

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Volkmann

*Sicherheit und Wirksamkeit von intrathekalem Triamcinolon
bei Patienten mit chronisch-progredienter Multipler Sklerose:
eine retrospektive Longitudinalstudie*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Rebecca Emmi Hildegard Raban
aus Bamberg
Würzburg, November 2019

Referentenblatt

Referent/in: Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Buttman

Koreferent/in: Univ.-Prof. Dr. med. Guido Stoll

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 DIE MULTIPLE SKLEROSE	1
1.1.1 PATHOGENESE UND PATHOPHYSIOLOGIE	1
1.1.2 SYMPTOME UND DIAGNOSTIK	2
1.1.3 VERLAUFSFORMEN	4
1.1.4 THERAPIEMÖGLICHKEITEN	6
1.2 INTRATHEKALES TRIAMCINOLON ALS THERAPIE DER CHRONISCH-PROGREDIENTEN MULTIPLER SKLEROSE	11
1.2.1 GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	11
1.2.2 ASPEKTE DER PRAKTISCHEN DURCHFÜHRUNG	17
1.3 ZIELE DER ARBEIT	18
2. PATIENTEN UND METHODEN	19
2.1 ETHIK	19
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV	19
2.3 DEFINITION EINES ZYKLUS	20
2.4 ERFASSUNG DER OBJEKTIVIERBAREN WERTE UND PARAMETER	20
2.4.1 EDSS-WERT UND PROGRESSIONSINDEX	21
2.4.2 SOG. AMBULATION SCORE	22
2.4.3 GEHSTRECKEN UND 9-LOCH-STECKTEST	22
2.5 ERFASSUNG DER SUBJEKTIVEN BESCHWERDEN UND DER THERAPIEEFFEKTDAUER	23
2.6 NEBENWIRKUNGEN UND ZUSÄTZLICH EINGENOMMENE MEDIKAMENTE	24
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG	25
2.7.1 OBJEKTIVE PARAMETER	25
2.7.2 SUBJEKTIVE BESCHWERDEN	25
2.7.3 NEBENWIRKUNGEN UND MEDIKAMENTE	26

3. ERGEBNISSE	27
3.1 BETRACHTUNG DES KOMPLETTEN PATIENTENKOLLEKTIVS	27
3.1.1 SOZIODEMOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG	27
3.1.2 NEBENWIRKUNGEN DER INTRATHEKALEN TRIAMCINOLON-GABE	28
3.2 BETRACHTUNG NUR DER PATIENTEN MIT EINER CHRONISCH-PROGREDIENTEN VERLAUFSFORM	29
3.2.1 VERTEILUNG DER SUBJEKTIVEN SYMPTOME	30
3.2.2 ANALYSE DER METRISCHEN VARIABLEN	31
3.2.3 SUBJEKTIVE ÄNDERUNGEN UNTER THERAPIE	34
3.2.4 ANGEGEBENE EFFEKTDAUER BEI DEN EINZELNEN SYMPTOMEN	37
3.2.5 HÄUFIGKEITEN DER ZUSÄTZLICH EINGENOMMENEN MEDIKAMENTE	38
4. DISKUSSION	40
4.1 INTERPRETATION IM KONTEXT DER LITERATUR	40
4.2 KRITISCHE ANALYSE DES STUDIENDESIGNS	44
4.3 SCHLUSSFOLGERUNG	46
5. ZUSAMMENFASSUNG	47
6. LITERATURVERZEICHNIS	49
7. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	56
8. ANHANG	58
8.1 KREUZTABELLEN UND CHI-QUADRAT-TESTS	58
8.1.1 EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DIE SUBJEKTIVEN SYMPTOME	58
8.1.2 EINFLUSS DER VERLAUFSFORMEN AUF DIE SUBJEKTIVEN SYMPTOME	63
8.1.3 EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DIE THERAPIEEFFEKTDAUER	68
8.1.4 EINFLUSS DER VERLAUFSFORMEN AUF DIE THERAPIEEFFEKTDAUER	74
8.2 ZERTIFIKAT VON NEUROSTATUS ©	81

1. Einleitung

1.1 Die Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit in Deutschland über 200000 Erkrankten [1]. Von der Erstmanifestation betroffen sind vor allem Erwachsene um das dreißigste Lebensjahr. Während bei der primär progredienten Form Männer und Frauen gleich häufig erkranken, sind bei der schubförmigen Verlaufsform Frauen doppelt bis dreimal so häufig betroffen wie Männer [2, 3, 4].

Unter dem Begriff ‚Multiple Sklerose‘ wird ein sehr heterogenes Krankheitsbild zusammengefasst. Es gibt unterschiedliche Verlaufsformen, Manifestationsorte (Rückenmark, Gehirn, innerhalb von diesen: weiße oder graue Substanz) und interindividuell verschiedene Symptomkomplexe. Im folgenden Kapitel wird kurz auf die Pathogenese und Pathophysiologie eingegangen, um dann die verschiedenen Verlaufsformen und die hierfür jeweils zugelassenen, für chronisch-progrediente Verlaufsformen noch sehr begrenzten Therapiemöglichkeiten, zu erläutern. Daraufhin wird die Entwicklung der intrathekalen Triamcinolonacetonidgabe (TCA-Gabe) bei chronisch-progredienter MS und deren unterschiedliche Therapieschemata als eine noch nicht ausreichend etablierte Behandlungsoption dargestellt, die in der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie weiter evaluiert wird.

1.1.1 Pathogenese und Pathophysiologie

Ursachen und Pathogenese der entzündlichen, chronisch verlaufenden Erkrankung sind nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Als Auslöser werden genetische Faktoren [5], Störungen des Immunsystems und exogene Faktoren, wie zum Beispiel virale Infektionen, hierbei besonders EBV-Infektionen [6, 7], diskutiert. Gesichert nachweisbar sind überschießende Autoimmunvorgänge mit autoreaktiven T-Lymphozyten und Monozyten, wobei noch nicht klar ist, ob außerhalb des ZNS aktivierte T-Lymphozyten vom peripheren Teil des Immunsystems ins ZNS gelangen („outside-in hypothesis“) oder eine

Primärinfektion bzw. eine neuronale Beeinträchtigung innerhalb des Gehirns als Trigger für die Läsionen dient („inside-out hypothesis“) [8]. Innerhalb des ZNS kommt es zu einer Reaktivierung der T-Zellen. Diese proliferieren und sezernieren proinflammatorische Zytokine, woraufhin eine weitere Rekrutierung von B-Zellen und Makrophagen erfolgt, andererseits aber auch wahrscheinlich eine Amplifikation der Immunantwort gegen Myelinproteine [9]. Diese Autoimmunreaktionen führen zur Destruktion und zum Untergang von Axonen, Myelinscheiden und Neuronen, anfangs vor allem in der weißen Substanz des Gehirns. Darauf reagiert der Körper mit einer lokalen Astroglieose an den Orten der Inflammation.

Dieser zelluläre Mechanismus steht in den ersten Jahren der Erkrankung im Vordergrund. Je ausgeprägter die T-Zell-vermittelten Reaktionen sind, desto mehr Axone und Neurone gehen zugrunde und umso mehr Glianarben bilden sich. Es „entstehen an ‚multiplen‘ Orten verhärtete, ‚sklerotische‘ Zonen“ [3], die den historischen Namen der Krankheit erklären. Im weiteren Verlauf atrophiert nicht nur die weiße Substanz des ZNS, sondern auch immer mehr die graue Substanz von Hirn und Rückenmark. Die fokal autoimmun-entzündlichen Prozesse wandeln sich zunehmend in zumindest teilweise noch entzündlich getriebene degenerative Vorgänge mit einem im Vordergrund stehenden Axon- und Neuronenuntergang, der allerdings auch schon in einer frühen, hoch inflammatorischen Krankheitsphase beobachtet werden kann [10].

1.1.2 Symptome und Diagnostik

Abhängig vom Läsionsort und der Anzahl an Entzündungsherden variieren die Symptome und konkreten neurologischen Ausfälle. Besonders häufig treten auf:

- Retrobulbärneuritis: häufig einseitig mit einer Rotentsättigung
- Störungen der Okulomotorik: Doppelbilder, Nystagmus
- Sensibilitätsstörungen: Dysästhesien, Parästhesien
- Pyramidenbahnzeichen: Babinski-Zeichen, Trömner-Reflex
- Zerebelläre Symptomatik: Ataxie, Intentionstremor

- Vegetative Symptomatik: imperativer Harndrang, Defäkationsprobleme, Fatigue

Bei der schubförmigen Multiplen Sklerose (engl. Relapsing Remitting Multiple Sclerosis = RRMS) bilden sich diese Symptome innerhalb der schubfreien Zeit meist ganz oder teilweise wieder zurück, während bei den progredienten Formen die Symptome schleichend zunehmen ohne zwischenzeitliche Remission. Oft beginnt die Symptomatik bei der primär progredienten MS (PPMS) mit Ausfällen des oberen Motoneurons („upper motoneuron syndrome“) [4]. Durch die fehlende Restitution schreiten die progredient verlaufenden Erkrankungen nicht selten in eine Tetraparese und verschiedene Hirnstammfunktionsstörungen fort. Durch die im Verlauf zunehmende Hirnatrophie entwickeln sich außerdem psychoorganische Veränderungen, wobei depressive Störungen weit häufiger auftreten als Psychosen [3].

Eines der wichtigsten diagnostischen Mittel neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung ist die Magnetresonanztomographie. Typischerweise findet man periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell und spinal gelegene Signalanomalien der weißen Substanz. Eine zusätzliche Liquorpunktion kann eine leichte Erhöhung des Gesamteiweiß sowie eine geringfügige lymphoplasmozytäre Pleozytose zeigen. Außerdem sind bei mehr als 90% der Patienten liquorspezifische oligoklonale Banden mittels isoelektrischer Fokussierung nachweisbar. Elektrophysiologisch fällt eine Latenzverzögerung der visuell evozierten Potenziale, hervorgerufen durch die Entmarkung der Axone, auf. Allerdings gibt es auch Fälle, bei denen noch keine Läsionen in der Bildgebung oder der Elektrophysiologie nachweisbar sind, aber klinische Befunde erhoben werden können [2]. Deshalb wird die Diagnose einer MS durch eine Zusammenschau der Befunde mit Hilfe der überarbeiteten McDonald-Kriterien gestellt, bei denen ebenfalls die Anzahl der Schübe und die Ergebnisse der verschiedenen Zusatzuntersuchungen miteinfließen [11].

1.1.3 Verlaufsformen

Man unterscheidet hauptsächlich drei Verlaufsformen, die dann nochmals weiter untergliedert werden können (vgl. Tabelle 1).

RRMS	SPMS	PPMS
<ul style="list-style-type: none"> • Schubförmig • Schubförmig progredient 	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundär progredient • Sekundär progredient mit aufgelagerten Schüben 	<ul style="list-style-type: none"> • Primär progredient

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Verlaufsformen

Zusätzlich klassifiziert man ein einmaliges Ereignis mit Symptomen, die auf eine autoimmun entzündliche demyelinisierende Erkrankung hinweisen, der aber der Nachweis einer zeitlichen Dissemination fehlt, als ‚klinisch isoliertes Syndrom‘ (KIS) [12]. Die RRMS ist gekennzeichnet durch einzelne Schübe. Zwischen diesen bildet sich die Symptomatik meist ganz oder teilweise wieder zurück. In den schubfreien Intervallen findet kein Fortschreiten der Erkrankung statt. Wichtig ist dabei, die Definition eines Schubs zu beachten: „Neue oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und

- mindestens 24 Stunden anhalten,
- mit einem Zeitintervall von 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und
- nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.“ [2]

Häufig geht die RRMS im Verlauf mehrerer Jahre in eine sekundär progrediente Verlaufsform (SPMS) über. Hierbei verschlechtert sich die Symptomatik nach anfänglichen Schüben allmählich progredient, ohne dass zwischendurch noch eine Verbesserung eintritt. Es können zusätzliche Schübe aufgelagert sein. Von diesen beiden ist die primär progrediente Verlaufsform abzugrenzen. Hier gibt es in der Regel keine Schübe, sondern die Symptomatik verschlechtert sich mit der Zeit kontinuierlich.

Für die Diagnosestellung einer PPMS werden ein Krankheitsprogress über 12 Monate, sowie mindestens zwei der drei folgenden Kriterien gefordert:

- mindestens eine T2-Läsion in der Magnetresonanztomographie periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell
- mindestens zwei spinale Herde
- Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden im Liquor [13, 14]

Allerdings existieren viele Mischformen und die Verläufe sind häufig nicht klar voneinander abzugrenzen, so sind auch PPMS-Formen mit Schüben beschrieben [15]. Folgende Abbildung 1 verdeutlicht die verschiedenen Verlaufsformen.

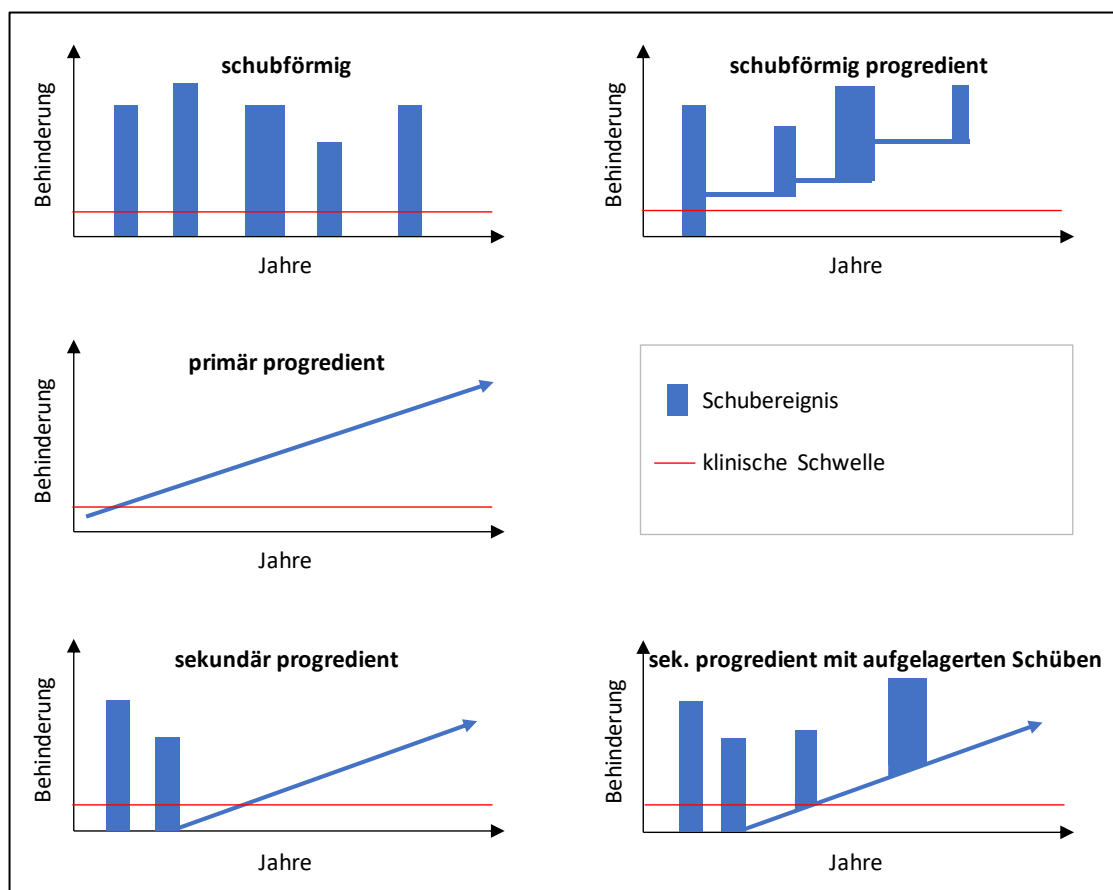


Abbildung 1: Übersicht über die Verlaufsformen

1.1.4 Therapiemöglichkeiten

Abhängig von der Verlaufsform und der Dynamik der Erkrankung gibt es verschiedene Ansätze und Therapieregimes. Am besten belegt und untersucht sind dabei die Medikamente und Therapieschemata für die RRMS.

1.1.4.1 Stufenschema für die RRMS und SPMS

Die Behandlung setzt sich nach der noch aktuellen S2e-Leitlinie (Ausgabe von 2014) aus einem Stufenschema zusammen, in dem zwischen der akuten Schubtherapie und einer verlaufsmodifizierenden Therapie im Intervall unterschieden wird. Außerdem werden den unterschiedlichen Verlaufsformen, von mild bis hochaktiv, in diesem Schema Rechnung getragen [2]. Es folgt ein von der Verfasserin der Arbeit modifiziertes Schema (Abbildung 2), das den Neuzulassungen der letzten Jahre Rechnung trägt.

Indikation	Verlaufsmodifizierende Therapie		Schubtherapie	
	(Hoch-) aktive Verlaufsform	Milde/moderate Verlaufsform		
CIS		Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m./s.c. Interferon-β-1b s.c.	1. Wahl: Methylprednisolon-Puls	2. Wahl: Plasmaseparation
RRMS	<u>Monoklonale Antikörper</u> Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab			
	<u>Immunmodulatoren</u> Fingolimod	<u>Immunmodulatoren</u> Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m./s.c. Teriflunomid		
	<u>Zytostatika</u> Mitoxantron Cladribin (Cyclophosphamid)			
	Experimentelle Verfahren			
PPMS	Ocrelizumab			
SPMS	<i>Mit aufgelagerten Schüben</i>	<i>Ohne aufgelagerte Schübe</i>		
	Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. Cladribin Mitoxantron Ocrelizumab (Cyclophosphamid)	(Mitoxantron) (Cyclophosphamid)		

Abbildung 2: Stufentherapie der Multiplen Sklerose

Mittel der ersten Wahl beim funktionell beeinträchtigenden akuten Schubereignis ist der hochdosierte Methylprednisolonpuls. Dabei wird intravenös jeweils 1g Methylprednisolon pro Tag über drei bis fünf Tage verabreicht. Darunter bilden sich die Symptome des Schubs meist ganz oder teilweise zurück, wobei bis jetzt keine langfristigen protektiven Effekte gefunden wurden [16]. Die Wirkung des Corticosteroids setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Durch die hervorgerufene Immunsuppression, die sowohl zelluläre (z.B. Induktion von Apoptose und Hemmung der Migration aktivierter T-Lymphozyten) als auch humorale (z.B. Reduktion proinflammatorischer Zytokine) Prozesse betrifft, wird das entzündliche Ödem, welches um die Läsionen entsteht, reduziert. Außerdem schützt es die Blut-Hirn-Schranke vor einer Transmigration durch autoreaktive T-

Zellen. Ebenfalls führt das Corticosteroid zur Vasokonstriktion und weniger Fibrinablagerungen an den Läsionsorten [2, 17, 18]. Schlägt diese Therapie nicht an, besteht noch die Möglichkeit der Plasmapherese, um humorale Bestandteile wie Antikörper, Immunkomplexe, Komplementfaktoren und Zytokine, aus dem Blut zu entfernen [19, 20].

Zur verlaufsmodifizierenden Therapie ist bei der RRMS, abhängig von der Krankheitsaktivität, der Einsatz verschiedener Substanzklassen möglich (vgl. Abb.2). Bei milder oder moderater Krankheitsaktivität empfiehlt die aktuelle Leitlinie primär den Einsatz verschiedener Betainterferone oder Glatirameracetat. Aufgrund des guten Nutzen-Risiko-Profiles der Betainterferone und der langjährigen Erfahrung muss bei deren Verabreichung nicht mit neuen, schwerwiegenden Nebenwirkungen gerechnet werden [21, 22]. Glatirameracetat als Immunmodulator hat Einfluss auf die Antigenpräsentation und die T-Zelldifferenzierung. Neben diesen beiden Behandlungsmethoden kommen auch Teriflunomid und Dimethylfumarat, die schon aus anderen Anwendungsbereichen der Medizin, z.B. der Psoriasisbehandlung, bekannt sind, zur Anwendung.

Bei einer hochaktiven RRMS können als erste Wahl Fingolimod, oder die Antikörper Alemtuzumab und Natalizumab eingesetzt werden. Mittel der zweiten Wahl wären Mitoxantron (MIT) oder Cyclophosphamid. Seit 2017 ist zusätzlich Cladribin, ein Analogon des DNA-Bausteins Desoxyadenosin für die Behandlung einer hochaktiven MS mit Schüben (RMS) zugelassen [23]. Cladribin wird bevorzugt in T- und B-Lymphozyten aufgenommen und hemmt dort als Antimetabolit die DNA-Synthese, was eine Reduktion dieser Zellen zur Folge hat. Zusätzlich hat das Medikament wohl Wirkung auf das Zytokinprofil mit einer Erhöhung der antientzündlichen Interleukine 4, 5 und 10 und einer Verringerung von TNF- α , Interleukin 6 und TGF- β 1 [24, 25].

Seit Januar 2018 kann die RMS zusätzlich mit Ocrelizumab, einem neuen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, behandelt werden. Dieser richtet sich gegen das CD-20-Antigen auf B-Lymphozyten [26]. Beide Wirkstoffe erscheinen allerdings noch nicht in den Empfehlungen, der sich aktuell in Überarbeitung befindenden Leitlinie.

Mit Übergang in die SPMS wird das Behandlungsspektrum deutlich kleiner. Liegen noch aufgesetzte Schübe vor, sind Betainterferone und Mitoxantron von der Leitlinie empfohlen und zugelassen. Seit Januar 2018 kann das, bereits zuvor erwähnte, Ocrelizumab ebenfalls bei SPMS mit aufgesetzten Schüben verwendet werden [27]. Nach formalen Zulassungskriterien außerdem auch Cladribin, während bei einer SPMS ohne aufgesetzte Schübe kein Medikament (mehr) zugelassen ist. Mitoxantron verlor diese Indikation 2016 im Zuge eines europäischen Harmonisierungsprozesses der Länderzulassungen. Die Gabe von Mitoxantron ist seit 2016 limitiert auf eine für die Lebenszeit zulässige kumulative Gesamtdosis von 72mg/m² Körperoberfläche [28, 29]. Außerdem muss vor Behandlungsbeginn eine Nutzen-Risiko-Abwägung zusammen mit dem Patienten erfolgen, da Mitoxantron das Erkrankungsrisiko für eine systolische Herzinsuffizienz und verschiedene Malignome, vor allem für die akute myeloische Leukämie, erhöht [30, 31].

Die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen (soweit sie bekannt sind) zeigt folgende Tabelle 2.

Substanz	Wirkmechanismus
Interferon-beta	Sog. TH2-Shift, Verstärkung der Suppressoraktivität von B-Lymphozyten
Glatirameracetat	Verdrängung des auslösenden Autoantigens aus seiner Bindung an den MHC-Komplex und spezifische Effektorzellen
Teriflunomid	Hemmung der Pyrimidin-Synthese -> Hemmung der Lymphozytenproliferation
Dimethylfumarat	Hemmung der entzündungsfördernden Mediatoren, z.B. TNF- α , IL8 und Adhäsionsmoleküle, z.B. E-Selektin, ICAM-1
Fingolimod	Verhinderung des Austritts von aktivierten T-Lymphozyten aus Lymphknoten
Natalizumab	Monoklonaler Antikörper gegen Adhäsionsmolekül Alpha-4-Integrin -> stark verminderte Überquerung der Blut-Hirn-Schranke durch mononukleäre Immunzellen
Alemtuzumab	Depletierender monoklonaler Antikörper gegen CD52, das auf mononukleären Immunzellen exprimiert wird
Ocrelizumab	Monoklonaler Antikörper gegen CD20, der überwiegend auf B-Lymphozyten, nicht jedoch deren Vorläuferzellen oder Plasmazellen, exprimiert wird
Cladribin	Hemmung der Purin-Synthese in B- und T-Lymphozyten Hemmung der entzündungsfördernden Mediatoren: TNF- α , IL6, TGF- β 1

Tabelle 2: Angenommene Haupt-Wirkmechanismen immuntherapeutischer Medikamente [32]

Die oben genannten Substanzen versuchen alle, das Voranschreiten der Multiplen Sklerose zu verlangsamen, können es bis jetzt aber noch nicht stoppen. Darüber hinaus gibt es auch noch keine zugelassenen Medikamente, die Reparaturvorgänge spezifisch fördern. Daher sind auch symptomatische und nicht-medikamentöse Therapieansätze nicht zu vernachlässigen. Neben Antispastika, Medikamenten gegen Blasenstörungen und Schmerzmitteln spielen auch Krankengymnastik, Ergotherapie und andere unterstützende Maßnahmen eine wichtige Rolle zur Beibehaltung der Lebensqualität. Auf die Medikamente wird unter anderem im folgenden Kapitel näher eingegangen.

1.1.4.2 Mögliche Therapieansätze bei PPMS

Während die aktuelle Leitlinie klare Strategien für die Behandlung der RRMS und SPMS vorgibt, fehlten diese für die PPMS bis vor kurzem völlig. Seit Januar 2018 ist der Antikörper Ocrelizumab als erstes verlaufsmodifizierendes Medikament für die PPMS zugelassen. Wirksam ist dieser vor allem in der Subgruppe von Patienten mit früher, rasch progredienter Erkrankung und kernspintomographischen Zeichen einer Entzündungsaktivität [33].

Neben immunsuppressiven Ansätzen dominieren jedoch nach wie vor überwiegend symptomorientierte Strategien die Behandlung. Abhängig von den hervorgerufenen Beeinträchtigungen werden verschiedene supportive Medikamente eingesetzt, wie z.B. Antispastika, Schmerzmittel (v.a. gegen neuropathische Schmerzen) oder auch Mittel gegen Blasenfunktionsstörungen. Gegen die Verschlechterung der Gehfähigkeit gibt es die Möglichkeit, mit dem neuronalen Kaliumkanalblocker Fampridin zu therapieren. Als individuelle Heilversuche gewertet, versuchen verschiedene Zentren außerdem mit diversen Immunsuppressiva, wahlweise mit Mitoxantron, Cyclophosphamid oder Cortisonintervalltherapie, zu behandeln. In einer Metaanalyse der Universität Verona wurden alle bisher bekannten Therapieansätze miteinander verglichen, aber keiner konnte die Zunahme der Behinderung im Gruppenvergleich, abgesehen von Ocrelizumab, signifikant verlangsamen [34]. Außen vor gelassen wird in dieser Analyse die intrathekale Eingabe von Triamcinolonacetonid. Als einer der ältesten und immer noch gebräuchlichen Therapieansätze mit ersten

Versuchen in den 1950er Jahren von Kamen und Erdman lohnt sich die nähere Betrachtung dieser Therapieform [35].

1.2 Intrathekales Triamcinolon als Therapie der chronisch-progredienten Multiplen Sklerose

Während die intravenöse Eingabe von Cortisonpräparaten bei einem akuten Schub zum heutigen Standardvorgehen gehört, ist die intrathekale Verabreichung wenig verbreitet. Dabei hat diese Darreichungsform weniger systemische Nebenwirkungen als der herkömmliche Cortisonpuls und das Medikament gelangt sofort in höchster Konzentration an den Wirkort, sofern eine spinale Symptomatik vorliegt. Außerdem zeigten eingehende Untersuchungen von Liquorproben Indizien für die Induktion regenerativer Mechanismen. Es konnte nachgewiesen werden, dass nach einer Behandlung mit intrathekalem Triamcinolonacetonid weniger freie Radikale im Liquor detektierbar waren als zuvor [36, 37]. Diese werden dafür verantwortlich gemacht, allein oder in Verbindung mit verschiedenen Proteasen, Gewebe zu zerstören und damit die Entzündungsprozesse aufrechtzuerhalten. Genauso sinkt der Gehalt von S-100B-Protein im Liquor als Zeichen einer reduzierten Astrozytenaktivität [38].

Nicht zu unterschätzen sind bei dieser Darreichungsform allerdings die möglichen Risiken einer Lumbalpunktion.

1.2.1 Geschichtlicher Überblick

Der erste Fallbericht zur intrathekalen Cortisoneingabe bei Multipler Sklerose ist von 1953. Dabei berichteten Kamen und Erdman [36] von einem an RRMS erkrankten Patienten, der mit intrathekalem Hydrocortison und intramuskulärem adrenocorticotropem Hormon behandelt wurde. Während der sechswöchigen Nachbeobachtungsphase gingen die Symptome vollständig zurück. In den sechziger Jahren folgten einige offene, nicht randomisierte Studien von Boines [39, 40]. Bei diesen wurde bei 42 nicht näher klassifizierten MS-Patienten Methylprednisolonacetat intrathekal injiziert, sechs Mal alle zwei bis drei Wochen,

gefolgt von Auffrischungsinjektionen. Das Ergebnis: 75-80% der Patienten erholten sich. 1964 untersuchten Van Buskirk et al. [41] bei 20 Patienten die intrathekale Eingabe von Methylprednisolonacetat. Hierbei berichteten 14 von einer verringerten Spastik und dadurch von einer verlängerten Gehstrecke. Goldstein et al. [42] behandelten 1970 38 Patienten wiederum in einer offenen, unkontrollierten Studie mit vier bis acht intrathekalen Methylprednisolonacetat-Injektionen. Zu Beginn verbesserten sich die Symptome bei 30 der Patienten, stabil blieb dieser Effekt allerdings nur bei sechs.

Die erste randomisierte, kontrollierte Studie wurde von Rohrbach et al. [43] 1988 publiziert. Eingeschlossen wurden 42 Patienten mit überwiegend chronischem Krankheitsverlauf und hauptsächlich spinalen Symptomen. Eine Kohorte erhielt drei bis vier intrathekale Triamcinolonacetat-Eingaben von jeweils 80 mg innerhalb von 14 Tagen. Die Kontrollgruppe erhielt das Medikament in oraler Form mit einer Anfangsdosis von 48 mg, die nach einem festen wöchentlichen Schema reduziert wurde. Die genauen Dosisintervalle werden allerdings in der Originalpublikation nicht aufgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die spinalen Symptome deutlicher in der Kohorte mit intrathekaler Eingabe verbesserten. 1992 verglichen Heun et al. [44] die intravenöse mit der intrathekalen Cortisongabe bei MS-Patienten aller Verlaufstypen und konnten keinen signifikanten Unterschied am ‚Expanded Disability Status Scale‘ (EDSS-) Wert, einem Maß der Behinderung durch MS, festmachen. Außer den Studien von Rohrbach und Heun haben alle genannten historischen Berichte hinsichtlich der Wirkung wenig Aussagekraft, da die Einschlusskriterien nicht klar definiert waren, keine Kontrollgruppen existierten und die Darreichungsform keinem festen Schema folgte. Bedeutsam ist jedoch, dass mit den damaligen Eingabemethoden zum Teil gravierende Nebenwirkungen wie aseptische Meningitis, Subarachnoidalblutungen oder durch die Punktion hervorgerufene Inkontinenz dokumentiert wurden.

Erst 2003 rückte die intrathekale Eingabe wieder in den Fokus. Mit großem Erfolg angewendet bei der Postzoster-Neuralgie [45] folgten in kurzen Zeitabständen verschiedene Studien von Hoffmann et al. [46, 47] und Hellwig et al. [48, 49] bei progredienter Multipler Sklerose. Im Jahr 2003 veröffentlichten Hoffmann et al.

[47] eine Übersicht von 36 Patienten, die mindestens vier Wochen lang vor der intrathekalen Injektion eine immunmodulatorische Therapie erhalten hatten, jedoch keine Corticosteroide. Mit einer atraumatischen Nadel (Sprotte®) wurden innerhalb von drei Wochen sechs Injektionen mit jeweils 40 mg TCA verabreicht [50]. Daraufhin verbesserten sich der EDSS-Wert und die maximale Gehstrecke (max. GS) signifikant. Alle Patienten, die eine Verbesserung ihrer Symptome erfahren hatten, erhielten eine Erhaltungsdosis TCA alle 6-12 Wochen. Bemerkenswert an diesen Ergebnissen ist, dass sich die Symptome keines Patienten verschlechterten, die positiven Wirkungen stabil blieben, keine schweren Nebenwirkungen auftraten (nur fünf Patienten gaben ein leichtes postpunktionelles Syndrom an) und keinerlei neue Symptome durch die Injektionen hervorgerufen wurden. Einschränkend ist jedoch vor allem das Fehlen einer Kontrollgruppe anzumerken. Im historischen Vergleich zu den früheren Verfahren konnte mit den atraumatischen Nadeln offensichtlich eine deutlich geringere Komplikationsrate erzielt werden. Diese Studie kam zu dem Schluss, dass Patienten mit progredienten Verlaufsformen und überwiegend spinalen Symptomen gut auf die intrathekalen Eingaben ansprechen und sie, selbst wenn die erhoffte Verbesserung ausbleibt, keinen Schaden davontragen. 2004 folgten Hellwig et al. [49] mit einer ähnlich angelegten Studie. Eine Gesamtzahl von 161 Patienten mit progredienten MS-Verläufen und überwiegend stabilen spinalen Symptomen wurde eingeschlossen. Eine bestehende immunmodulatorische Therapie wurde nicht geändert. Erhoben wurden der EDSS-Wert, der Barthel-Index als Maß der Selbstständigkeit, die Gehstrecke und die somatosensiblen evozierten Potenziale des N. medianus und N. tibialis. Unterstützend erhielten die Studienteilnehmer standardisierte Rehabilitationsmaßnahmen. Auch hier wurden mit einer atraumatischen Sprotte® Nadel sechs Injektionen á 40 mg Triamcinolonacetonid innerhalb von drei Wochen verabreicht. Wiederum verbesserten sich der EDSS- und Barthel-Wert, die maximale Gehstrecke stieg an und die Latenzen der Nervenableitungen verbesserten sich bei allen Patienten. Es wurden ebenfalls keine schweren Nebenwirkungen oder Komplikationen dokumentiert. Im Jahr 2006 veröffentlichte Hoffman et al. [46] Ergebnisse von weiteren 27 Patienten, die innerhalb von drei

Wochen sechs Injektionen von jeweils 40 mg Triamcinolonacetonid erhielten, auch hier verbesserte sich der EDSS-Wert und die Gehgeschwindigkeit (erhoben wurde der 7,6-m-Gehstreckentest). Auch Hellwig et al. [48] publizierten in diesem Jahr neue Ergebnisse. Verglichen wurden zwei Gruppen über 52 Wochen mit progredienter MS, wobei alle einen EDSS-Wert $\leq 7,5$ haben mussten. Eine der beiden Gruppen wurde mit Mitoxantron behandelt, die andere mit dem Cortisonpräparat. Die mit Mitoxantron behandelte Gruppe erhielt eine erste Dosis von 12 mg/m^2 , sechs Wochen später eine zweite und dann im Vierteljahrabstand weitere Gaben, wobei die Dosis in Abhängigkeit der Verfassung der Patienten reduziert wurde. Die mit Triamcinolonacetonid behandelte Gruppe wurde nach oben genanntem Schema therapiert [47]. Bei den intrathekalen Injektionen bestätigte diese Studie die bereits zuvor publizierten Ergebnisse: Verbesserung des EDSS-Werts und Verlängerung der Gehstrecke, ohne bei einem Patienten eine Verschlechterung hervorzurufen. In der Mitoxantron-Gruppe ergaben sich keine Unterschiede bei den oben genannten Parametern sowohl vor als auch nach der Behandlung.

Erst im Jahr 2015 gab es zu dieser Therapieform neue Veröffentlichungen in Bezug auf die Darreichungsfrequenz [51]. Kamin et al. nahmen 54 Patienten mit chronisch-progredienten Formen in ihre multizentrische Studie auf. Behandelt wurde pro Zyklus an drei bis fünf direkt aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Dosis zwischen 40 und 80 mg abhängig vom Ausprägungsgrad der Spastik. Zusätzlich erhielten die Patienten täglich 60 Minuten Physiotherapie. Sowohl der EDSS-Wert wie auch die maximale Gehstrecke verbesserten sich signifikant bei allen Subgruppen. Auch die Spastik, bemessen anhand der Ashworth-Skala, und die Lebensqualität, festgestellt mit Hilfe einer visuellen Analogskala, zeigten eine signifikante Besserungstendenz. Ebenso gab es Anzeichen für eine Verbesserung der Blasenschwäche, ohne dass schwere Nebenwirkungen eine Rolle spielten. Es zeigte sich also auch hier, dass die intrathekale TCA-Eingabe für Patienten mit chronisch-progredienten Verläufen eine Stabilisierung und sogar eine Verbesserung der Symptome zur Folge haben kann, ohne starke oder gefährliche Nebenwirkungen zu verursachen. Die Langzeitwirkungen der Injektionen untersuchten mit derselben Studienpopulation Rommer et al. im Jahr

darauf [52]. Insgesamt 54 Patienten mit therapieresistenter Spastik erhielten alle drei Monate einen Zyklus mit TCA-Instillationen über einen Zeitraum von neun Monaten. Untersucht wurden wiederum der EDSS-Wert, die Spastik, die maximale Gehstrecke, der 7,6-m-Gehstreckentest, die Blasenfunktion und die Lebensqualität. Hervorzuheben sind dabei folgende Ergebnisse: nach jedem verabreichten Zyklus verbesserte sich der EDSS-Wert signifikant, aber langfristig gesehen konnte keine Verbesserung zwischen dem ersten und letzten Zyklus gefunden werden. Genauso verhielt es sich mit den Effekten auf die Spastik und Lebensqualität. Direkt nach den Eingaben verbesserten sich diese, aber nach dem dreimonatigen Zeitintervall waren die Effekte nicht mehr nachweisbar. Höhere Wirksamkeit konnte bei Patienten mit stärkerer Spastik, höherem EDSS-Wert und daraus resultierend häufigeren Instillationen aufgezeigt werden. Bisher gibt es zur Untersuchung längerfristiger Effekte nur diese Studie, die nahelegt, dass die intrathekale Triamcinolon-Eingabe jeweils nur einen vorübergehenden Effekt hat. Die folgende Tabelle 3 fasst die geschilderte Studienlage seit 2003 in einer Übersicht zusammen.

Autor	Design	Patienten	Dosierung, Dauer	Ergebnisse
Hoffmann et al., 2003	offen, prospektiv, unkontrolliert, nicht-verblindet	36	TCA 40 mg, 6x innerhalb von 3 Wochen Nachbeobachtung: 40 mg alle 6-12 Wochen	EDSS-Wert, max. GS.: signifikante Besserung Nachbeobachtung: EDSS-Wert, max. GS.: blieben stabil
Hellwig et al., 2004	offen, prospektiv, unkontrolliert, nicht-verblindet	161	TCA 40 mg, 6x innerhalb von 3 Wochen	EDSS-Wert, max. GS.: signifikante Besserung, SSEP-Latenzen: signifikant reduziert
Hoffmann et al., 2006	Offen, prospektiv, unkontrolliert, nicht-verblindet	27	TCA 40 mg, 6x innerhalb von 3 Wochen	EDSS-Wert, max. GS, max. GZ: signifikante Besserung
Hellwig et al., 2006	Offen, prospektiv, nicht-verblindet, randomisiert	TCA: 34 MIT: 30	<u>TCA</u> : 40 mg, alle 6-12 Wochen, insgesamt 52 Wochen <u>MIT</u> : 1.: 12 mg/m ² 2.:8-10 mg/m ² 6 Wochen später, dann alle 3 Monate	<u>TCA</u> : EDSS-Score, max. GS: signifikante Besserung <u>MIT</u> : EDSS-Wert, max. GS: keine signifikante Besserung
Kamin et al., 2015	Offen, prospektiv, unkontrolliert, nicht-verblindet	54	TCA 40-80 mg an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen	EDSS-Wert, max. GS, Ashworth-Skala, Lebensqualität: signifikante Besserung Blasenstörung: keine signifikante Besserung
Rommer et al., 2016	Offen, prospektiv, unkontrolliert, nicht-verblindet	54 Alle 4 Zyklen: 24	TCA 40-80 mg an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 3 Monate	<u>Direkt nach Zyklus</u> : EDSS-Wert, Ashworth-Skala, Lebensqualität: signifikante Besserung <u>Nachbeobachtung</u> : keine Variable mit signifikanter Besserung

Tabelle 3: Studienlage seit 2003, max.GZ=maximale Gehzeit

1.2.2 Aspekte der praktischen Durchführung

Im Rahmen einer Liquorpunktion wird die vorgesehene Dosis des Medikaments in den Subarachnoidalraum injiziert. Vorher wird in aller Regel noch eine Liquorprobe abgenommen, um die Zellzahl, die vorhandenen Immunglobuline und andere Plasmaproteine aus Sicherheitsgründen zu bestimmen. Als zehnprozentige Lösung in Kochsalz wird das Triamcinolonacetonid über mehrere Minuten eingegeben. Benutzt wird hierfür standardmäßig eine atraumatische Sprotte®-Nadel, mit der das Risiko für ein postpunktionelles Syndrom, bestehend aus Kopfschmerzen und Übelkeit, nach einer Lumbalpunktion auf 4% gesenkt werden konnte (im Vergleich zu einer Quincke®-Nadel 36%) [50]. Anschließend müssen die Patienten für einige Stunden in Rückenlage liegen, um eine gute Verteilung des Cortisonpräparates innerhalb des Subarachnoidalraums zu gewährleisten und das Risiko für ein postpunktionelles Syndrom weiter zu minimieren [46, 47, 49].

Als Indikation gelten vor allem die progredienten Verlaufsformen der MS mit überwiegend spinalen Symptomen. Denn dann kann das injizierte TCA in höchster Dosis direkt an den Läsionen im Rückenmark wirken und damit die Beschwerden reduzieren [53].

Obwohl Liquorpunktionen heute deutlich komplikationsärmer verlaufen als vor fünfzig Jahren, sind Nebenwirkungen nicht völlig ausgeschlossen. Im Rahmen der Punktion tritt das postpunktionelle Syndrom am häufigsten auf, bestehend aus Kopfschmerzen, teilweise begleitet mit Übelkeit und/oder Nackensteifigkeit. Die Patienten klagen ein bis zwei Tage nach der Injektion über Kopfschmerzen, vor allem beim Aufrichten des Körpers aus der Horizontalen. Hervorgerufen durch ein Leck im Liquorraum entsteht ein Unterdruck, der zu einer Schwellung der schmerzsensiblen Hirnhäute führt [54]. Daneben können durch die Punktion und Instillation des Medikaments aseptische Meningitiden, Subarachnoidalblutungen, neurogene Blasenfunktionsstörungen, neue Rückenmarksläsionen, Pachymeningitiden und andere, mit dem mechanischen Vorgang der Punktion in Beziehung zu setzende, Komplikationen auftreten [55, 56, 57]. Nebenwirkungen des Wirkstoffes Triamcinolonacetonid an sich sind extrem selten. Da es direkt in den Liquor injiziert wird, bleiben die typischen

systemischen Wirkungen des Cortisonpräparates, wie z.B. Stammfettsucht, Wassereinlagerungen oder Hautatrophie, aus.

1.3 Ziele der Arbeit

Da der intrathekale Einsatz von Triamcinolonacetonid bei den chronisch-progredienten Verlaufsformen der MS nach wie vor kontrovers diskutiert wird und noch keinen Einzug in die aktuelle Leitlinie gehalten hat, werden in dieser Arbeit die klinischen Erfahrungen des MS-Zentrums am Universitätsklinikum Würzburg über einen längeren Zeitraum mit dieser Substanz dargelegt. Dafür wurden retrospektiv die digitalisierten Krankenakten aller MS-Patienten, die zwischen 2004 und 2016 mindestens eine Injektion erhalten hatten, detailliert mit der Frage nach deren therapeutischem Nutzen und Nebenwirkungen analysiert. Im Vordergrund der Arbeit stehen folgende Fragen:

Wie stellen sich Sicherheit und Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum wiederholter intrathekaler Triamcinolonapplikationen dar?

Kann die intrathekale Verabreichung von Triamcinolonacetonid den Krankheitsverlauf bei chronisch-progredienten Formen längerfristig stabilisieren oder sogar eine eingetretene Behinderung verbessern?

Gibt es Hinweise auf eine Patientengruppe mit chronisch-progredienter MS, bei der diese Therapieform besonders gut anschlägt oder lange wirkt?

Besteht ein Zusammenhang zwischen zusätzlich eingenommenen Medikamenten und der Wirkung von Triamcinolonacetonid?

2. Patienten und Methoden

2.1 Ethik

Das Vorhaben wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Universität Würzburg zur Prüfung vorgelegt, und es wurden von dort keine Einwände erhoben (Antragsnummer 20191103 05). Für diese Arbeit wurden ausschließlich im Rahmen der klinischen Routinediagnostik an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg gewonnene Daten retrospektiv in anonymisierter Form in Gruppen ausgewertet. Eine Zustimmung der in die Analyse eingeschlossenen Patienten war nach deutscher Rechtslage nicht erforderlich.

2.2 Patientenkollektiv

Um retrospektiv alle MS Patienten zu erfassen, die an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg eine intrathekale Triamcinolonacetonideingabe erhalten haben, wurden mit verschiedenen Suchanfragen wie ‚Multiple Sklerose & Volon‘ oder ‚Multiple Sklerose & Triamcinolon‘, etc. die digitalisierten Arztbriefe seit März 2004, dem Beginn einer digitalisierten Archivierung von Arztbriefen, bis März 2016 durchsucht. Es folgte eine händische Prüfung der identifizierten Krankenakten. Aufgenommen in die Analyse wurden 176 Patienten mit insgesamt 594 Triamcinolonacetonidinjektionen. Folgende Einschlusskriterien wurden dabei zugrunde gelegt:

- Gesicherte Diagnose einer Multiplen Sklerose (unabhängig von der Verlaufsform)
- Mindestens eine intrathekale Corticosteroidinjektion

Zur möglichst genauen Beschreibung der Patientenpopulation wurde mit Microsoft Excel 2013 eine Tabelle angelegt, in die alle relevanten, aus den Arztbriefen extrahierten Daten, jeweils für den Zeitpunkt vor und nach den Instillationen (soweit vorhanden), pseudonymisiert aufgenommen wurden.

2.3 Definition eines Zyklus

Da die Anzahl (von einem bis zu 40) und der Zeitabstand (3 Monate bis 5 Jahre) der einzelnen Injektionen bei den jeweiligen Patienten stark unterschiedlich waren, wurde die Dauer, die maximal zwischen zwei Gaben liegen durfte, auf Basis klinischer Erfahrungen zur maximalen Wirkdauer intrathekaler Triamcinolon-Applikationen, prospektiv willkürlich auf 365 Tage begrenzt. Nur wenn dieser Zeitabstand eingehalten wurde, bzw. kleiner war, wurde der Patient als kontinuierlich behandelt in die Berechnungen einbezogen. Bei einem größeren Abstand kann nicht mehr von einer kontinuierlichen Therapie gesprochen werden, vielmehr muss dann von einer sporadischen Therapie ausgegangen werden.

Die Analyse der Effekte erfolgte zum Zeitpunkt der ersten, der dritten und fünften Eingabe. Dabei durfte der zeitliche Abstand zwischen der ersten und dritten, bzw. dritten und fünften Gabe nicht größer als 730 Tage sein, damit der oben genannte Zeitraum einer kontinuierlichen Therapie als ‚eingehalten‘ galt. Um einen möglichst langen Zeitraum abzubilden und eine eventuelle Tendenz bezüglich der Effekte aufzuzeigen, wurden die Parameter nicht von Zyklus zu Zyklus ausgewertet, sondern wie gerade eben beschrieben.

2.4 Erfassung der objektivierbaren Werte und Parameter

Zuerst erfolgt nun eine Übersicht der verschiedenen erhobenen Variablen. Unter die relevanten, im Weiteren näher erläuterten metrischen Variablen fielen:

- EDSS-Wert
- Modifizierter Progressionsindex
- Sog. ‚Ambulation Score‘
- Maximale Gehstrecke in Metern
- Zeit für den 9-Loch-Stecktest in Sekunden

Diese von den außenstehenden Ärzten und Mitarbeitern beurteilten Werte bilden im Folgenden die objektiven Parameter.

2.4.1 EDSS-Wert und Progressionsindex

Der EDSS-Wert nach Kurtzke et al. [58] ist einer der geläufigsten Werte zum Einschätzen des Behinderungsgrads bei MS Patienten. Er beginnt bei „0: keine Funktionsstörung“ und endet mit „10: Tod durch MS“ (vgl. Abbildung 3). Berücksichtigt werden dabei sieben verschiedene Funktionssysteme:

- Pyramidenbahn (z.B.: Lähmungen)
- Kleinhirn (z.B.: Ataxie, Tremor)
- Hirnstamm (z.B.: Schluckstörungen)
- Sensorium (z.B.: Dysästhesie)
- Blasen- und Mastdarmfunktionen
- Sehstörungen
- Zerebrale Funktionen (z.B.: dementielle Wesensveränderung)

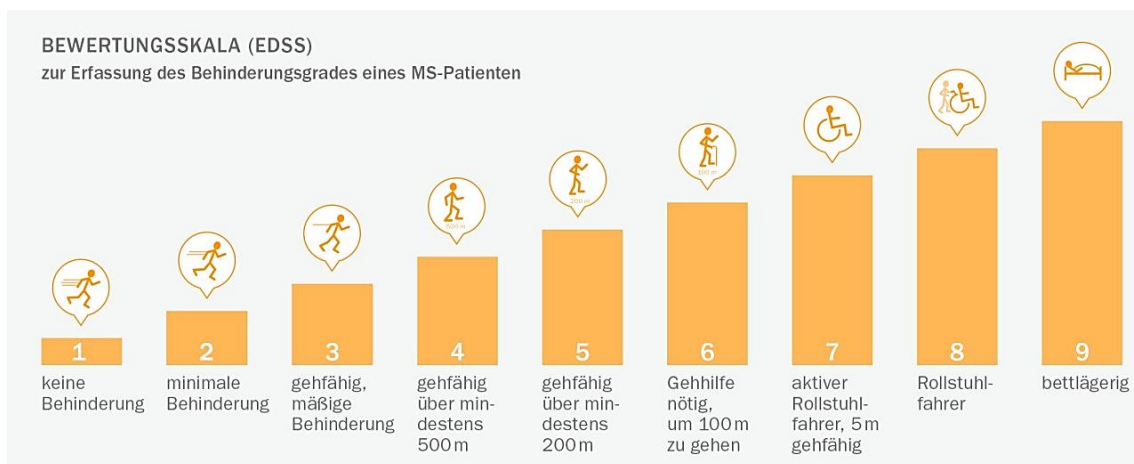


Abbildung 3: EDSS-Skala [68]

Der EDSS-Wert der Diagnoseleiste in den Arztbriefen wurde als Behinderungsgrad vor den Injektionen festgelegt. Mit Hilfe der Angaben aus der Anamnese wurde dieser von der zertifizierten Verfasserin der Arbeit (vgl. Zertifikat von neurostatus© im Anhang) überprüft und ggf. überarbeitet, da insbesondere die dokumentierten Gehstreckenmessungen und der aufgeführte EDSS-Wert wiederholt nicht korrelierten. Wenn vorhanden, wurde auch der Wert nach der Injektion aufgeführt.

Als Grundlage für eine bessere Vergleichbarkeit der inhomogenen Verläufe wurde zusätzlich der modifizierte Progressionsindex berechnet [59, 60]:

$$\frac{EDSS\ Wert}{Therapiedauer\ [Jahre]}$$

Die Auswertung und Interpretation dieses Wertes erfolgte nur bei den Patienten, die mindestens fünf Zyklen erhalten hatten. Wurden nur drei Injektionen verabreicht, ging der Patient in die Berechnung des modifizierten Progressionsindex nicht mit ein, da die nötige Betrachtungslänge nicht gegeben war.

2.4.2 Sog. Ambulation Score

Des Weiteren wurde der sog. Ambulation Score (AS) mithilfe der dokumentierten Gehstreckenangaben und der dafür benötigten Hilfsmittel berechnet. In Zusammenschau mit dem validierten EDSS-Wert ermöglicht dieser einen guten Überblick über die Mobilität der Patienten, unterteilt in zwölf Stufen. Durch die Aufnahme dieser Größe sollte der Parameter „maximale Gehstrecke“ genauer definiert werden, da der AS berücksichtigt, ob gar keine, eine oder zwei Gehhilfen nötig sind und dann auch noch mit einbezieht, wie weit damit gegangen wird. So wird eine Distanz von 100 m, die frei zurückgelegt wird, besser eingestuft als eine von 100 m mit einer Gehhilfe. Wenn aus den Angaben der Patienten zwei Werte bestimmbar waren, zum Beispiel ein AS von 5 mit einer freien Gehstrecke von 100 m und ein AS von 7 mit einer Gehstrecke am Rollator von über 120 m wurde der niedrigere AS aufgenommen.

2.4.3 Gehstrecken und 9-Loch-Stecktest

Weitere objektive Parameter zum Vorher-/Nachher-Vergleich sind die Gehstrecken 7,6 m und 50 m gemessen in Sekunden und die maximale Gehstrecke in Metern. Waren in den Arztbriefen nur einmalige Werte vorhanden, wurden diese als Größen vor der Injektion festgelegt. Mit diesen Messungen wird die Funktionsfähigkeit der unteren Extremität geprüft.

Beim 9-Loch-Stecktest (9-HPT) wurde die Zeit gestoppt, die der Patient benötigte, um schnellstmöglich neun Stäbchen aus einer Schale in die Löcher eines dafür vorhergesehenen Spielbretts zu stecken und sie daraufhin wieder aus dem Loch zurück in die Schale zu legen. Jede Hand wurde dabei einzeln und im Idealfall zweimal getestet. Wenn es zwei dokumentierte Versuche pro Hand gab, wurde der Mittelwert für die jeweilige Hand berechnet. Dieser Test gibt Aufschluss über die Funktionalität der oberen Extremität.

2.5 Erfassung der subjektiven Beschwerden und der Therapieeffektdauer

Von weiterem Interesse waren die subjektiven Einschätzungen der Patienten bezüglich einer Veränderung ihrer Symptome. Die Beschwerden konnten in sechs Hauptgruppen eingeteilt werden:

- Spastik
- Blasenschwäche
- Beinschmerzen
- Beinschwäche
- Gehfähigkeit
- Maximale Gehstrecke

Anhand der schriftlichen Formulierungen wurde eine Ordinalskala zur Beschreibung der subjektiven Besserung der Beschwerden erstellt. Dabei entspricht ‚-2‘ einer deutlichen Verschlechterung, ‚0‘ einem Gleichbleiben der Symptome und ‚+2‘ einer deutlichen Besserung (vgl. Tabelle 4).

Wert	Formulierung
-2	Deutliche Verschlechterung der Symptome
-1	Verschlechterung der Symptome
0	Gleichbleibende Beschwerden
+1	Besserung der Symptome
+2	Deutliche Besserung der Symptome

Tabelle 4: Ordinalskala zur Bewertung der subjektiven Beschwerden

Soweit in den Arztbriefen vermerkt, wurde die Therapieeffektdauer auf die einzelnen Symptomkomplexe mit analysiert. In den meisten Fällen gaben die Patienten die Dauer der Veränderung direkt in Wochen an. Waren die Angaben in Intervallen dokumentiert, zum Beispiel drei bis fünf Wochen, wurde der Mittelwert gebildet.

2.6 Nebenwirkungen und zusätzlich eingenommene Medikamente

Die dokumentierten unerwünschten Wirkungen wurden den folgenden Gruppen zugeordnet:

- Postpunktionelles Syndrom
- Schlafstörung
- Gewichtszunahme
- Körperliche Abgeschlagenheit
- Kraftminderung
- Schmerzen
- Einzelfallsymptomatik

Des Weiteren wurden die zusätzlich eingenommenen Medikamente mitberücksichtigt. Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Wirkung des Triamcinolonacetoneids und anderen Medikamentengruppen herzustellen, wurde erfasst, ob zusätzlich Antispastika, Schmerzmittel, Immunsuppressiva oder eine Blasenmedikation angewandt wurden.

2.7 Statistische Auswertung

Sämtliche Berechnungen erfolgten mit dem Programm IBM SPSS Statistics 23, Version für Windows.

2.7.1 Objektive Parameter

Mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests für kleine Stichproben wurden die Größen auf Normalverteilung überprüft. Diese lag für keine der Variablen vor, so dass als Maß der zentralen Tendenz überall der Median berechnet wurde. Die Medianberechnungen erfolgten bei den metrischen Größen zum Zeitpunkt des ersten, dritten und fünften Zyklus.

Durch Anwendung des Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben, wurden die metrischen Variablen näher betrachtet. Auf eine signifikante Veränderung hin wurden sie jeweils zum Zeitpunkt des ersten Zyklus und des dritten Zyklus, bzw. zum Zeitpunkt des ersten und des fünften Zyklus untersucht unter Einhaltung der zuvor definierten Zykluslänge.

Um die Entwicklung der Parameter über den Zeitraum des ersten bis zum fünften Zyklus darzustellen, wurde der nicht-parametrische Friedman-Test für abhängige Stichproben über die drei Zeitpunkte ‚Zyklus 1‘, ‚Zyklus 3‘ und ‚Zyklus 5‘ berechnet.

2.7.2 Subjektive Beschwerden

Bei diesen ordinal skalierten Größen wurde ebenfalls der Median näher betrachtet und mit dessen Hilfe die Veränderungen beim gesamten Patientenkollektiv berechnet. Um eine signifikante Veränderung über den betrachteten Zeitraum feststellen zu können, wurde auch hier der nicht-parametrische Friedman-Test verwendet, da dieser auch bei den hier vorhandenen ordinal skalierten Parametern benutzt werden kann.

Um einen Zusammenhang zwischen den Größen ‚Geschlecht und subjektive Änderungen der Symptome‘ und ‚Verlaufsform und subjektive Änderung der Symptome‘ herzustellen, wurde die Rechenoperation Kreuztabellen mit Chi-

Quadrat zum Zeitpunkt des ersten Zyklus angewendet, da hier mit den größten Fallzahlen eine bessere Aussagekraft gewährleistet war.

Mit den Mittelwerten der Therapieeffektdauer auf die einzelnen Symptome wurden wiederum über alle Patienten der Medianwert der Dauer betrachtet.

2.7.3 Nebenwirkungen und Medikamente

Sowohl bei den Nebenwirkungen als auch bei den Medikamenten wurde mit Hilfe der deskriptiven Statistik, z.B. Häufigkeitsverteilung, das Patientenkollektiv beschrieben.

Ebenfalls wurde hier der Chi-Quadrat-Test berechnet, um festzustellen, ob die zusätzliche Einnahme von anderen Medikamenten die Wirksamkeit der Triamcinoloninjektion im Hinblick auf die subjektiven Beschwerden und die objektiven Parameter beeinflusste. Um auch hier eine möglichst große Aussagekraft zu gewährleisten, beziehen sich die Berechnungen dieser Zusammenhänge auf den Zeitpunkt des ersten Zyklus und damit einhergehend wiederum auf größtmögliche Fallzahlen.

3. Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Datenauswertung vorgestellt und mit Hilfe von Diagrammen und Tabellen veranschaulicht. Zuerst wird die gesamte Patientenpopulation hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums analysiert und im zweiten Teil wird in gesonderter Betrachtung nur auf progrediente Verlaufsform unter Wirksamkeitsaspekten eingegangen.

3.1 Betrachtung des kompletten Patientenkollektivs

3.1.1 Soziodemographische Beschreibung

Es wurden insgesamt 176 Patienten erfasst, davon 101 Frauen und 75 Männer. Zum Zeitpunkt der ersten Injektion waren 154 an einer progredienten Verlaufsform der Multiplen Sklerose erkrankt (entweder sekundär oder primär progredient) und 22 an der schubförmigen Verlaufsform. Zur letzten Injektion hin änderten sich diese Zahlen zu 160 progredienten Verläufen und nur noch 16 Patienten mit einer schubförmigen Multiplen Sklerose. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war 37,14 Jahre und bei Erstinjektion 48,09 Jahre (vgl. Tabelle 5).

	Patienten insgesamt	Weiblich	Männlich
Anzahl	176 (100,0%)	101 (57,4%)	75 (42,6%)
Alter bei Diagnosestellung [Jahre]¹	37,14 ± 10,71	36,57 ± 10,87	38,36 ± 10,34
Alter bei Erstinjektion [Jahre]²	48,09 ± 10,91	48,50 ± 11,50	47,55 ± 10,49
Verlaufsform bei 1. Injektion			
RRMS	22 (12,5%)	10 (9,9%)	12 (16,0%)
PPMS	29 (16,5%)	12 (11,9%)	17 (22,7%)
SPMS	123 (69,9%)	78 (77,2%)	45 (60,0%)
Chron. MS	2 (1,1%)	1 (1,0%)	1 (1,3%)
Verlaufsform bei letzter Injektion			
RRMS	16 (9,1%)	8 (7,9%)	8 (10,7%)
PPMS	29 (16,5%)	12 (11,9%)	17 (22,7%)
SPMS	129 (73,3%)	80 (79,2%)	49 (65,3%)
Chron. MS	2 (1,1%)	1 (1,0%)	1 (1,3%)
^{1,2} Mittelwert ± SD			

Tabelle 5: Soziodemographische Patientenbeschreibung

Durchschnittlich erhielten die Patienten 3,4 Zyklen (minimal 1 und maximal 40). Die Mehrheit der Patienten erhielt während eines Zyklus 80 mg Triamcinolonacetonid. Dies konnte verteilt sein auf zwei Gaben á 40 mg oder einmalig 80 mg. Allerdings kamen auch Dosierungen von 160 mg – 240 mg pro Zyklus vor. Der Versuch die Parameter in Korrelation zur Dosierung zu betrachten, scheiterte an zu geringen Fallzahlen der Subgruppen. Deshalb erfolgt die Auswertung unabhängig von der verabreichten Triamcinolonacetonidmenge.

3.1.2 Nebenwirkungen der intrathekalen Triamcinolon-Gabe

Die Aufzählung und Auswertung der Nebenwirkungen erfolgt bereits in diesem Unterpunkt, da sie sich auf das gesamte erfasste Patientenkollektiv bezieht. Bei insgesamt 595 durchgeführten intrathekalen Instillationen wurden insgesamt 41 Ereignisse unerwünschter Wirkungen erfasst. Das entspricht einem Anteil von 6,8%. Mit 3,0% litten die Patienten am häufigsten an einem postpunktionellen Syndrom. Jeweils 0,5% klagten über Schlafstörungen oder Schmerzen im Iliosakralbereich mit teilweiser Ausstrahlung in die Beine. Abgeschlagenheit, generelle Kraftminderung oder eine Gewichtszunahme berichteten jeweils 0,3% der Patienten. Weitere 1,8% gaben verschiedene einzelne Symptome an, wie z.B. Migräne, Hyperhidrosis, erektile Dysfunktion oder Beinödeme. Lediglich in einem Fall wurde die Therapie nach zuvor zehn komplikationslos durchgeführten Instillationen, aufgrund schwerer Nebenwirkungen, in Form subduraler Hämatome und Hygrome, abgebrochen. Diese machten im Verlauf eine rechtsfrontale Bohrlochtrepanation mit anschließender Rehabilitationsbehandlung nötig. Dadurch konnte bleibenden Schäden entgegengewirkt werden. Eine graphische Darstellung der Verteilung der unerwünschten Wirkungen zeigt Abbildung 4.

3.2.1 Verteilung der subjektiven Symptome

Zum Zeitpunkt der ersten Injektion gaben von 160 Patienten 72,5% (n=116) an, an einer Blasenstörung zu leiden, 96,9% (n=155) klagten über Spastiken und 18,8% (n=30) empfanden Beinschmerzen. Eine Beinschwäche wurde von 21,3% (n=34) angegeben (vgl. Abbildung 5).

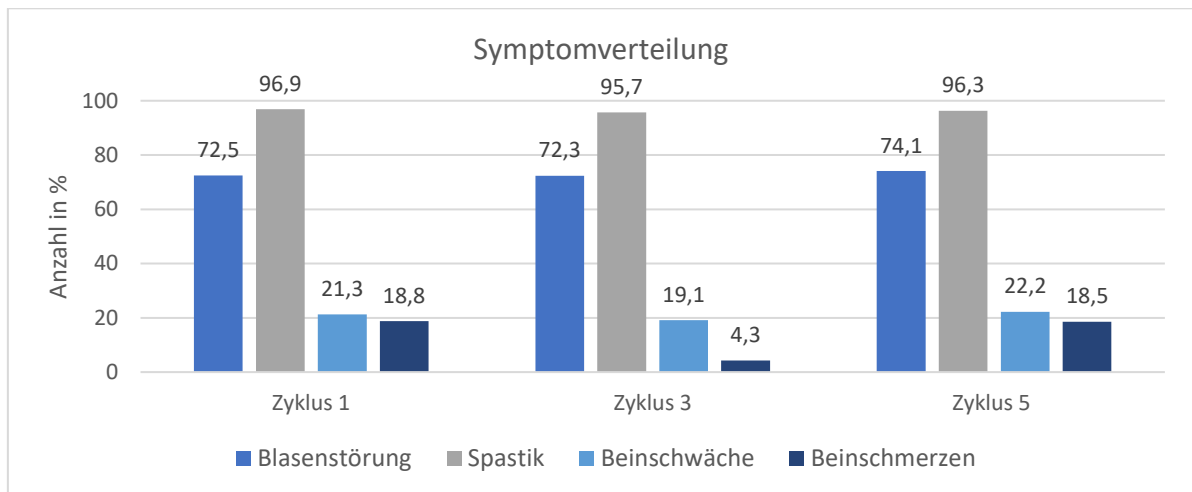


Abbildung 5: Symptomverteilung

47 Patienten erhielten einen dritten Zyklus und gaben folgende Beschwerden an: 72,3% (n=34) Blasenstörung, 95,7% (n=45) Spastik, 19,1% (n=9) Beinschwäche und 4,3% (n=2) Beinschmerzen. Den fünften Zyklus durchliefen nur noch 27 Patienten. Auch hier war das am häufigsten angegebene Symptom die Spastik mit 96,3% (n=26), gefolgt von der Blasenstörung 74,1% (n=20) und der Beinschwäche 22,2% (n=6), bzw. -schmerzen mit 18,5% (n=5).

3.2.2 Analyse der metrischen Variablen

Zu den drei festgelegten Zeitpunkten wurden der EDSS-Wert, der sog. Ambulation Score, die maximale Gehstrecke und die benötigte Zeit für den 9-HPT miteinander verglichen. Die folgende Tabelle 6 enthält die berechneten Werte.

	Zyklus 1		Zyklus 3		Zyklus 5		
EDSS-Wert	N=158	6,0	N=45	6,0	N=45	6,0	
	2,5 – 8,0		2,5 – 7,5		4,0 – 8,0		
Sog. Ambulation Score	N=153	7,0	N=42	7,0	N=45	9,0	
	1,0 – 12,0		1,0 – 11,0		1,0 – 12,0		
Max. Gehstrecke [m]	N=115	100,0	N=32	172,5	N=45	195,0	
	5,0 – 1120,0		8,0 – 500,0		8,0 – 800,0		
9-HPT [sec]	<i>links</i>	N=105	27,0	N=26	29,0	N=45	23,0
		16,0 – 210,5		19,5,0 – 44,7		15,0 – 38,0	
	<i>rechts</i>	N=105	28,0	N=26	28,0	N=17	25,0
		14,0 – 203,0		18,0 – 156,0		16,5 – 43,0	
n = gültige Patienten, angegeben als Median , Minimum – Maximum							

Tabelle 6: Übersicht über die objektiven Parameter

In den Abbildungen 6 bis 8 werden die numerischen Daten zum EDSS-Wert, sog. Ambulation Score und maximaler Gehstrecke in Diagrammen veranschaulicht.

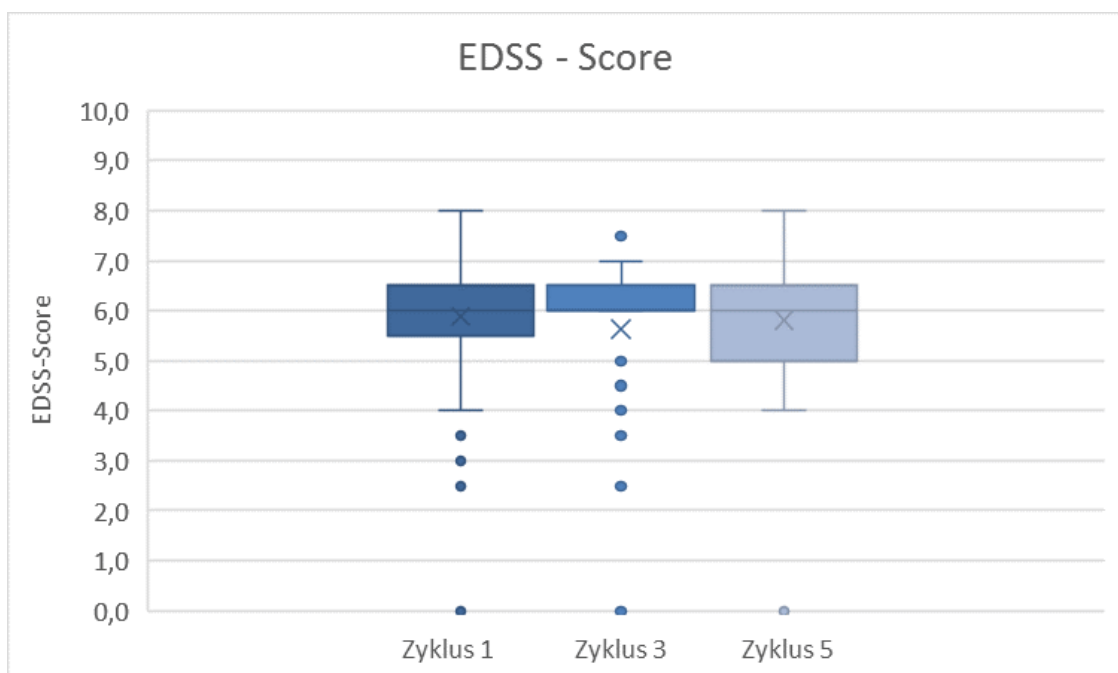


Abbildung 6: EDSS-Wert Entwicklung

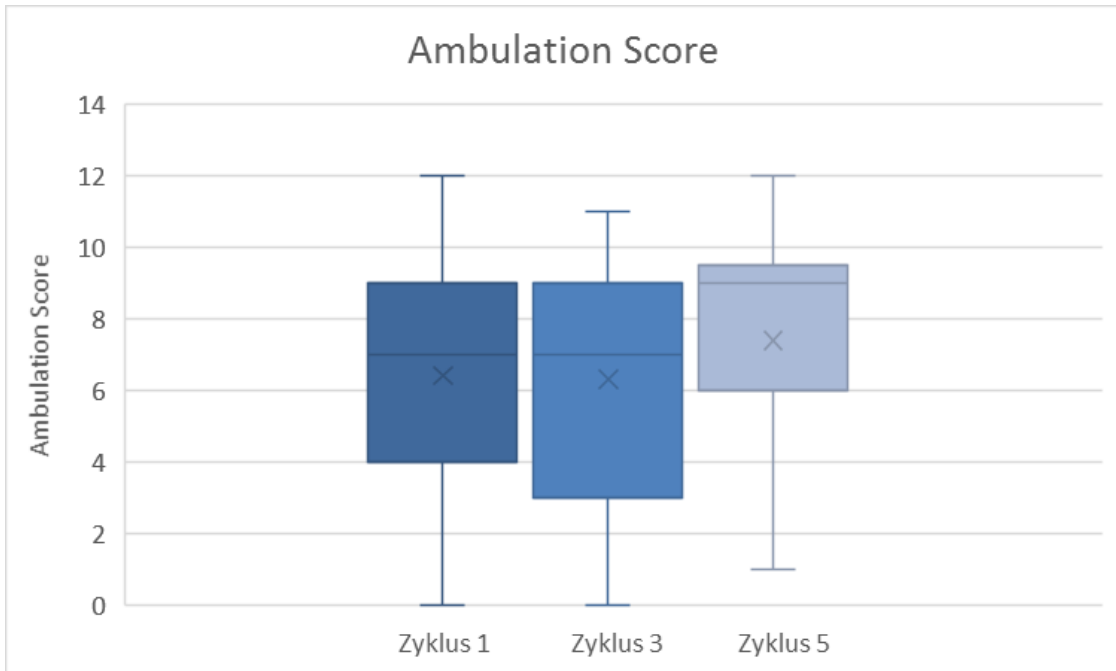


Abbildung 7: Sog. Ambulation Score Entwicklung

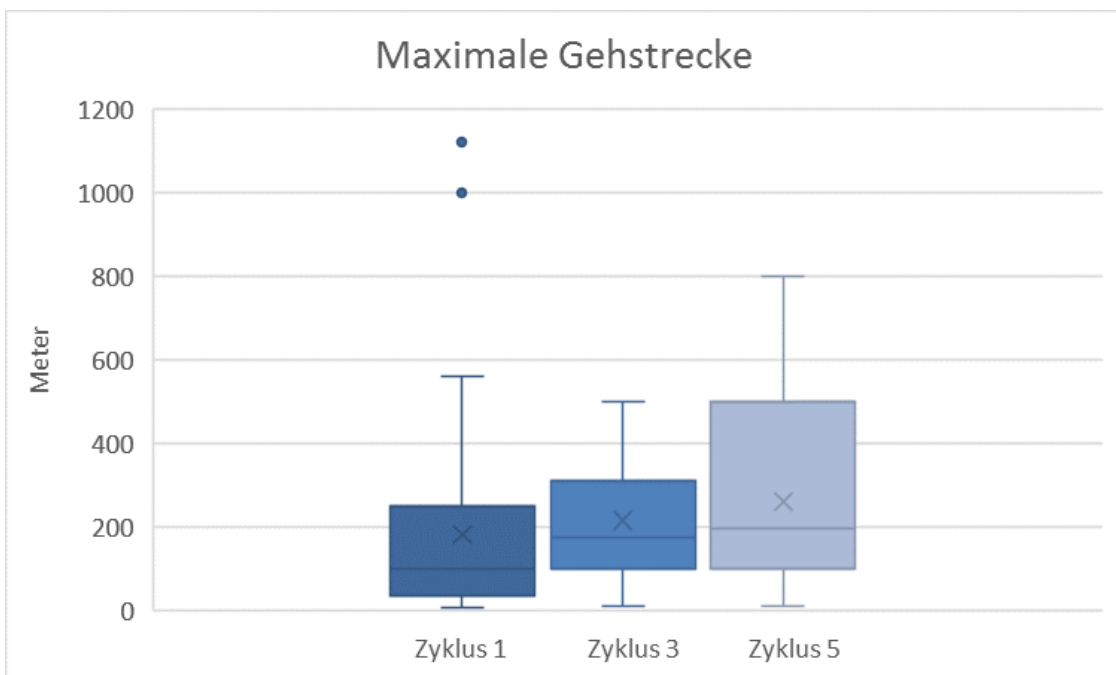


Abbildung 8: Entwicklung der maximalen Gehstrecke

Mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Tests wurde nun untersucht, ob sich eine der Variablen von Zyklus 1 zu Zyklus 3, bzw. von Zyklus 1 zu Zyklus 5 signifikant verändert hat. Es konnten lediglich zwei signifikante Änderungen

festgestellt werden. Im Zeitraum von Zyklus 1 zu Zyklus 3 verbesserte sich die maximale Gehstrecke signifikant von 100 auf 172,5 m (mit $p = 0,036$ bei $p \leq 0,05$) und die mittlere Zeit für den 9-Lochstecktest der linken Hand verschlechterte sich von 27 auf 29 Sekunden signifikant (mit $p = 0,05$ bei $p \leq 0,05$). Zu beachten ist hierbei allerdings die stark unterschiedliche Anzahl an Beobachtungen in Abhängigkeit vom Zyklus, die die Aussagekraft dieser Analyse stark einschränkt. Um die Entwicklung und Veränderung der objektiven Größen über den gesamten Untersuchungszeitraum abzubilden, wurde der Friedman-Test berechnet. Bei keiner der betrachteten Größen (sog. Ambulation Score, EDSS-Wert, maximale Gehstrecke, Zeit für den 9-Lochsteck-Test) ergab sich über die fünf Zyklen eine signifikante Änderung (vgl. Tabelle 7).

Symptom	Fallzahl	Asymptotische Signifikanz ($p \leq 0,05$)
EDSS-Wert	25	,892
Sog. Ambulation Score	18	,510
Maximale Gehstrecke [m]	7	,317
9-Loch-Stecktest [sec.]		
<i>rechts</i>	6	,847
<i>links</i>	5	,110

Tabelle 7: Übersicht über die Ergebnisse des Friedman-Tests der objektiven Parameter

Der modifizierte Progressionsindex wurde ausschließlich bei den 27 Patienten betrachtet, die alle fünf Zyklen erhalten hatten. Zum Beginn der Therapie belief er sich auf 0,611, nach drei Zyklen auf 0,643 und nach der letzten Einheit auf 0,638. Auch hier ergab sich keine signifikante Änderung.

3.2.3 Subjektive Änderungen unter Therapie

Was bei der Auswertung ebenfalls noch von Interesse war, waren die von den Patienten berichteten subjektiven Veränderungen, positiv wie auch negativ, auf die im Abschnitt 2.3.4 vorgestellten Symptome. Betrachtet wird auch hier der Median, bedingt durch die ordinale Skalierung der Variablen. Hervorzuheben ist, dass sich alle subjektiven Symptome unter der Triamcinolonacetamid-Eingabe stabilisiert oder verbessert haben (vgl. Abbildung 9). Es gibt keines, bei dem die Mehrheit der Patienten eine Verschlechterung berichtete. Überhaupt gaben insgesamt nur 20 Patienten bei den drei betrachteten Zyklen und bei Einbeziehung aller Symptome einen negativen Effekt an. Vier davon klagten über eine Verschlechterung der Spastik, zehn über eine abnehmende Gehfähigkeit und sechs über eine verringerte Gehstrecke.

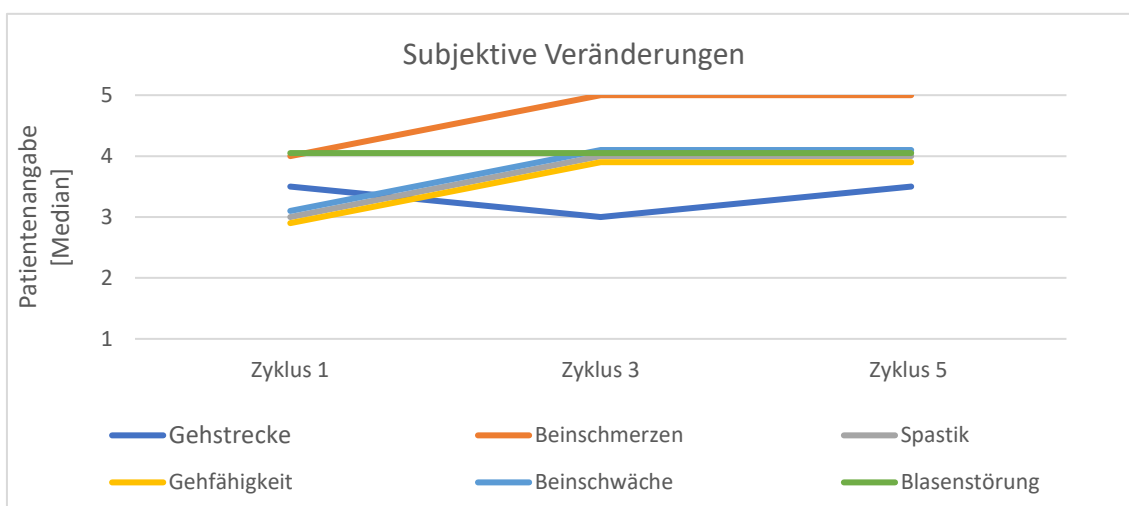


Abbildung 9: Subjektive Veränderungen

Mit Hilfe des Friedman-Tests wurden die Angaben der Patienten zur subjektiven Veränderung ihrer Symptome objektiviert. Bei keinem der sechs Symptome kam es zu einer signifikanten Verbesserung oder Verschlechterung. Hierbei ist die Aussagekraft allerdings limitiert durch die teilweise sehr kleine Fallzahl ($n=1$ bis $n=12$), hervorgerufen durch die nur lückenhaft vorhandenen Angaben in den Arztbriefen. Bei den Symptomen Blasenstörung und Beinschmerzen konnte keine Signifikanz berechnet werden, da nur bei einem Patienten eine Angabe vorhanden war (vgl. Tabelle 8).

Symptom	Fallzahl	Asymptotische Signifikanz ($p \leq 0,05$)
Maximale Gehstrecke	4	,350
Gehfähigkeit	5	,255
Spastik	12	,260
Blasenstörung	1	.
Beinschmerzen	1	.
Beinschwäche	3	,171

Tabelle 8: Übersicht über die Ergebnisse des Friedman-Tests der subjektiven Parameter

Von weiterem Interesse war die Fragestellung, inwieweit das Geschlecht und die Verlaufsform Einfluss auf die Veränderung der Symptome haben. Dafür wurden Kreuztabellen mit diesen drei Variablen erstellt und mit Hilfe des Chi-Quadrats nach Pearson auf Zusammenhänge überprüft. Beispielhaft folgen nun die Tabellen 8 und 9 für das Symptom ‚Spastik‘, die restlichen Tabellen finden sich im Anhang (vgl. 8.1.1 Einfluss des Geschlechts auf die subjektiven Symptome und 8.1.2 Einfluss der Verlaufsformen auf die subjektiven Symptome).

			Subjektive Änderung der Spastik nach Zyklus 1				Gesamt
			-1	0	1	2	
Geschlecht	0	Anzahl	2	24	15	14	55
		Erwartete Anzahl	2,7	26,8	13,4	12,1	55,0
		% innerhalb von Geschlecht	3,6%	43,6%	27,3%	25,5%	100,0%
	1	Anzahl	2	16	5	4	27
		Erwartete Anzahl	1,3	13,2	6,6	5,9	27,0
		% innerhalb von Geschlecht	7,4%	59,3%	18,5%	14,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	4	40	20	18	82
		Erwartete Anzahl	4,0	40,0	20,0	18,0	82,0
		% innerhalb von Geschlecht	4,9%	48,8%	24,4%	22,0%	100,0%

Tabelle 9: Kreuztabelle Geschlecht/subjektive Änderung der Spastik, 0=weiblich, 1=männlich

Geschlecht * subjektive Änderung der Spastik	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,937	3	.401

Tabelle 10: Chi-Quadrat nach Pearson Geschlecht/subjektive Änderung der Spastik

			Subjektive Änderung der Spastik nach Zyklus 1			
			2,0	3,0	4,0	5,0
Verlaufstyp	0	Anzahl	4	32	18	13
		Erwartete Anzahl	3,3	32,7	16,3	14,7
		% innerhalb von Verlaufstyp	6,0%	47,8%	26,9%	19,4%
	1	Anzahl	0	6	2	2
		Erwartete Anzahl	,5	4,9	2,4	2,2
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	60,0%	20,0%	20,0%
	2	Anzahl	0	2	0	2
		Erwartete Anzahl	,2	2,0	1,0	,9
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%
	3	Anzahl	0	0	0	1
		Erwartete Anzahl	,0	,5	,2	,2
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	4	40	20	18
		Erwartete Anzahl	4,0	40,0	20,0	18,0
		% innerhalb von Verlaufstyp	4,9%	48,8%	24,4%	22,0%

Tabelle 11: Kreuztabelle Verlaufsform/ subjektive Änderung der Spastik, 0=SPMS, 1=PPMS, 2=RRMS, 3=chron. MS

Verlaufsform * subjektive Änderung der Spastik	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,548	9	.580

Tabelle 12: Qui-Quadrat nach Pearson Verlaufsform/ subjektive Änderung der Spastik

Bei keinem der Symptome konnte mit dieser Methode in der Würzburger Kohorte ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung und dem Geschlecht, bzw. der Verlaufsform der Patienten aufgezeigt werden.

3.2.4 Angegebene Effektdauer bei den einzelnen Symptomen

Die Erhebung der Effektlänge erfolgte aus dem Anamneseteil des Arztbriefes. Durch die retrospektive Betrachtung bedingt, konnte nicht bei allen Patienten eine Zeitangabe aus dem Arztbrief erhoben werden. Die Auswertung erfolgt im Hinblick auf die vorherig besprochenen und festgelegten Symptome (vgl. 2.5 *Erfassung der subjektiven Beschwerden*). Eine Übersicht ist dargestellt in Tabelle 13.

	Zyklus 1	Zyklus 3	Zyklus 5
Spastik	N=54 0,00 0-24	N=16 6,0 0-12	N=12 6,00 0-18
Gehfähigkeit	N=65 0,00 0-22	N=12 7,25 0-24	N=7 6,00 2-10
Gehstrecke	N=42 0,00 0-22	N=6 2,25 0-14	N=2 7,00 6-8
Beinschmerzen	N=6 8,00 0-14	N=3 8,00 5-12	N=3 10,00 4-18
Beinschwäche	N=11 0,00 0-10	N=6 7,50 2-12	N=3 10,00 6-18
Blasenstörung	N=6 0,00 0-7	N=2 10,0 2-18	N=1 6,00
n=gültige Patienten; angegeben als Median ; Minimum – Maximum			

Tabelle 13: Durchschnittliche Therapieeffektdauer

Der Median von 0 bei Zyklus 1 erklärt sich durch die Eingaben, die aus subjektiver Sicht der Patienten nicht erfolgreich waren. Sie gaben bei der nächsten Vorstellung an, keinen positiven Effekt verspürt zu haben. Da 90 (56,3%) von 160 Patienten keine zweite Injektion erhielten, zurückgeführt auf den mangelnden Erfolg, wird der Median von 0 Wochen Dauer verständlich. Somit erkannten 43,7% der Patienten eine subjektive Verbesserung ihrer Symptome nach der ersten intrathekalen Triamcinolonacetonideingabe und führten die Behandlung fort.

Durch Berechnungen mit dem Chi-Quadrat nach Pearson wurde auch hier ein eventueller Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der

Therapieeffektdauer der einzelnen Symptome untersucht. Es konnte keiner nachgewiesen werden, genauso wenig für das Variablenpaar Verlaufsform und Therapieeffektdauer (vgl. 8.1.3 Einfluss des Geschlechts auf die Therapieeffektdauer, 8.1.4 Einfluss der Verlaufsformen auf die Therapieeffektdauer).

3.2.5 Häufigkeiten der zusätzlich eingenommenen Medikamente

Neben den intrathekalen Injektionen wurden die Patienten auch mit anderen Medikamenten behandelt, um die verschiedenen Symptome zu lindern. Dazu gehörten Antispastika, Blasenmedikamente, fest angesetzte Schmerzmittel, Immunsuppressiva und 4-Aminopyridin (Fampyra®).

Antispastika erhielten zum Zeitpunkt des ersten Zyklus 66,9% (n=107), im darauffolgenden 70,2% (n=33) und während des fünften Zyklus 66,7% (n=18). Eine zusätzliche Blasenmedikation war zuerst bei 26,9% (n=43), dann bei 25,5% (n=12) und zuletzt bei 33,3% (n=9) der Patienten nötig. Bei 17,5% (n=28) waren zu Beginn Schmerzmittel fest angesetzt, bei 27,7% (n=13) während des dritten Zyklus und bei 25,9% (n=7) während des fünften Zyklus. Eine zusätzliche Immuntherapie erhielten zum Zeitpunkt 1 52,5% (n=84), zum Zeitpunkt 3 46,8% (n=22) und zum Zeitpunkt 5 noch 25,9% (n=7). Nur 5,0% (n=8) wurden zusätzlich während der ersten Instillation mit 4-Aminopyridin behandelt, während der dritten waren es 6,4% (n=3) und während der letzten 11,1% (n=3) (vgl. Abbildung 10).

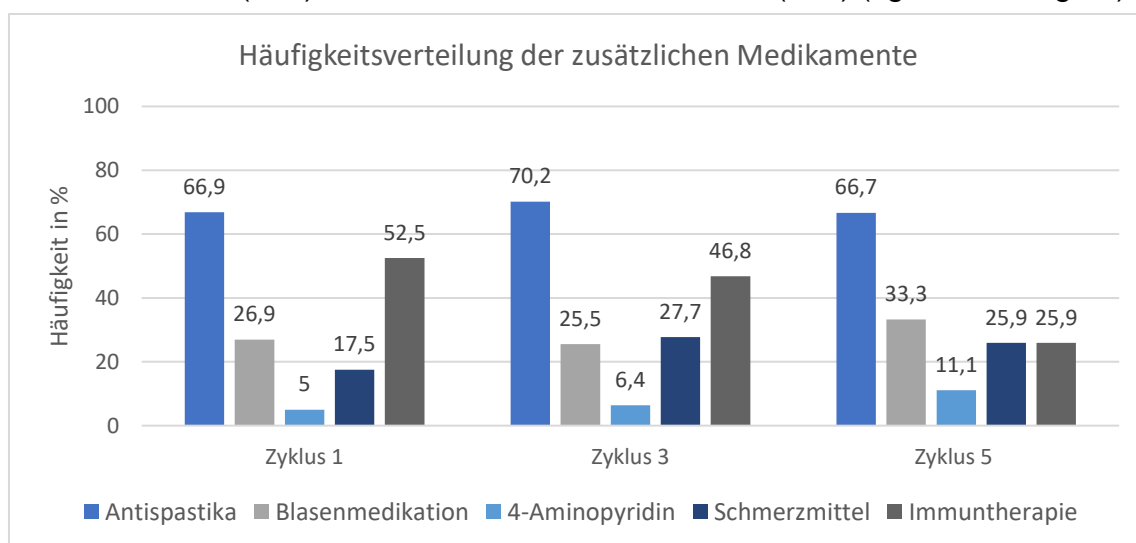


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der zusätzlichen Medikamente

Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests zur Überprüfung des Zusammenhangs, ob die einzelnen Medikamentengruppen Einfluss nahmen auf die Wirksamkeit der Triamcinolongabe, waren alle nicht signifikant. Die Wirksamkeit der Triamcinolongabe wird dargestellt durch die Veränderungen der objektiven und subjektiven Parameter. Deshalb wurden die Kreuztabellen gebildet aus einer Medikamentengruppe und der Veränderung der verschiedenen Parameter. Weder beeinflussten die einzelnen Medikamentengruppen die objektivierbaren Parameter noch die subjektiven Einschätzungen der Patienten. Es folgen die zusammenfassende Tabellen 14 und 15 mit den Werten des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, der den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Arzneimittelgruppen und den Symptomen testet. Berechnet wurde der Test bei den Kombinationen von Symptomen und Medikamenten, bei denen ein Einfluss wahrscheinlich erscheint. Beispielsweise testete man nicht den Einfluss der Blasenmedikation auf die Gehstrecke.

Chi-Quadrat nach Pearson Asymptotische Signifikanz	Antispastika	Schmerzmedikation	Immuntherapeutika
EDSS-Wert	,973	,842	,415
Sog. Ambulation Score	,969	,672	,377
9-HPT links	,868	-	,880
9-HPT rechts	,221	-	,626
Max. Gehstrecke	,777	,227	,139

Tabelle 14: Chi-Quadrat nach Pearson: objektive Parameter/ verschiedene Medikamentengruppen

Chi-Quadrat nach Pearson Asymptotische Signifikanz	Anti-spastika	Blasen-medikation	Schmerz-medikation	Immun-therapeutika
Gehfähigkeit	,710	-	,097	,726
Gehstrecke	,689	-	,322	,100
Blasenstörung	,174	,532	-	,879
Spastik	,922	-	,811	,916
Beinschwäche	,550	-	,228	,132
Beinschmerzen	,435	-	,217	,115

Tabelle 15: Chi-Quadrat nach Pearson: subjektive Symptome/ verschiedene Medikamentengruppen

4. Diskussion

Die im vorherigen Abschnitt erläuterten Analysen und Betrachtungen ergeben, dass die intrathekale Triamcinolonacetoneingabe eine insgesamt sichere und nebenwirkungsarme Behandlungsoption bei Patienten mit chronisch-progredienter MS ist. Bei einem Teil der Patienten verbesserten sich subjektiv die Symptome, während die meisten objektivierbaren Parameter stabil bleiben. Insbesondere die Aussagekraft der Wirksamkeitsergebnisse wird allerdings durch die retrospektive Analyse in der klinischen Routine erhobener Daten und das Fehlen einer Kontrollgruppe eingeschränkt. Im Folgenden werden die Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert und die Limitationen des Studienprotokolls näher erläutert.

4.1 Interpretation im Kontext der Literatur

In der noch aktuellen Leitlinie von 2014 zur MS-Therapie findet sich ein ausführliches Regime zur Behandlung der RRMS, und auch für die SPMS sind noch Schemata vorhanden, anders sieht es dagegen mit der Behandlung der PPMS aus. Lediglich die Placebo-kontrollierte ORATORIO-Studie des monoklonalen Antikörpers Ocrelizumab bei PPMS erfüllte die Voraussetzungen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Zulassung 2018 als erstes verlaufsmodifizierendes Medikament für die Behandlung der PPMS [33, 61]. In der ORATORIO-Studie wurde deutlich, dass die Behandlung vor allem bei PPMS-Patienten in einem frühen, rasch progredienten Krankheitsstadium erfolgsversprechend ist. Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 15 Jahren wurden explizit ausgeschlossen [33]. So fehlt es nach wie vor an Substanzen, die Betroffenen im spät progredienten Stadium nachweislich helfen können.

Die restlichen Therapievorschlüsse der Leitlinie sind aufgrund einer überschaubaren und lückenhaften Studienlage sog. Off-label-Therapien [2]. Deshalb werden immer wieder neue Ansätze, z.B. die Verabreichung von Antioxidantien (Idebenon©) oder Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (Siponimod©) bei chronisch-progredienter MS untersucht [62]. Aber auch bereits

vorhandene Therapeutika werden in neuen Dosierungen, Darreichungsformen oder -schemata erforscht. So verglichen Mancardi et al. das in der MS Therapie bereits langjährig etablierte, wenn auch nicht nach aktuellen Standards in kontrollierten Studien untersuchte Mitoxantron mit einer Infusion autologer hämatopoetischer Stammzellen nach erfolgter kompletter Immunsuppression. Diese Phase-II-Studie kam zu dem Schluss, dass in einem vierjährigen Follow-up die Rate an neuen T2-Läsionen im MRT um 79% im Vergleich zur Mitoxantron-Gruppe gesenkt werden konnte. Allerdings ergab sich kein Unterschied in dem für den Patienten so wichtigen Fortschreiten der Behinderung [63].

Im Vergleich dazu konnten Hellwig et al. in offenen Serien ohne Kontrollgruppe sowohl 2004 [49], wie auch 2006 [48] eine signifikante Verbesserung des EDSS-Wertes und der maximalen Gehstrecke nach intrathekaler Triamcinolon-acetonideingabe nachweisen. Auch in offenen Serien von Hoffmann et al. [46], Lukas et al. [53] und Kamin et al. [51] verbesserten sich die zwei Variablen signifikant nach der intrathekalen Corticosteroideingabe. Bei allen wurden, abgesehen von einigen wenigen milden Verläufen des postpunktionellen Syndroms, keine schweren Nebenwirkungen festgestellt. Dies deckt sich mit dem Ergebnis der Würzburger Kohorte. Auch hier wurden für nur 6,8% der Patienten meist leichte Nebenwirkungen erfasst. Im Vergleich zu den oben genannten Studien konnte bei der Würzburger Stichprobe keine signifikante Änderung des EDSS-Wertes nachgewiesen werden. Lediglich die Gehstrecke verbesserte sich im Zeitraum zwischen Zyklus 1 und Zyklus 3 signifikant. Allerdings muss betont werden, dass bei Patienten mit einem EDSS-Wert von im Schnitt 6,0 bereits ein Verhindern der weiteren Progression als Erfolg einzustufen ist. So hat sich zwar statistisch gesehen keine signifikante Verbesserung ergeben, allerdings sind unter der Therapie die Werte der metrischen Variablen überwiegend stabil geblieben (vgl. *Tabelle 4: Übersicht über die metrischen Variablen*). Mögliche Ursachen für die nicht signifikanten Berechnungen werden im nächsten Kapitel diskutiert.

Waren zwar die metrischen Variablen überwiegend nicht signifikant, konnte jedoch bei den subjektiven Veränderungen eindeutig eine positive Tendenz

nachgewiesen werden. Das betrifft vor allem die Symptome Beinschmerzen, Spastik, Gehfähigkeit und Blasenstörung. Bei diesen vier erlebten die Patienten Verbesserungen oder sogar deutliche Verbesserungen. Dagegen blieb die maximale Gehstrecke, nach subjektiver Einschätzung, lediglich stabil. Dieser Eindruck passt allerdings nicht zu der signifikanten Verbesserung der objektivierbaren maximalen Gehstrecke im Zeitraum zwischen dem ersten und dritten Zyklus.

Das Geschlecht zeigte keinen Einfluss auf die subjektive Wirksamkeit. Zum fünften Zyklus waren 22 der 27 Patienten Frauen, so dass die Überlegung aufkam, ob bei Männern die Wirksamkeit geringer ist. Dies wurde über alle fünf Zyklen überprüft, wobei beim ersten noch 75 Männer zu 101 Frauen vorhanden waren. Aber auch zu diesem Zeitpunkt konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Vergleicht man diese Annahme mit den beiden Studien von Hellwig et al., wird sie bestätigt. Bei der Untersuchung aus dem Jahr 2004 nahmen 110 Männer und nur 42 Frauen und bei der im Jahr 2006 zwölf Männer und 22 Frauen teil. Beide Male konnten signifikante Verbesserungen nachgewiesen werden, obwohl das eine Mal 72% Männer teilnehmen und das andere Mal 65% Frauen.

Des Weiteren war die These von Interesse, ob die unterschiedlichen Verlaufsformen die Wirksamkeit beeinflussen. Auch hier wies der Chi-Quadrat-Test nach Pearson keinen Zusammenhang nach. In der Würzburger Stichprobe machte es demnach keinen Unterschied in der subjektiv berichteten Wirksamkeit, ob die Patienten an SPMS oder PPMS litten. In der aktuellen Literatur gibt es zur Frage, ob und wie unterschiedliche progrediente Verlaufsformen die Wirksamkeit der intrathekalen Corticosteroideingabe beeinflussen, wenig Quellen. Meist werden beide Verlaufsformen schlicht unter ‚progredienten Formen‘ zusammengefasst, wobei die Anzahl der SPMS-Patienten die der PPMS-Patienten in der Literatur stets überwiegt, entsprechend war dies auch bei der hier vorliegenden Population der Fall. Allerdings entstehen in verschiedenen Studien signifikante Ergebnisse, im Sinne einer Verbesserung verschiedener Werte, trotz dieser Zusammenfassung [37, 46, 49, 51]. Besonders Müller et al. hoben hervor, dass bei ihnen die Kovariablen Geschlecht, Verlaufsform, Dauer

der Krankheit und Alter, keinen Einfluss zeigten. Es wäre von Interesse, dies näher zu untersuchen, doch aufgrund der bisher nur eingeschränkt verstandenen Pathophysiologie, vor allem der primär progredienten Form, der langen Krankheitsdauer und dem so inhomogen fortschreitenden Krankheitsprogress, fällt es schwer, hierzu ein praktisch umsetzbares Design zu entwerfen [64].

Außerdem wurde untersucht, ob andere Medikamente, die zusätzlich zum intrathekalen Triamcinolon gegeben wurden, Einfluss auf die Wirksamkeit desselben hatten. Dies ist in der Würzburger Kohorte bei keiner Medikamentengruppe der Fall. Bei einigen Publikationen erhielten die Patienten während der intrathekalen Eingaben lediglich physiotherapeutische Maßnahmen, um eine mögliche Einflussnahme anderer Medikamente so gering wie möglich zu halten [48, 49], während bei anderen Veröffentlichungen zusätzlich eine stabile Immuntherapie für mindestens vier Wochen vor Beginn der TCA-Instillation vorausgesetzt wurde [46, 47, 53]. Die nähere Betrachtung vor allem der Medikamentengruppe ‚Immuntherapeutika‘ als Kombinationspartner für die intrathekale TCA-Therapie erscheint sinnvoll, da mit diesen Präparaten bereits bei den restlichen Verlaufsformen Erfolge erzielt werden konnten.

Zur mittleren Effektdauer ergab sich rechnerisch ein Median von 0 Wochen, der folgendermaßen zu erklären ist: Hundertsechzig Patienten mit progredientem Verlauf wurden eingeschlossen, jedoch nur 47 erhielten einen dritten Zyklus. Innerhalb dieser Zeitspanne entschieden sich 113 Patienten, keine weitere Injektion zu erhalten. Der häufigste Grund war eine ‚Nicht-Verbesserung‘ der Symptome. Tatsächliche dokumentierte Nebenwirkungen traten bei 595 durchgeführten Injektionen allerdings nur bei 39 auf. Bei den Patienten, bei denen sich eine Wirkung zeigte, pendelte sich eine mediane Wirkdauer von 6-10 Wochen auf die einzelnen Symptome ein. Betrachtet man dieses Zeitintervall, wird deutlich, dass die Patienten vor allem in Bezug auf die Lebensqualität von der intrathekalen Triamcinolonacetamid-Eingabe profitierten. Es sind keine wöchentlichen oder noch häufigeren Gaben nötig, noch existieren die starken Nebenwirkungen wie Kardiotoxizität oder Knochenmarkssuppression bei Mitoxantron [65, 66].

Außerdem fehlen die typischen unerwünschten Effekte der intravenösen Corticosteroidtherapie weitgehend. In der bereits oben genannten Studie von Hellwig et al. [48] wurden während der Erhaltungsphase ebenfalls in sechs bis zwölf Wochen Abständen, abhängig vom subjektiven Empfinden des Patienten, die Gaben wiederholt. Allerdings scheint die Wirkung des Medikaments nach einigen Zyklen nachzulassen, da in unserem Kollektiv nur noch 16,8% der Patienten einen fünften Zyklus erhielten. Abbruchgründe waren überwiegend Angaben zur nachlassenden Wirksamkeit. Der gleichbleibende modifizierte Progressionsindex unterstützt diese Interpretation. Konstant bleibend bei 0,6 legt er nahe, dass die Medikamenteneingabe keinen Unterschied beim Fortschreiten der Krankheit macht und lediglich zeitlich begrenzt die Symptome verbessert. Dies entspricht den Ergebnissen einer aktuellen Langzeitstudie von Rommer et al. [52]. In dieser Langzeitbetrachtung erhielten 54 Patienten mit therapieresistenter Spastik alle zwölf Wochen einen Zyklus von drei bis fünf intrathekalen Instillationen, abhängig vom Ausprägungsgrad der Spastik. Verglichen wurden die EDSS-Werte und die Spastik anhand der Ashworth-Skala vor dem ersten Zyklus und nach dem vierten Zyklus, also neun Monate später. Haupterkenntnis dabei war, dass die Parameter direkt nach jedem Zyklus gebessert waren, dies aber nicht über längere Zeit anhielt. So konnten nach dem letzten Zyklus keine signifikanten Veränderungen zum Zustand vor den ersten Injektionen festgestellt werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die Effekte sich innerhalb der drei Monate Pause auswaschen und die Zeitintervalle gekürzt werden sollten, um weitere Aussagen treffen zu können.

4.2 Kritische Analyse des Studiendesigns

Eine der größten Herausforderungen bei der Erhebung und Interpretation der Daten war das retrospektive Studiendesign. Da kein standardisierter Erhebungsbogen vorhanden war, wurden die für die Beurteilung wichtigen Variablen wie Gehstrecke oder Therapieeffektdauer nur lückenhaft während der Aufnahmegespräche dokumentiert. Durch fehlende Daten ging somit ein relevanter Teil der behandelten Patienten für die Berechnungen verloren.

Ebenfalls war bei einem Teil der Patienten die Überarbeitung der EDSS-Werte der Diagnoseleiste nötig, da diese nicht der gemessenen Gehstrecke oder dokumentierten Befunden der neurologischen Untersuchung entsprachen.

Eine weitere Limitation, die vor allem die Interpretation der Wirksamkeit erschwerte, waren die uneinheitlichen Dosierungen. Der Versuch, Subgruppen nach den jeweiligen Dosierungen zu bilden, scheiterte an zu kleinen Fallzahlen, sodass die statistische Auswertung unabhängig von den jeweiligen Verabreichungsschemata erfolgte. Genauso uneinheitlich waren die Zeitabstände, in denen die Instillationen erfolgten. Die Intervalle lagen von allen vier Wochen bis zu Abständen von mehreren Monaten. Das erschwerte den Versuch, eine Korrelation zwischen Zeitabstand und Wirkdauer herzustellen. Hinzu kamen die nur manchmal angegebenen bzw. erfragten Zeitabschnitte, in denen die Therapie von den Patienten als effektiv gewertet wurde.

Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass durch die retrospektive Erfragung der Nebenwirkungen, die teilweise erst Monate später erfolgte, einige nicht mehr anamnestisch zu erinnern waren oder nicht mit der damaligen Injektion in Verbindung gebracht wurden und somit auch nicht mit in die Aufzählung mit eingingen. Dies kann in einer Unterschätzung von Nebenwirkungshäufigkeiten resultieren.

Durch den variablen Krankheitsprogress bei den nicht-schubförmigen Verlaufsformen der MS fällt es schwer, ein Studiendesign zu entwerfen, das eindeutige Ergebnisse liefert, bzw. als Klasse-I-Evidenz beurteilt werden kann. Voraussetzungen hierfür wären u.a. eine Randomisierung, eine Kontrollgruppe und eine doppelte Verblindung. Für die Placebogruppe stellt die Invasivität der Liquorpunktion ein ethisches Problem im Studiendesign dar, müssten die Teilnehmer doch punktiert werden, ohne ein wirksames Mittel, sondern lediglich das Placebopräparat zu erhalten [64, 67].

4.3 Schlussfolgerung

Die intrathekale Triamcinolonacetonideingabe ist ein Verfahren, das bei Patienten mit chronisch-progredienter MS eine subjektive Symptomverbesserung und objektivierbare Symptomstabilisierung für eine gewisse Zeitspanne erreicht. Allerdings konnten keine signifikanten Verbesserungen des objektiven Behinderungsgrades, ausgedrückt im EDSS-Wert und im sog. Ambulation Score, nachgewiesen werden.

Hervorzuheben sind die geringen Komplikations- und Nebenwirkungsraten dieser Therapieform, vor allem in Alternative zum kardiotoxischen Mitoxantron und dem neu zugelassenen Antikörper Ocrelizumab, der u.a. schwere Infektionen der Atemwege hervorrufen kann. Nach ausführlicher Aufklärung über die Risiken und die zu erwartenden Effekte der Instillationen ist die intrathekale Eingabe von Triamcinolonacetonid somit eine gute und sichere Alternative bei progredienten Verläufen.

Weder das Geschlecht der Patienten noch die Verlaufsform nahmen in dieser Kohorte Einfluss auf die Therapieergebnisse. Es konnte also keine Patientengruppe identifiziert werden, bei der intrathekales Triamcinolonacetonid vorrangig eingesetzt werden sollte. Somit ist es durchaus auch ein Therapieverfahren für schon weit fortgeschrittene progrediente Verläufe (im Schnitt erhielten die Patienten der Würzburger Kohorte ihre erste Injektion zehn Jahre nach Erstdiagnose) und daher auch interessant für Patienten, bei denen Ocrelizumab nur noch wenig wirksam ist.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die therapeutische intrathekale Injektion von Triamcinolonacetonid bei Patienten mit progredienten Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS) ist bislang nicht hinreichend validiert. Die bisherige Studienlage liefert kontroverse Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und der Effektdauer sowie zu den Nebenwirkungen der Therapie. Daher erschien es sinnvoll, die über einen langen Zeitraum gewonnenen Erfahrungen der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg mit dieser Therapieform in einer retrospektiven Analyse zusammenfassend zu analysieren.

Methoden: Aus den Jahren 2004 bis 2016 wurden 176 MS-Patienten jeglicher Verlaufsform, die eine intrathekale Triamcinolonacetonid-Eingabe erhalten hatten, in die Analyse aufgenommen (101 Frauen, 75 Männer, mittleres Erkrankungsalter: $37,14 \pm 10,71$ Jahre, mittleres Alter bei Therapiebeginn: $48,09 \pm 10,91$ Jahre). Um die Nebenwirkungen auszuwerten, wurde das gesamte Patientenkollektiv ($n=176$ mit insgesamt 595 Injektionen) betrachtet. Zur Analyse der Wirksamkeit wurden die 91% ($n = 160$) der Patienten herangezogen, die an progredienten Verläufen erkrankt waren (PPMS: 29, SPMS: 129, chron.-progrediente MS ohne nähere Spezifizierung: 2). Untersucht wurden der EDSS-Wert, der sog. Ambulation-Score, der modifizierte Progressionsindex (Behinderungsgrad \div Therapiedauer), die maximale Gehstrecke [m], die Zeit für den 9-Lochstecktest [sec.] sowie die subjektive Wahrnehmung der Effekte und die Angaben zur Wirksamkeit [Wochen]. Weiterhin wurden eventuelle Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Wirksamkeit, Verlaufsform und Wirksamkeit und Zusammenhänge der verschiedenen zusätzlich eingenommenen Medikamente auf die Wirksamkeit geprüft. Die Analyse der Variablen erfolgte zum Zeitpunkt des ersten ($n=160$), dritten ($n=47$) und fünften ($n=27$) Zyklus, wobei ein Intervall von 365 Tagen zwischen den einzelnen Zyklen gemäß prospektiver Festlegung nicht überschritten werden durfte.

Ergebnisse: Im Mittel erhielten die Patienten 3,4 [1-40] Zyklen. Nur bei 6,8% der 595 Injektionen traten meist milde Nebenwirkungen, am häufigsten in Form eines postpunktionellen Syndroms, auf. Schwere Nebenwirkungen im Sinne eines operationsbedürftigen intrakraniellen Hygroms und Subduralhämatoms wurden lediglich in einem Fall dokumentiert. Häufigster Grund für das Beenden der Therapie war eine ausbleibende subjektive Besserung der Symptome.

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung des EDSS-Wertes (*Zyklus 1:* 6,0; *Zyklus 3:* 6,0; *Zyklus 5:* 6,0 [Median]) oder des Progressions-Index (*Z.1:* 0,611; *Z.3:* 0,643, *Z.5:* 0,638). Die maximale Gehstrecke (*Z.1:*100,0; *Z.3:* 172,5; *Z.5:* 195,0 [m]) verbesserte sich vom ersten zum dritten Zyklus signifikant (mit $p = 0,036$ bei $p \leq 0,05$). Es verschlechterte sich die Zeit für den 9-Lochstecktest signifikant (links: *Z.1:* 27, *Z.3:* 29, *Z.5:* 23 [sec]) vom ersten zum dritten Zyklus (mit $p = 0,05$ bei $p \leq 0,05$). Nach den subjektiven Einschätzungen stabilisierten oder verbesserten sich die Beschwerden bei 43,7% ($n=160$) der Patienten nach der ersten intrathekalen Corticosteroidinjektion. Keines der Symptome Blasenschwäche, Spastik, Beinschwäche oder Beinschmerzen verschlechterte sich durch die Injektionen. Die subjektive Wirkdauer bewegte sich in einem Intervall von sechs bis zehn Wochen.

Zusammenhänge zwischen dem jeweiligen Geschlecht des Patienten und der angegebenen Wirksamkeit, bzw. zwischen der Verlaufsform und der angegebenen Wirksamkeit konnten nicht festgestellt werden. Genauso wenig konnte ein Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der Triamcinolon-Eingabe und den zusätzlich eingenommenen Medikamenten festgestellt werden.

Fazit: Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass der Einsatz von intrathekalem Triamcinolonacetonid bei einem Teil der Patienten mit chronisch-progredienter Multipler Sklerose zu einer subjektiven Besserung verschiedener Symptome führt, dass sich objektivierbare Parameter der Behinderung während der Therapie überwiegend nicht verschlechtern und dass die Therapie insgesamt sicher und nebenwirkungsarm ist. Alle diese Aussagen sind allerdings wegen des retrospektiven Studiendesigns und verschiedener hiermit verbundener Limitationen mit Vorsicht zu betrachten.

6. Literaturverzeichnis

- [1] G. Petersen et al., „Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland - Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung,“ *Nervenarzt*, Bd. 85, Nr. 8, pp. 990-998, 2014.
- [2] R. Gold, „Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose, S2e-Leitlinie,“ August 2014. [Online]. Available: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf. [Zugriff am 22.12.2016].
- [3] H. Mattle und M. Mumenthaler, „Multiple Sklerose,“ in *Kurzlehrbuch Neurologie*, Thieme, 2015, pp. 257 - 265.
- [4] J. Noseworthy et al., „Multiple Sclerosis,“ *New England Journal of Medicine*, Bd. 343, Nr. 13, pp. 938-952, 2000.
- [5] International Multiple Sclerosis Genetics, Consortium, „Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis,“ *Nature Genetics*, Bd. 45, Nr. 11, pp. 1353-1360, 2013.
- [6] R. Fujinami et al., „Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease,“ *Clinical Microbiology Reviews*, Bd. 19, Nr. 1, pp. 80 - 94, 2006.
- [7] E. Chastain und S. Miller, „Molecular mimicry as an inducing trigger for CNS autoimmune demyelinating disease,“ *Immunology Reviews*, Bd. 245, Nr. 1, pp. 227-238, 2012.
- [8] D. Mahad, B. Trapp und H. Lassmann, „Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis,“ *Lancet Neurology*, Bd. 14, Nr. 2, pp. 183 - 193, 2015.
- [9] R. Sosa und F. T.G., „The critical role of antigen-presentation-induced cytokine crosstalk in the central nervous system in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis,“ *Journal of Interferon and Cytokine Research*, Bd. 31, Nr. 10, pp. 753-768, 2011.
- [10] E. Leray et al., „Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis,“ *Brain*, Bd. 133, Nr. 7, pp. 1900 - 1913, 2010.

- [11] A. Thompson et al., „Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria,“ *Lancet Neurology*, Bd. 17, Nr. 2, pp. 162 - 173, 2018.
- [12] D. C. D. Miller und O. Ciccarelli, „Clinically isolated syndromes,“ *Lancet Neurology*, Bd. 11, Nr. 2, pp. 157 - 169, 2012.
- [13] H. Mattle und M. Mumenthaler, „Multiple Sklerose,“ in *Neurologie*, Thieme, 2012, pp. 351 - 368.
- [14] C. Polman et al., „Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria,“ *Annals of Neurology*, Bd. 69, Nr. 2, pp. 292 - 302, 2011.
- [15] F. Lublin und S. Reingold, „Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey,“ *Neurology*, Bd. 46, Nr. 4, pp. 907 - 911, 1996.
- [16] R. Beck und R. Gal, „Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial,“ *Archives of Ophthalmology*, Bd. 126, Nr. 7, pp. 994 - 995, 2008.
- [17] E. Martinez-Caceres et al., „Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects,“ *Clinical & Experimental Immunology*, Bd. 127, Nr. 1, pp. 165 - 171, 2002.
- [18] C. Pozzilli et al., „Corticosteroids treatment,“ *Journal of Neurological Sciences*, Bd. 223, Nr. 1, pp. 47 - 51, 2004.
- [19] I. Cortese et al., „Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology,“ *Neurology*, Bd. 76, Nr. 3, pp. 294 - 300, 2011.
- [20] J. Ehler et al., „Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients,“ *PLOS One*, Bd. 10, Nr. 8, p. DOI:10.1371/journal.pone.0134583, 2015.
- [21] R. Bermel et al., „Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study,“ *Multiple Sclerosis Journal*, Bd. 5, pp. 588 - 596, 2010.

- [22] G. Ebers et al., „Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial,“ *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, Bd. 81, Nr. 8, pp. 907 - 912, 2010.
- [23] G. Giovannoni et al., „A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis,“ *New England Journal of Medicine*, Bd. 362, Nr. 5, pp. 416 - 426, 2010.
- [24] A. Aouba et al., „Dramatic clinical efficiency of cladribine in Rosai-Dorfman disease and evolution of the cytokine profile: towards a new therapeutic approach,“ *Haematologica*, Bd. 91, Nr. 12 Suppl ECR52 , pp. 144 - 145, 2006.
- [25] M. Kersen et al., „Cladribine Exposure Results in a Sustained Modulation of the Cytokine Response in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells,“ *PLOS One*, p. doi:10.1371/journal.pone.0129182, 2015.
- [26] L. Kappos et al., „Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomise, placebo-controlled, multicentre trial,“ *Lancet*, Bd. 378, Nr. 9805, pp. 1779 - 1787, 2011.
- [27] S. Hauser et al., „Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis,“ *New England Journal of Medicine*, Bd. 376, Nr. 3, pp. 221 - 234, 2017.
- [28] T. Rosenkranz und C. Terborg, „Multiple Sklerose: Verlauf und Stadien bestimmen die Therapie,“ *Hamburger Ärzteblatt*, pp. 12 - 18, Mai 2019.
- [29] Accord Healthcare GmbH, „Fachinformation Mitoxantron Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,“ 2016. [Online]. Available: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-06/FI_Mitoxantron_Stand%20112016_bhso_as_bhso_clean.pdf. [Zugriff am 20.11.2019].
- [30] M. Buttmann et al., „Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis: A retrospective cohort study,“ *Neurology*, Bd. 86, Nr. 23, pp. 2203 - 2207, 2016.
- [31] J. Marriott et al., „Evidence Report: The efficiency and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology,“ *Neurology*, Bd. 74, Nr. 18, pp. 1463 - 1470, 2010.

- [32] E. Mutschler et al., Mutschler Arzneimittelwirkungen - Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013.
- [33] X. Montalban et al., „Ocrelizumab vs. Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis,“ *New England Journal of Medicine*, Bd. 376, Nr. 3, pp. 209 - 220, 2017.
- [34] A. Gajofatto, M. Turatti und M. Benedetti, „Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives,“ *Expert Review of Neurotherapeutics*, Bd. 17, Nr. 4, pp. 393 - 406, 2016.
- [35] G. Kamen und G. Erdman, „Subdural administration of hydrocortisone in multiple sclerosis: effect of ACTH,“ *Journal of the American Geriatrics Society*, Bd. 1, Nr. 11, pp. 794 - 804, 1953.
- [36] T. Muller und S. Lutge, „Biochemical indicators for neuronal regeneration during intrathecal triamcinolone application in multiple sclerosis,“ *Neural Regeneration Research*, Bd. 10, Nr. 3, pp. 377 - 379, 2015.
- [37] T. Muller et al., „Reduction in the free radical status and clinical benefit of repeated intrathecal triamcinolone acetate application in patients with progressive multiple sclerosis,“ *Clinical Neuropharmacology*, Bd. 1, pp. 22 - 25, 2014.
- [38] P. e. a. Rommer, „Effects of repeated intrathecal triamcinolone-acetate application on cerebrospinal fluid biomarkers of axonal damage and glial activity in multiple sclerosis patients,“ *Molecular Diagnosis & Therapy*, Bd. 18, Nr. 6, pp. 631 - 637, 2014.
- [39] G. Boines, „Predictable remissions in multiple sclerosis,“ *Delaware Medical Journal*, Bd. 35, pp. 200 - 202, 1963.
- [40] G. Boines, „Remissions in multiple sclerosis following intrathecal methylprednisolone acetate,“ *Delaware Medical Journal*, Bd. 33, pp. 231 - 235, 1961.
- [41] C. Vanbuskirk et al., „Treatment of Multiple Sclerosis with Intrathecal Steroids,“ *Neurology*, Bd. 14, pp. 595 - 597, 1964.
- [42] N. Goldstein et al., „Experimental intrathecal administration of methylprednisolone acetate in multiple sclerosis,“ *Transactions of the American Neurological Association*, Bd. 95, pp. 243 - 244, 1970.

- [43] E. Rohrbach und A. Hennes, „Effects, sideeffects and pharmacokinetics of intrathecal vs. oral corticosteroids in spinal symptoms of multiple sclerosis: results of a double-blind controlled trial,“ *Journal of Neurology*, Bd. 235, Nr. 1, pp. 40 - 43, 1988.
- [44] R. Heun et al., „Intrathecal versus systemic corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis: results of a pilot study,“ *Journal of Neurology*, Bd. 239, Nr. 1, pp. 31 - 35, 1992.
- [45] N. Kotani et al., „Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia,“ *New England Journal of Medicine*, Bd. 343, Nr. 21, pp. 1514 - 1519, 2000.
- [46] V. Hoffmann et al., „Repeat intrathecal triamcinolone acetonide application is beneficial in progressive MS patients,“ *European Journal of Neurology*, Bd. 13, Nr. 1, pp. 72 - 76, 2006.
- [47] V. Hoffmann et al., „Efficiency and safety of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients,“ *Journal of the Neurological Sciences*, Bd. 211, Nr. 1 - 2, pp. 81 - 84, 2003.
- [48] K. Hellwig et al., „Efficacy of mitoxantrone and intrathecal triamcinolone acetonide treatment in chronic progressive multiple sclerosis patients,“ *Clinical Neuropharmacology*, Bd. 29, Nr. 5, pp. 286 - 291, 2006.
- [49] K. Hellwig et al., „Efficacy of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients with spinal symptoms,“ *BMC Neurology*, Bd. 4, Nr. 1, p. 18, 2004.
- [50] H. Braune und G. Huffmann, „A prospective double-blind clinical trial, comparing the sharp Quincke needle (22G) with an "atraumatic" needle (22G) in the induction of post-lumbar puncture headache,“ *Acta Neurologica Scandinavica*, Bd. 86, Nr. 1, pp. 50 - 54, 1992.
- [51] F. Kamin et al., „Effects of intrathecal triamcinolone-acetonide treatment in MS patients with therapy-resistant spasticity,“ *Spinal Cord*, Bd. 53, Nr. 2, pp. 109 - 113, 2015.
- [52] P. Rommer et al., „Long-Term Effects of Repeated Cycles of Intrathecal Triamcinolone Acetonide on Spasticity in MS Patients,“ *CNS Neuroscience & Therapeutics*, Bd. 22, Nr. 1, pp. 74 - 79, 2016.

- [53] C. Lukas et al., „Benefit of repetitive intrathecal triamcinolone acetonide therapy in predominantly spinal multiple sclerosis: prediction by upper spinal cord atrophy,“ *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, Bd. 2, Nr. 6, pp. 42 - 49, 2009.
- [54] S. Ahmed, C. Jayawarna und E. Jude, „Post lumbar puncture headache: diagnosis and management,“ *Postgraduate Medical Journal*, Bd. 82, Nr. 973, pp. 713 - 716, 2006.
- [55] J. Bernat et al., „Sclerosing spinal pachymeningitis. A complication of intrathecal administration of Depo-Medrol for multiple sclerosis,“ *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, Bd. 39, Nr. 11, pp. 1124 - 1128, 1976.
- [56] J. Dougherty und R. Fraser, „Complications following intraspinal injections of steroids,“ *Journal of Neurosurgery*, Bd. 48, Nr. 6, pp. 1023 - 1025, 1978.
- [57] D. Nelson, „Letter: Arachnoiditis from intrathecally given corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis,“ *Archives of Neurology*, Bd. 33, Nr. 5, p. 373, 1976.
- [58] J. Kurtzke, „Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS),“ *Neurology*, Bd. 33, Nr. 11, pp. 1444 - 1452, 1983.
- [59] S. Poser, N. Raun und W. Poser, „Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis,“ *Acta Neurologica Scandinavica*, Bd. 66, Nr. 3, pp. 355 - 362, 1982.
- [60] J. Koffman et al., „Progression, symptoms and psychosocial concerns among those severely of Black Caribbean and White British people,“ *PLOS One*, p. e75431. doi: 10.1371/journal.pone.0075431, 2013.
- [61] S. Faissner und R. Gold, „Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010,“ *CNS Drugs*, Bd. 32, Nr. 3, pp. 269 - 287, 2018.
- [62] A. Shirani, D. Okuda und O. Stuve, „Therapeutic Advances and Future Prospects in Progressive Forms of Multiple Sclerosis,“ *Neurotherapeutics*, Bd. 13, Nr. 1, pp. 58 - 69, 2016.
- [63] G. Mancardi et al., „Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial,“ *Neurology*, Bd. 84, Nr. 10, pp. 981 - 988, 2015.
- [64] T. Ziemssen et al., „Evaluation of Study and Patient Characteristics of Clinical Studies in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review,“ *PLOS One*, Bd. 10, Nr. 9, p. e0138243. doi: 10.1371/journal.pone.0138243, 2015.

- [65] F. Martinelli Boneschi et al., „Mitoxantrone for multiple sclerosis,“ *Cochrane Database Systematic Review*, p. CD002127, 2013.
- [66] S. Rizvi, H. Zwibel und E. Fox, „Mitoxantrone for multiple sclerosis in clinical practice,“ *Neurology*, Bd. 63, Nr. 12 Suppl. 6, pp. 25 - 27, 2004.
- [67] C. Confavreux, S. Vukusic und P. Adeleine, „Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process,“ *Brain*, Bd. 126, Nr. 4, pp. 770 - 782, 2003.
- [68] Biogen GmbH, „Neue Therapieziele - NEDA statt EDSS?,“ 2016. [Online]. Available: <http://www.ms-life.de/ms-service/ms-news/detail/article/neue-therapieziele-neda-statt-edss/>. [Zugriff am 10.11.2017].

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen:

Tabelle 1: Übersicht über die Unterformen.....	4
Tabelle 2: Angenommene Haupt-Wirkmechanismen immuntherapeutischer Medikamente [32].....	9
Tabelle 3: Studienlage seit 2003, max.GZ=maximale Gehzeit.....	16
Tabelle 4: Ordinalskala zur Bewertung der subjektiven Beschwerden	23
Tabelle 5: Soziodemographische Patientenbeschreibung.....	27
Tabelle 6: Übersicht über die objektiven Parameter	31
Tabelle 7: Übersicht über die Ergebnisse des Friedman-Tests der objektiven Parameter.....	33
Tabelle 8: Übersicht über die Ergebnisse des Friedman-Tests der subjektiven Parameter.....	35
Tabelle 9: Kreuztabelle Geschlecht/subjektive Änderung der Spastik, 0=weiblich, 1=männlich.....	35
Tabelle 10: Chi-Quadrat nach Pearson Geschlecht/subjektive Änderung der Spastik	36
Tabelle 11: Kreuztabelle Verlaufsform/ subjektive Änderung der Spastik, 0=SPMS, 1=PPMS, 2=RRMS, 3=chron. MS.....	36
Tabelle 12: Qui-Quadrat nach Pearson Verlaufsform/ subjektive Änderung der Spastik	36
Tabelle 13: Durchschnittliche Therapieeffektdauer	37
Tabelle 14: Chi-Quadrat nach Pearson: objektive Parameter/ verschiedene Medikamentengruppen.....	39
Tabelle 15: Chi-Quadrat nach Pearson: subjektive Symptome/ verschiedene Medikamentengruppen.....	39

Abbildungen:

Abbildung 1: Übersicht über die Verlaufsformen	5
Abbildung 2: Stufentherapie der Multiplen Sklerose	7
Abbildung 3: EDSS-Skala [68].....	21
Abbildung 4: Nebenwirkungen der intrathekalen Triamcinolonacetonid-Eingabe	29
Abbildung 5: Symptomverteilung.....	30
Abbildung 6: EDSS-Wert Entwicklung.....	31
Abbildung 7: Sog. Ambulation Score Entwicklung.....	32
Abbildung 8: Entwicklung der maximalen Gehstrecke.....	32
Abbildung 9: Subjektive Veränderungen	34
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der zusätzlichen Medikamente	38

8. Anhang

8.1 Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests

Bei der Variable ‚Geschlecht‘ bedeutet 0 = weiblich und 1 = männlich. Bei der Variable ‚Verlaufstyp 1. Gabe‘ ist 0 = SPMS, 1 = PPMS, 2 = RRMS, 3 = chronische MS nicht näher spezifiziert.

8.1.1 Einfluss des Geschlechts auf die subjektiven Symptome

		Subjektive Änderung der Gehfähigkeit nach Zyklus 1				Gesamt
		-1	0	1	2	
Geschlecht 0	Anzahl	4	26	12	12	54
	Erwartete Anzahl	3,6	27,3	11,5	11,5	54,0
	% innerhalb von Geschlecht	7,4%	48,1%	22,2%	22,2%	100,0%
1	Anzahl	2	19	7	7	35
	Erwartete Anzahl	2,4	17,7	7,5	7,5	35,0
	% innerhalb von Geschlecht	5,7%	54,3%	20,0%	20,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	6	45	19	19	89
	Erwartete Anzahl	6,0	45,0	19,0	19,0	89,0
	% innerhalb von Geschlecht	6,7%	50,6%	21,3%	21,3%	100,0%

Geschlecht * subjektive Änderung der Gehfähigkeit	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.374	3	.951

		Subjektive Änderung der max. Gehstrecke nach Zyklus 1				Gesamt
		-1	0	1	2	
Geschlecht 0	Anzahl	1	20	9	5	35
	Erwartete Anzahl	,6	16,9	11,9	5,6	35,0
	% innerhalb von Geschlecht	2,9%	57,1%	25,7%	14,3%	100,0%
1	Anzahl	0	10	12	5	27
	Erwartete Anzahl	,4	13,1	9,1	4,4	27,0
	% innerhalb von Geschlecht	0,0%	37,0%	44,4%	18,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	1	30	21	10	62
	Erwartete Anzahl	1,0	30,0	21,0	10,0	62,0
	% innerhalb von Geschlecht	1,6%	48,4%	33,9%	16,1%	100,0%

Geschlecht * subjektive Änderung der max. Gehstrecke	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,793	3	.285

			Subjektive Änderung der Blasenstörung nach Zyklus 1			Gesamt
			0	1	2	
Geschlecht 0	Anzahl	4	2	2	8	
	Erwartete Anzahl	3,7	2,5	1,8	8,0	
	% innerhalb von Geschlecht	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%	
1	Anzahl	2	2	1	5	
	Erwartete Anzahl	2,3	1,5	1,2	5,0	
	% innerhalb von Geschlecht	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	6	4	3	13	
	Erwartete Anzahl	6,0	4,0	3,0	13,0	
	% innerhalb von Geschlecht	46,2%	30,8%	23,1%	100,0%	

Geschlecht * subjektive Änderung der Blasenstörung	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.325	2	.850

		Subjektive Änderung der Beinschwäche nach Zyklus 1				Gesamt
		-1	0	1	2	
Geschlecht 0	Anzahl	3	3	4	2	12
	Erwartete Anzahl	2,5	4,4	3,2	1,9	12,0
	% innerhalb von Geschlecht	25,0%	25,0%	33,3%	16,7%	100,0%
1	Anzahl	1	4	1	1	7
	Erwartete Anzahl	1,5	2,6	1,8	1,1	7,0
	% innerhalb von Geschlecht	14,3%	57,1%	14,3%	14,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	4	7	5	3	19
	Erwartete Anzahl	4,0	7,0	5,0	3,0	19,0
	% innerhalb von Geschlecht	21,1%	36,8%	26,3%	15,8%	100,0%

Geschlecht * subjektive Änderung der Beinschwäche	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,106	3	,551

			Subjektive Änderung der Beinschmerzen nach Zyklus 1			Gesamt
			0	1	2	
Geschlecht 0	Anzahl	3	2	3	8	
	Erwartete Anzahl	3,2	2,4	2,4	8,0	
	% innerhalb von Geschlecht	37,5%	25,0%	37,5%	100,0%	
1	Anzahl	1	1	0	2	
	Erwartete Anzahl	,8	,6	,6	2,0	
	% innerhalb von Geschlecht	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	4	3	3	10	
	Erwartete Anzahl	4,0	3,0	3,0	10,0	
	% innerhalb von Geschlecht	40,0%	30,0%	30,0%	100,0%	

Geschlecht * subjektive Änderung der Beinschmerzen	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,146	2	,564

8.1.2 Einfluss der Verlaufsformen auf die subjektiven Symptome

			Subjektive Änderung der Gehfähigkeit nach Zyklus 1			
			-1	0	1	2
Verlaufstyp 1.Gabe	0	Anzahl	5	34	13	16
		Erwartete Anzahl	4,6	34,4	14,5	14,5
		% innerhalb von Verlaufstyp	7,4%	50,0%	19,1%	23,5%
	1	Anzahl	1	8	5	1
		Erwartete Anzahl	1,0	7,6	3,2	3,2
		% innerhalb von Verlaufstyp	6,7%	53,3%	33,3%	6,7%
	2	Anzahl	0	3	1	1
		Erwartete Anzahl	,3	2,5	1,1	1,1
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	60,0%	20,0%	20,0%
	3	Anzahl	0	0	0	1
		Erwartete Anzahl	,1	,5	,2	,2
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	6	45	19	19	
	Erwartete Anzahl	6,0	45,0	19,0	19,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp	6,7%	50,6%	21,3%	21,3%	

Verlaufsform * subjektive Änderung der Gehfähigkeit	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,017 ^a	9	,635

			Subjektive Änderung der max. Gehstrecke nach Zyklus 1			
			-1	0	1	2
Verlaufstyp 1.Gabe	0	Anzahl	1	24	11	8
		Erwartete Anzahl	,7	21,3	14,9	7,1
		% innerhalb von Verlaufstyp	2,3%	54,5%	25,0%	18,2%
	1	Anzahl	0	5	8	0
		Erwartete Anzahl	,2	6,3	4,4	2,1
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	38,5%	61,5%	0,0%
	2	Anzahl	0	1	2	1
		Erwartete Anzahl	,1	1,9	1,4	,6
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	25,0%	50,0%	25,0%
	3	Anzahl	0	0	0	1
		Erwartete Anzahl	,0	,5	,3	,2
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	1	30	21	10	
	Erwartete Anzahl	1,0	30,0	21,0	10,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp	1,6%	48,4%	33,9%	16,1%	

Verlaufsform * subjektive Änderung der max. Gehstrecke	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	13,329 ^a	9	,148

			Subjektive Änderung der Blasenstörung nach Zyklus 1			Gesamt
			0	1	2	
Verlaufstyp 1.Gabe	0	Anzahl	3	3	3	9
		Erwartete Anzahl	4,2	2,8	2,1	9,0
		% innerhalb von Verlaufstyp	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
	1	Anzahl	3	0	0	3
		Erwartete Anzahl	1,4	,9	,7	3,0
		% innerhalb von Verlaufstyp	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	2	Anzahl	0	1	0	1
		Erwartete Anzahl	,5	,3	,2	1,0
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	6	4	3	13	
	Erwartete Anzahl	6,0	4,0	3,0	13,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp	46,2%	30,8%	23,1%	100,0%	

Verlaufsform * subjektive Änderung der Blasenstörung	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,500 ^a	4	,165

			Subjektive Änderung der Beinschwäche nach Zyklus 1			
			-1	0	1	2
Verlaufstyp 1.Gabe	0	Anzahl	2	6	5	2
		Erwartete Anzahl	3,2	5,5	3,9	2,4
		% innerhalb von Verlaufstyp	13,3%	40,0%	33,3%	13,3%
	1	Anzahl	1	1	0	0
		Erwartete Anzahl	,4	,7	,5	,3
		% innerhalb von Verlaufstyp	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%
	2	Anzahl	0	0	0	1
		Erwartete Anzahl	,2	,4	,3	,2
		% innerhalb von Verlaufstyp	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	3	Anzahl	1	0	0	0
		Erwartete Anzahl	,2	,4	,3	,2
		% innerhalb von Verlaufstyp	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Gesamt	Anzahl	4	7	5	3	
	Erwartete Anzahl	4,0	7,0	5,0	3,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp	21,1%	36,8%	26,3%	15,8%	

Verlaufsform * subjektive Änderung der Beinschwäche	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	11,619 ^a	9	,236

			Subjektive Änderung der Beinschmerzen nach Zyklus 1			Gesamt
			3,0	4,0	5,0	
Verlaufstyp 1.Gabe	0	Anzahl	3	2	3	8
		Erwartete Anzahl	3,2	2,4	2,4	8,0
		% innerhalb von Verlaufstyp	37,5%	25,0%	37,5%	100,0%
	1	Anzahl	1	1	0	2
		Erwartete Anzahl	,8	,6	,6	2,0
		% innerhalb von Verlaufstyp	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	4	3	3	10	
	Erwartete Anzahl	4,0	3,0	3,0	10,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp	40,0%	30,0%	30,0%	100,0%	

Verlaufsform * subjektive Änderung Beinschwäche	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,146 ^a	2	,564

8.1.3 Einfluss des Geschlechts auf die Therapieeffektdauer

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Gehfähigkeit													Gesamt
		0	1	2	5	6	7	8	9	10	12	14	16	22	
Geschlecht 0	Anzahl	22	1	2	1	1	2	4	1	0	0	1	0	0	35
	Erwartete Anzahl	21	0,5	1,1	1,6	2,7	1,1	2,7	,5	,5	1,6	,5	,5	,5	35,0
	% innerhalb von Geschlecht	62,9	2,9	5,7	2,9	2,9	5,7	11,4	2,9	,0	,0	2,9	,0	,0	100,0
1	Anzahl	17	0	0	2	4	0	1	0	1	3	0	1	1	30
	Erwartete Anzahl	18,0	,5	,9	1,4	2,3	,9	2,3	,5	,5	1,4	,5	,5	,5	30,0
	% innerhalb von Geschlecht	56,7	0,0	0,0	6,7	13,3	0,0	3,3	0,0	3,3	10,0	0,0	3,3	3,3	100,0
Gesamt	Anzahl	39	1	2	3	5	2	5	1	1	3	1	1	1	65
	Erwartete Anzahl	39,0	1,0	2,0	3,0	5,0	2,0	5,0	1,0	1,0	3,0	1,0	1,0	1,0	65,0
	% innerhalb von Geschlecht	60,0	1,5	3,1	4,6	7,7	3,1	7,7	1,5	1,5	4,6	1,5	1,5	1,5	100,0

Geschlecht Therapieeffektdauer Gehfähigkeit *	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	17,292	12	,139

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Gehstrecke													Gesamt	
		0	0,5	2,0	2,5	3,5	5,0	6,0	8,0	9,0	12,0	14,0	16,0	22,0		
Geschlecht	0	Anzahl	14	1	1	0	0	0	1	3	1	0	1	0	0	22
		Erwartete Anzahl	12,0	,5	,5	,5	,5	,5	1,6	1,6	,5	2,1	,5	,5	,5	22,0
		% innerhalb von Geschlecht	63,6	4,5	4,5	0,0	0,0	0,0	4,5	13,6	4,5	0,0	4,5	0,0	0,0	100,0
1	Anzahl	9	0	0	1	1	1	2	0	0	4	0	1	1	20	
		Erwartete Anzahl	11,0	,5	,5	,5	,5	,5	1,4	1,4	,5	1,9	,5	,5	,5	20,0
		% innerhalb von Geschlecht	45,0	0,0	0,0	5,0	5,0	5,0	10,0	0,0	0,0	20,0	0,0	5,0	5,0	100,0
Gesamt	Anzahl	23	1	1	1	1	1	3	3	1	4	1	1	1	42	
		Erwartete Anzahl	23,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0	1,0	4,0	1,0	1,0	1,0	42,0
		% innerhalb von Geschlecht	54,8	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	7,1	7,1	2,4	9,5	2,4	2,4	2,4	100,0

Geschlecht Therapieeffektdauer Gehstrecke	*	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		17,364	12	,136

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Beinschmerzen				Gesamt
		0,0	8,0	12,0	14,0	
Geschlecht 0	Anzahl	1	2	0	1	4
	Erwartete Anzahl	1,3	1,3	,7	,7	4,0
	% innerhalb von Geschlecht	25,0	50,0	0,0	25,0	100,0
1	Anzahl	1	0	1	0	2
	Erwartete Anzahl	,7	,7	,3	,3	2,0
	% innerhalb von Geschlecht	50,0	0,0	50,0	0,0	100,0
Gesamt	Anzahl	2	2	1	1	6
	Erwartete Anzahl	2,0	2,0	1,0	1,0	6,0
	% innerhalb von Geschlecht	33,3	33,3	16,7	16,7	100,0

Geschlecht Therapieeffektdauer Beinschmerzen	*	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		3,750	3	,290

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Blasenstörung			Gesamt
		,0	4,0	7,0	
Geschlecht	0 Anzahl	2	0	1	3
	Erwartete Anzahl	2,0	,5	,5	3,0
	% innerhalb von Geschlecht	66,7	0,0	33,3	100,0
	1 Anzahl	2	1	0	3
	Erwartete Anzahl	2,0	,5	,5	3,0
	% innerhalb von Geschlecht	66,7	33,3	0,0	100,0
Gesamt	Anzahl	4	1	1	6
	Erwartete Anzahl	4,0	1,0	1,0	6,0
	% innerhalb von Geschlecht	66,7	16,7	16,7	100,0

Geschlecht Therapieeffektdauer Beinschmerzen	*	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		2,000	2	,368

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Spastik											Gesamt
		0,0	1,0	2,0	3,0	5,0	6,0	7,0	8,0	8,5	10,0	24,0	
Geschlecht	0 Anzahl	22	1	2	1	3	2	1	2	1	0	1	36
	Erwartete Anzahl	24,0	,7	1,3	,7	2,7	2,0	1,3	1,3	,7	,7	,7	36,0
	% innerhalb von Geschlecht	61,1	2,8	5,6	2,8	8,3	5,6	2,8	5,6	2,8	0,0	2,8	100,0
	1 Anzahl	14	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	18
	Erwartete Anzahl	12,0	,3	,7	,3	1,3	1,0	,7	,7	,3	,3	,3	18,0
	% innerhalb von Geschlecht	77,8	0,0	0,0	0,0	5,6	5,6	5,6	0,0	0,0	5,6	0,0	100,0
Gesamt	Anzahl	36	1	2	1	4	3	2	2	1	1	1	54
	Erwartete Anzahl	36,0	1,0	2,0	1,0	4,0	3,0	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0	54,0
	% innerhalb von Geschlecht	66,7	1,9	3,7	1,9	7,4	5,6	3,7	3,7	1,9	1,9	1,9	100,0

Geschlecht Therapieeffektdauer Spastik	*	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		6,875	10	,737

			Dauer Therapieeffekt in Wochen: Beinschwäche					Gesamt
			0,0	5,0	7,0	8,0	10,0	
Geschlecht	0	Anzahl	2	1	1	2	0	6
		Erwartete Anzahl	3,3	,5	,5	1,1	,5	6,0
		% innerhalb von Geschlecht	33,3	16,7	16,7	33,3	0,0	100,0
	1	Anzahl	4	0	0	0	1	5
		Erwartete Anzahl	2,7	,5	,5	,9	,5	5,0
		% innerhalb von Geschlecht	80,0	0,0	0,0	0,0	20,0	100,0
Gesamt	Anzahl	6	1	1	2	1	11	
	Erwartete Anzahl	6,0	1,0	1,0	2,0	1,0	11,0	
	% innerhalb von Geschlecht	54,5	9,1	9,1	18,2	9,1	100,0	

Geschlecht Therapieeffektdauer Beinschwäche	*	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		5,622	4	,229

8.1.4 Einfluss der Verlaufsformen auf die Therapieeffektdauer

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Gehfähigkeit													Gesamt
		0,0	1,0	2,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	12,0	14,0	16,0	22,0	
Verlaufstyp 1. Gabe	0 Anzahl	28	1	2	2	4	2	4	0	0	2	1	0	1	47
	Erwartete Anzahl	28,2	,7	1,4	2,2	3,6	1,4	3,6	,7	,7	2,2	,7	,7	,7	47,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	59,6	2,1	4,3	4,3	8,5	4,3	8,5	0,0	0,0	4,3	2,1	0,0	2,1	100,0
	1 Anzahl	8	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	12
	Erwartete Anzahl	7,2	,2	,4	,6	,9	,4	,9	,2	,2	,6	,2	,2	,2	12,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	66,7	0,0	0,0	8,3	0,0	0,0	0,0	8,3	0,0	8,3	0,0	8,3	0,0	100,0
	2 Anzahl	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	5
	Erwartete Anzahl	3,0	,1	,2	,2	,4	,2	,4	,1	,1	,2	,1	,1	,1	5,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	60,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
3 Anzahl	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
Erwartete Anzahl	,6	0,0	0,0	0,0	,1	0,0	,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	
% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	
Gesamt	Anzahl	39	1	2	3	5	2	5	1	1	3	1	1	1	65
	Erwartete Anzahl	39,0	1,0	2,0	3,0	5,0	2,0	5,0	1,0	1,0	3,0	1,0	1,0	1,0	65,0

% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	60, 0	1,5	3,1	4,6	7,7	3,1	7,7	1,5	1,5	4,6	1,5	1,5	1,5	100,0
---	----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-------

Verlaufsform Gehfähigkeit	*	Wert	df	Asymptotische (zweiseitig) Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson		39,955	36	,299

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Gehstrecke													Gesamt	
		0,0	0,5	2,0	2,5	3,5	5,0	6,0	8,0	9,0	12,0	14,0	16,0	22,0		
Verlaufstyp 1.Gabe	0	Anzahl	17	0	1	1	0	0	3	2	0	2	1	0	1	28
		Erwartete Anzahl	15,3	,7	,7	,7	,7	,7	2,0	2,0	,7	2,7	,7	,7	,7	28,0
		% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	60,7	0,0	3,6	3,6	0,0	0,0	10,7	7,1	0,0	7,1	3,6	0,0	3,6	100,0
	1	Anzahl	5	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	11
		Erwartete Anzahl	6,0	,3	,3	,3	,3	,3	,8	,8	,3	1,0	,3	,3	,3	11,0
		% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	45,5	9,1	0,0	0,0	9,1	9,1	0,0	0,0	9,1	9,1	0,0	9,1	0,0	100,0
	2	Anzahl	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
		Erwartete Anzahl	1,1	,0	,0	,0	,0	,0	,1	,1	,0	,2	,0	,0	,0	2,0
		% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	100,0
3	Anzahl	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	Erwartete Anzahl	,5	,0	,0	,0	,0	,0	,1	,1	,0	,1	,0	,0	,0	1,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	
Gesamt	Anzahl	23	1	1	1	1	1	3	3	1	4	1	1	1	42	
	Erwartete Anzahl	23,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0	1,0	4,0	1,0	1,0	1,0	42,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	54,8	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	7,1	7,1	2,4	9,5	2,4	2,4	2,4	100,0	

Verlaufsform * Gehstrecke	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	35,207	36	,506

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Beinschmerzen				Gesamt
		0,0	8,0	12,0	14,0	
Verlaufstyp 0	Anzahl	2	2	0	1	5
	Erwartete Anzahl	1,7	1,7	,8	,8	5,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	40,0	40,0	0,0	20,0	100,0
1	Anzahl	0	0	1	0	1
	Erwartete Anzahl	,3	,3	,2	,2	1,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0
Gesamt	Anzahl	2	2	1	1	6
	Erwartete Anzahl	2,0	2,0	1,0	1,0	6,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	33,3	33,3	16,7	16,7	100,0

Verlaufsform Beinschmerzen *	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,000	3	,112

		Dauer Therapieeffekt in Wochen: Spastik											Gesamt t
		,0	1,0	2,0	3,0	5,0	6,0	7,0	8,0	8,5	10,0	24,0	
Verlaufstyp p 1.Gabe	0 Anzahl	29	1	2	1	3	2	2	2	1	0	0	43
	Erwartete Anzahl	28,7	,8	1,6	,8	3,2	2,4	1,6	1,6	,8	,8	,8	43,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	67,4	2,3	4,7	2,3	7,0	4,7	4,7	4,7	2,3	0,0	0,0	100,0
1	Anzahl	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	7
	Erwartete Anzahl	4,7	,1	,3	,1	,5	,4	,3	,3	,1	,1	,1	7,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	71,4	0,0	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3	100,0
2	Anzahl	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	4
	Erwartete Anzahl	2,7	,1	,1	,1	,3	,2	,1	,1	,1	,1	,1	4,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	25,0	0,0	100,0
Gesamt	Anzahl	36	1	2	1	4	3	2	2	1	1	1	54
	Erwartete Anzahl	36,0	1,0	2,0	1,0	4,0	3,0	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0	54,0
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	66,7	1,9	3,7	1,9	7,4	5,6	3,7	3,7	1,9	1,9	1,9	100,0

Verlaufsform * Spastik	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	25,640	20	,178

			Dauer Therapieeffekt in Wochen: Beinschwäche					Gesamt
			0,0	5,0	7,0	8,0	10,0	
Verlaufstyp 1.Gabe	0	Anzahl	5	1	1	2	0	9
		Erwartete Anzahl	4,9	,8	,8	1,6	,8	9,0
		% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	55,6	11,1	11,1	22,2	0,0	100,0
	1	Anzahl	1	0	0	0	0	1
		Erwartete Anzahl	,5	,1	,1	,2	,1	1,0
		% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
	2	Anzahl	0	0	0	0	1	1
		Erwartete Anzahl	,5	,1	,1	,2	,1	1,0
		% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
Gesamt	Anzahl	6	1	1	2	1	11	
	Erwartete Anzahl	6,0	1,0	1,0	2,0	1,0	11,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	54,5	9,1	9,1	18,2	9,1	100,0	

Verlaufsform Beinschwäche	*	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		11,815	8	,160

			Dauer Therapieeffekt in Wochen: Blasenstörung			Gesamt
			0,0	4,0	7,0	
Verlaufstyp 1.Gabe	0	Anzahl	2	1	1	4
		Erwartete Anzahl	2,7	,7	,7	4,0
		% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	50,0	25,0	25,0	100,0
	1	Anzahl	2	0	0	2
		Erwartete Anzahl	1,3	,3	,3	2,0
		% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	100,0	0,0	0,00	100,0
Gesamt	Anzahl	4	1	1	6	
	Erwartete Anzahl	4,0	1,0	1,0	6,0	
	% innerhalb von Verlaufstyp 1.Gabe	66,7	16,7	16,7	100,0	

Verlaufsform Blasenstörung	*	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		1,500	2	,472

8.2 Zertifikat von neurostatus ©

neurostatus e-TEST

Interactive Test and Certification Tool for a standardised neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

Qualification

Level: C (Level A required)
ID: PGBB2E-GUBYDD

Rebecca Raban
Würzburg, Germany
Site number:

Rebecca Raban has passed the Neurostatus e-Test and is qualified to perform Neurostatus and EDSS assessments in the Individual User Study.

Study entry date: 16. Jun 2016
Last e-Test: 08. Jun 2016

Ludwig Kappos MD
Professor and Chair
Neurology
University Hospital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel, Switzerland

e-Test archive of this rater can be tracked in study administration section on Neurostatus.net

Performed on www.neurostatus.net

CURRICULUM VITAE

PERSÖNLICHES

Name: Rebecca Emmi Hildegard Raban
Geburtsdatum: 07.11.1993
Geburtsort: Bamberg

BILDUNGSWEG

2000 – 2004: Grundschule am Kaulberg, Bamberg
2004 – 2012: Clavius - Gymnasium, Bamberg
Abitur im Mai 2012
10/2012 – 12/2018 Studium der Humanmedizin an der Julius – Maximilians –
Universität Würzburg
Approbation im Dezember 2018
Seit 02/2019 Assistenzärztin der Neurologie im Klinikum Bogenhausen,
München

SPRACHEN

Deutsch Muttersprache
Englisch Fließend
Spanisch Fließend
Kurs: Lenguaje médico español im Sommer 2015