen (2018a) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17, 162-173.
- Thompson, A. J., S. E. Baranzini, J. Geurts, B. Hemmer & O. Ciccarelli (2018b) Multiple sclerosis. *Lancet*.
- Valsasina, P., M. A. Rocca, M. Absinta, F. Agosta, D. Caputo, G. Comi & M. Filippi (2012) Cervical cord fMRI abnormalities differ between the progressive forms of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*, 33, 2072-80.
- Weier, K., J. Mazraeh, Y. Naegelin, A. Thoeni, J. G. Hirsch, T. Fabbro, N. Bruni, H. Duyar, K. Bendfeldt, E. W. Radue, L. Kappos & A. Gass (2012) Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 18, 1560-9.
- Wiendl, H., B. Kieseier & C. Korsukewitz. 2010. *Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer.