

Aus der AG Klinische Neuroimmunologie im NeuroCure Research  
Center

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Konzentrische Sklerose Baló –

eine differentialdiagnostische Betrachtung anhand von  
bildmorphologischen Kriterien von 7 Tesla Magnetresonanztomographie  
Aufnahmen und klinischen Gesichtspunkten im Vergleich zu Multipler  
Sklerose

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Julia Wanner

aus Stuttgart

Datum der Promotion: 05.03.2021

# Vorwort

Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Annals of Clinical and Translational Neurology

Behrens JR\*, Wanner J\*, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Balo's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. Ann Clin Transl Neurol 2018;5(8):900–12.

\* geteilte Erstautorenschaft

# Inhaltsverzeichnis

---

## **TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS** **V**

---

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS** **VII**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABSTRAKT</b>  | <b>IX</b> |
| <b>ABSTRACT</b>  | <b>XI</b> |
| <b>EINLEITUNG</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1 KONZENTRISCHE SKLEROSE BALÓ                          | 1         |
| 1.2 THERAPIE DER BCS                                     | 2         |
| 1.2.1 THERAPIE DER AKUTEN BALÓ LÄSION                    | 2         |
| 1.2.2 THERAPIE DER BCS LÄSION MIT ERFÜLLTEN MS KRITERIEN | 3         |
| 1.3 BCS LÄSIONEN IN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE        | 4         |
| 1.4 PATHOGENESE DER BCS                                  | 4         |
| 1.5 HISTOPATHOLOGIE DER BCS                              | 6         |
| 1.6 IST BCS EINE VARIANTE VON MS?                        | 7         |
| 1.7 MULTIPLE SKLEROSE                                    | 8         |
| 1.7.1 EPIDEMIOLOGIE DER MS                               | 8         |
| 1.7.2 ÄTIOLOGIE DER MS                                   | 8         |
| 1.7.3 KLINIK DER MS                                      | 10        |
| 1.7.3.1 SYMPTOME DER MS                                  | 10        |
| 1.7.3.2 VERLAUFSFORMEN DER MS                            | 11        |
| 1.7.4 PROGNOSE DER MS                                    | 11        |
| 1.7.5 THERAPIE DER MS                                    | 12        |
| 1.7.6 MS LÄSIONEN IN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE       | 13        |
| 1.7.7 PATHOGENESE DER MS                                 | 15        |
| 1.7.8 HISTOPATHOLOGIE DER MS                             | 18        |
| 1.7.8.1 GLIAZELLEN IN MS LÄSIONEN                        | 19        |
| 1.7.8.2 AXONE IN MS LÄSIONEN                             | 20        |
| 1.8 HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG                      | 20        |
| <b>METHODIK</b>  | <b>21</b> |

|       |  |           |
|-------|--|-----------|
| 2.1   | PATIENTEN  | 21        |
| 2.2   | KLINISCHE DATEN  | 22        |
| 2.2.1 | DURCHFÜHRUNG DES KLINISCHEN ASSESSMENTS  | 22        |
| 2.2.2 | EDSS   | 23        |
| 2.3   | MRT DATEN  | 24        |
| 2.4   | AUSWERTUNG DER MRT BILDER  | 26        |
| 2.4.1 | MS KRITERIEN   | 26        |
| 2.4.2 | DAWSON-FINGER  | 29        |
| 2.4.3 | BARKHOF KRITERIEN  | 29        |
| 2.5   | SEROLOGIE  | 29        |
| 2.5.1 | MOG- UND AQP4-ANTIKÖRPER   | 29        |
| 2.5.3 | OLIGOKLONALE BANDEN  | 30        |
| 2.6   | STATISTISCHE ANALYSE   | 30        |
|       | <b>ERGEBNISSE</b>  | <b>31</b> |
| 3.1   | STUDIENPOPULATION  | 31        |
| 3.2   | KLINISCHE ERGEBNISSE   | 33        |
| 3.2.1 | KLINISCHE ERGEBNISSE DER BCS PATIENTEN   | 33        |
| 3.2.2 | KLINISCHE UND PARAKLINISCHE ERGEBNISSE DER MS PATIENTEN                                  | 36        |
| 3.3   | BIOMARKER DER BCS PATIENTEN  | 37        |
| 3.4   | 7T MRT ERGEBNISSE  | 38        |
| 3.4.1 | LÄSIONSMORPHOLOGIE DER BALÓ TYPISCHEN LÄSIONEN   | 38        |
| 3.4.2 | ZENTRALE VENE IN DEN BALÓ TYPISCHEN LÄSIONEN   | 41        |
| 3.4.3 | LÄSIONSMORPHOLOGIE UND DIE VERTEILUNG DER NICHT-BALÓ TYPISCHEN LÄSIONEN IN BCS PATIENTEN | 42        |
| 3.4.4 | ZENTRALE VENE IN DEN ZUSÄTZLICHEN LÄSIONEN   | 45        |
| 3.4.5 | 7T MRT ERGEBNISSE DER MS PATIENTEN   | 46        |
| 3.5   | 3T MRT ERGEBNISSE  | 47        |
| 3.6   | HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE VON PATIENTEN MIT KONZENTRISCHER SKLEROSE BALÓ             | 48        |
|       | <b>DISKUSSION</b>  | <b>50</b> |

|       |  |           |
|-------|--|-----------|
| 4.1   | DISKUSSION DER ERGEBNISSE  | 50        |
| 4.1.1 | CHARAKTERISTIK DER BALÓ TYPISCHEN LÄSION                               | 50        |
| 4.1.2 | BCS UND ANDERE ATYPISCHEN DEMYELINISIERENDE SYNDROME                   | 52        |
| 4.1.3 | BCS PATIENTEN MIT MS TYPISCHEN CHARAKTERISTIKA                         | 52        |
| 4.1.4 | UNTERSCHIEDE ZWISCHEN BCS PATIENTEN UND MS PATIENTEN                   | 52        |
| 4.1.5 | HISTOPATHOLOGIE BCS PATIENTEN  | 54        |
| 4.2   | DISKUSSION DER PATHOGENESE BCS   | 54        |
| 4.3   | VERGLEICH ZWISCHEN BCS UND MS  | 55        |
| 4.3.1 | VERGLEICH BCS UND MS BEZÜGLICH DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE | 55        |
| 4.3.2 | VERGLEICH BCS UND MS BEZÜGLICH DER KLINIK                              | 56        |
| 4.3.3 | VERGLEICH ZWISCHEN BCS UND MS BEZÜGLICH MRT BILDGEBUNG                 | 57        |
| 4.3.4 | VERGLEICH BCS UND MS BEZÜGLICH PATHOGENESE                             | 58        |
| 4.3.5 | VERGLEICH BCS UND MS BEZÜGLICH DER HISTOPATHOLOGIE                     | 59        |
| 4.3.6 | VERGLEICH BCS UND MS BEZÜGLICH DER THERAPIE                            | 60        |
| 4.4.  | HYPOTHESENÜBERPRÜFUNG  | 61        |
| 4.5   | LIMITATIONEN DER DOKTORARBEIT  | 61        |
| 4.6   | AUSBLICK   | 62        |
| 4.7   | ZUSAMMENFASSUNG  | 62        |
|       | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>  | <b>64</b> |
|       | <b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>                                    | <b>77</b> |
|       | <b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN</b>            | <b>79</b> |
|       | <b>LEBENS LAUF</b>   | <b>80</b> |
|       | <b>PUBLIKATIONS LISTE</b>  | <b>81</b> |
|       | <b>DANKSAGUNG</b>  | <b>82</b> |

# Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

## Tabellen

|  |             |
|--|-------------|
| Tabelle 1. Die McDonald Kriterien von 2017 zur Diagnosestellung einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) | Seite 28    |
| Tabelle 2: Die fünf Typen der oligoklonalen Banden im Liquor und im Serum  | Seite 30    |
| Tabelle 3. Vergleich der Studienpopulationen   | Seite 31    |
| Tabelle 4. Klinische Ergebnisse der BCS Patienten  | Seite 33    |
| Tabelle 5. Therapie und Krankheitsverlauf der BCS Patienten  | Seite 34-35 |
| Tabelle 6. Vergleich der BCS Patienten bezüglich ihres Krankheitsverlaufs  | Seite 35    |
| Tabelle 7. Klinische Ergebnisse der MS Patienten   | Seite 36-37 |
| Tabelle 8. Laborergebnisse der BCS Patienten   | Seite 37-38 |
| Tabelle 9. Läsionsmorphologie und –verteilung von zusätzlichen Hirnläsionen in Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló  | Seite 43    |
| Tabelle 10. Läsionsmorphologie und –verteilung von zusätzlichen Hirnläsionen in Patienten mit Multipler Sklerose           | Seite 46    |
| Tabelle 11. 3T MRT Ergebnisse – zeitliche und räumliche Dissemination in Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló        | Seite 47-48 |
| Tabelle 12. Histopathologische Ergebnisse der Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló                                   | Seite 48-49 |
| Tabelle 13. Vorhergehende Fallstudien bezüglich der zeitlichen Komponente der Erstmanifestation                            | Seite 53    |

## Abbildungen

- Abbildung 1. Typische BCS Läsion in T2w 7T MRT-Bildern Seite 21
- Abbildung 2. Prototypische Zeitachse für die BCS Patienten Seite 23
- Abbildung 3. Zeitachse aller Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló mit zeitlicher Angabe aller durchgeführten Untersuchungen und Eingriffen, klinischen Schüben sowie der 7T MRT Untersuchung und 3T MRT Untersuchung Seite 32
- Abbildung 4. 7T MRT Bilder aller Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló bei Studieneinschluss Seite 38
- Abbildung 5. Läsionsmorphologie von zwei exemplarischen Baló typischen Läsionen unterschiedlicher Ringbreite Seite 39
- Abbildung 6. Graustufenintensitäten innerhalb der Läsion von Baló typischen Läsionen Seite 40
- Abbildung 7. Inhomogene T2\*w Signalverteilung innerhalb einer exemplarischen Baló typischen Läsion Seite 41
- Abbildung 8. Zentrale Vene innerhalb der Baló typischen Läsion Seite 42
- Abbildung 9. Abwesenheit der Beteiligung der U-Faser in Konzentrischer Sklerose Baló Seite 44
- Abbildung 10. MS typische Läsionen in Konzentrischer Sklerose Baló Seite 45

## Abkürzungsverzeichnis

|                     |  |
|---------------------|--|
| 3D                  | dreidimensional  |
| Adenosintriphosphat | ATP  |
| AQP4                | Aquaporin-4  |
| BCS                 | Konzentrische Sklerose Baló ( <i>Baló concentric sclerosis</i> )                                 |
| B-Zellen            | B-Lymphozyten  |
| CBA                 | zellbasierter Assay ( <i>cell-based assay</i> )  |
| CD4+ T-Zellen       | T-Helferzellen   |
| CD8+ T-Zellen       | zytotoxische T-Lymphozyten   |
| CIS                 | klinisch isoliertes Syndrom ( <i>clinically isolated syndrome</i> )                              |
| CNPase              | zyklische 2'-3'-Nukleotid-3'-phosphodiesterase   |
| CT                  | Computertomographie  |
| Cx43                | Connexin 43  |
| DWI                 | diffusionsgewichtete Bildgebung ( <i>diffusion weighted imaging</i> )                            |
| EAE                 | experimentelle allergische Enzephalomyelitis   |
| EBV                 | Epstein-Barr-Virus   |
| EDSS                | <i>Expanded Disability Status Scale</i>  |
| FLAIR               | <i>fluid attenuated inversion recovery</i>   |
| HHV-6               | Humanes Herpesvirus 6  |
| HIF-1a              | <i>hypoxia-inducible factor 1alpha</i>   |
| Hsp70               | <i>heat-shock protein 70</i>   |
| IgG                 | Immunglobulin G  |
| MAG                 | myelinassoziertes Glykoprotein   |
| MBP                 | Myelinbasisches Protein  |
| MOG                 | Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein   |
| MRS                 | Magnetresonanzspektroskopie  |
| MRT                 | Magnetresonanztomographie  |
| MS                  | Multiple Sklerose  |
| NMOSD               | Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen<br>( <i>neuromyelitis optica spectrum disorders</i> )  |
| RRMS                | schubförmig remittierende Multiple Sklerose<br>( <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ) |
| SPACE               | <i>Turbo Spinecho Sequenz mit high sampling efficiency</i>                                       |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| SWI                      | <i>gradient echo flow-compensated susceptibility weighted imaging</i> |
| T                        | Tesla   |
| T-Zellen                 | T-Lymphozyten   |
| T <sub>1</sub> w, MPRAGE | <i>T<sub>1</sub> magnetization prepared rapid gradient echo</i>       |
| T <sub>2</sub> *w, FLASH | <i>T<sub>2</sub>*w Fast Low-Angle Shot</i>                            |
| ZNS                      | Zentrales Nervensystem  |

Englische Begriffe in *kursiv*

## Abstrakt

**Hintergrund:** Die Konzentrische Sklerose Baló (*Baló concentric sclerosis*, BCS) ist eine seltene, atypisch demyelinisierende Erkrankung, die durch Läsionen der weißen Substanz mit alternierenden Schichten von hoher und geringer Signalintensität in der Magnetresonanztomographie (MRT) gekennzeichnet ist. Bisher wurde angenommen, dass BCS eine Variante der Multiplen Sklerose (MS) ist. Des Weiteren wird vermutet, dass neben der BCS Läsion auftretende MS typische Läsionen einen Hinweis auf weitere Krankheitsaktivität geben.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen BCS und MS durch Beschreibung der Läsionsmorphologie und -lokalisierung in hochauflösenden 7 Tesla (7T) MRT Scans darzustellen. Außerdem wird von den charakteristischen klinischen Verläufen von BCS Patienten berichtet und diese mit denen von MS Patienten verglichen, um die bisherigen Annahmen einer Zuordnung zur MS wissenschaftlich zu prüfen und bildmorphologische Parameter zum prospektiv beobachteten klinischen und paraklinischen Krankheitsverlauf zu untersuchen und zu vergleichen.

**Methoden:** Zehn Patienten mit Läsionen vom Baló-Typ und zehn Patienten mit schubförmig remittierender MS erhielten eine 7T MRT Untersuchung. Zusätzlich wurden neun BCS Patienten mittels 3T MRT untersucht und bei vier von diesen erfolgte ein 3T MRT Follow-up nach einem Jahr. Des Weiteren wurden von allen Patienten klinische Daten erhoben.

**Ergebnisse:** In neun von zehn Baló-Typ Läsionen waren im Zentrum intraläsionale Venen zu finden. Im Gegensatz zu den MS Läsionen konnten in vier Läsionen vom Baló-Typ inhomogene intraläsionale T2\*w-Signalintensitäten gefunden werden, welche auf Mikroblutungen oder kleine ekstatische Venulen hindeuten. Neben der Baló-Typ Läsion konnten in acht von zehn BCS-Patienten 97 weitere Läsionen gefunden werden, von denen 36 (37%) eine zentrale Vene hatten und damit MS typisch sind. Im Gegensatz dazu wiesen 77% aller MS Läsionen eine zentrale Vene auf. Bei BCS Patienten wurden im Vergleich zu MS Patienten keine Läsionen der kortikalen grauen Substanz und der U-Faser festgestellt. Vier von zehn BCS Patienten erfüllten die MS Kriterien nach McDonald, wobei alle drei BCS Patienten mit schubförmigen Verlauf enthalten waren.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse zeigen Gemeinsamkeiten, aber auch starke bildmorphologische und klinische Unterschiede von BCS und MS. Die zentrale Vene, die sowohl in Baló-Typ Läsionen als auch in MS Läsionen zu finden ist, spricht für eine mögliche ähnliche pathophysiologische Initiierung der entzündlichen Läsionen. Die Läsionsausbreitung ist jedoch verschieden. Eine mögliche Hypothese für diese aufgewiesenen Ähnlichkeiten sowie auch unterschiedlichen Läsionen kann die Hypoxie-induzierte Gewebsverletzung sein, welche die Läsionsmorphologie von MS in BCS Läsionen transformieren kann. Des Weiteren könnten erfüllte MS Kriterien nach McDonald bei BCS Patienten ein möglicher Indikator für weitere Krankheitsaktivität sein.

## Abstract

**Background:** Concentric sclerosis Baló (Baló concentric sclerosis, BCS) is a rare, atypical demyelinating disease characterized by white matter lesions of the cortex with alternating layers of high and low signal intensity in magnetic resonance imaging (MRI). So far, it has been assumed that BCS is a variant of multiple sclerosis (MS). Furthermore, it is suggested that typical MS lesions in addition to the BCS lesion give an indication of further disease activity.

The aim of this work is to demonstrate the similarities and differences between BCS and MS by describing the lesion morphology and localization in high resolution 7 Tesla (7T) MRI scans. In addition, clinical courses of BCS are reported and compared with those of MS patients to validate previous assumptions of association with MS and to examine and compare morphological parameters of the prospectively observed clinical and paraclinical disease course.

**Methods:** Ten patients with Baló-type lesions and ten patients with relapsing-remitting MS received a 7T MRI scan. In addition, nine BCS patients were examined by 3T MRI and four of these were followed up at one year. Furthermore, clinical data were collected from all patients.

**Results:** In nine of ten Baló-type lesions intralesional veins were found in the center. In contrast to the MS lesions, inhomogeneous intralesional  $T_2^*$ w signal intensities were found in four lesions of the Baló type, indicating microhemorrhages or small ectatic venules. In addition to the Baló-type lesion, 97 additional lesions were found in eight out of ten BCS patients, of which 36 (37%) had a central vein and are therefore typical of MS. In contrast, 77% of all MS lesions had a central vein. In BCS patients, no lesions of cortical gray matter and U-fiber were detected compared to MS patients. Four of ten BCS patients met McDonald's MS criteria, with all three BCS patients being relapsing-remitting.

**Conclusion:** The results show similarities, but also strong morphological and clinical differences between BCS and MS. The central vein, which can be found both in Baló-type lesions and in MS lesions, suggests a possible similar pathophysiological initiation of the lesions. However, the spread of lesions is different. A possible hypothesis for these demonstrated similarities as well as different lesions may be hypoxia-induced tissue injury, which may transform the lesion morphology of MS into BCS lesions. In addition, fulfilled McDonald MS criteria in BCS patients may be a possible indicator of further disease activity.

# Einleitung

## 1.1 Konzentrische Sklerose Baló

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste idiopathische, inflammatorische, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des Gehirns.<sup>1-3</sup> Davon abzugrenzen sind die atypisch demyelinisierenden Syndrome wie Konzentrische Sklerose Baló (BCS), die demyelinisierend sind, jedoch nicht die typischen Charakteristika von MS und nicht-demyelinisierenden Erkrankungen wie Tumore haben.<sup>4</sup>

BCS ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung, die zuerst von Marburg 1906 beschrieben und im Jahre 1928 von Josef Baló als „Encephalitis periaxialis concentrica“ benannt wurde und dadurch Popularität erlangte, als dies in einem ungarischen Journal veröffentlicht wurde.<sup>5-9</sup>

Aufgrund der geringen Anzahl an Erkrankten ist die Prävalenz von BCS unbekannt.<sup>6</sup> Das Alter der betroffenen Patienten reicht von 3-62 Jahren und hat laut Hardy et al. ein durchschnittliches Alter von 34 Jahren.<sup>6</sup> In Kindern tritt BCS relativ selten auf, jedoch konnten in einer Fallserie eines MS Zentrums drei Fälle von Kindern im Alter von 6,10 und 17 Jahren vorgestellt werden, die bei einer Kohortengröße von insgesamt 134 Patienten überraschenderweise 2,2% ausmachten.<sup>10</sup>

BCS hat des Weiteren die Tendenz, bei einem Verhältnis von 2:1, mehr Frauen als Männer zu betreffen.<sup>6</sup> BCS betrifft jedoch eher relativ selten Kaukasier und tritt hingegen häufiger in Asien mit der höchsten Prävalenz in Taiwan, den Philippinen sowie bei Han Chinesen auf.<sup>6,11,12</sup>

Diese empirischen Daten können auf eine genetisch bedingte Anfälligkeit deuten.<sup>6</sup> Da es aber seit den 90er Jahren zu einem starken Abfall der Inzidenz der BCS Patienten im Gegensatz zu einer steigenden Inzidenz von MS gekommen ist, wurde über einen Einfluss der *Westernisierung*, d.h. Übernahme des westlichen Lebensstils sowie von Ideen und Werten, spekuliert, sodass ein oder mehrere Umweltfaktoren für die Ausbildung von BCS verantwortlich sein können.<sup>6,7</sup>

Als mögliche ätiologische Faktoren wurde wie bei der MS die Einflüsse auf das Immunsystem und Auslöser autoimmuner Prozesse durch Viren (wie EBV) diskutiert.<sup>13-15</sup> So konnte in zwei unabhängig voneinander aufgetretenen Fällen von BCS eine begleitende Infektion mit dem Humanen Herpesvirus 6 (HHV-6) gefunden werden.<sup>16,17</sup> Allerdings kann es sich hierbei lediglich um eine einfache Korrelation ohne Kausalität handeln, bei einer Seropositivität der Bevölkerung von über 90 Prozent und einer Prävalenz von 70-100% bezogen auf EBV.<sup>18</sup>

BCS hat häufig einen akuten und monophasischen Verlauf mit Symptomen, die einer intrazerebralen *Massenläsion, d.h. intrazerebralen Läsion, die innerhalb relativ kurzer Zeit größtenprogre dient ist*, gleichen wie Kopfschmerzen, Kognitionsstörungen, Verhaltensänderungen, Inkontinenz, epileptischen Anfällen, Aphasien sowie Hemiparesen und Hemihypästhesien.<sup>6,19</sup> Die Symptome können sich also unter Umständen und wie auch in dieser Studie wie bei einem Schlaganfall präsentieren.<sup>6</sup> Gleichzeitig können sie aber auch zu schweren Behinderungen bis hin zum Tode innerhalb von Wochen und Monaten führen<sup>6,8,9,20,21</sup>.

Nach erstmaligem klinischen Schub kann neben einem monophasischen Verlauf kann auch eine schubförmige oder progrediente Verlaufsform bei BCS Patienten auftreten.<sup>22,23</sup>

Klinisch sind Typica der fokalen Symptome der MS beschrieben wie Paresen, sensorische Defizite, Ataxie und Doppelbilder.<sup>6</sup> Selten bleiben die Patienten asymptomatisch (radiologischer Zufallsbefund).<sup>6</sup>

## 1.2 Therapie der BCS

Bei der Therapie von BCS muss man zunächst zwischen einer akuten BCS Läsion und BCS Läsionen mit zusätzlicher Erfüllung der MS Kriterien, d.h. zeitlicher und räumlicher Dissemination, unterscheiden.

### 1.2.1 Therapie der akuten Baló Läsion

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bei Kaukasiern und der Heterogenität der klinischen Präsentation gibt es wenige randomisierte, kontrollierte Studien bezüglich akut-symptomatischer Baló Läsionen und damit keine Konsensus- oder Evidenz-basierten Empfehlungen.<sup>6</sup>

In einem Review von Hardy und Miller werden basierend auf Daten vorheriger Fall- und Verlaufsberichte als Therapie der ersten Wahl bei akuten Läsionen wie bei der Multiplen Sklerose Kortikosteroide empfohlen. Bei insuffizientem Ansprechen (also fehlende oder minimale Symptomregredienz) bleiben die weiteren Therapieoptionen unklar. <sup>6</sup> Gemäß Hardy und Miller<sup>6</sup> wird die Plasmapherese als Therapie der zweiten Wahl vorgeschlagen aufgrund der häufigen und erfolgreichen Verwendung bei tumefaktiven demyelinisierenden Läsionen.<sup>6,24</sup> Des Weiteren wurden in der Vergangenheit auch individuelle Heilversuche mit Cyclophosphamid, intravenösen Immunglobuline und Immunadsorption sowie auch eine Langzeittherapie mit den Immunsuppressiva Azathioprin und Mitoxantron als Therapien genutzt und können individuell verabreicht werden.<sup>25-28</sup>

### 1.2.2 Therapie der BCS Läsion mit erfüllten MS Kriterien

Nach der Einschätzung von Hardy und Miller<sup>6</sup> ist die Behandlung von BCS Patienten mit krankheitsmodifizierender Therapie indiziert, wenn die MS Kriterien für die schubförmig remittierende MS (RRMS, relapsing-remitting MS) mit zeitlicher und räumlicher Dissemination erfüllt sind.<sup>29</sup> Jedoch basiert diese Empfehlung nicht – wie auch die Empfehlung der oben beschriebenen Akutbehandlung- auf Studienbasis, Evidenz- oder festgelegten Gütekriterien.<sup>6</sup>

Das Risiko jedoch, im Krankheitsverlauf MS typische Schübe und weitere entzündliche Läsionen zu entwickeln, scheint nach aktueller Literatur höher, wenn zusätzlich zu den BCS Läsionen weitere MS typische Läsionen und/oder oligoklonale Banden (OKB) isoliert im Liquor sowie beides vorhanden sind.<sup>6</sup> Dies sollte mit dem relativen Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden.<sup>6</sup>

Zeigen sich also in der Bildgebung neben der BCS Läsion weitere MS typische Läsionen und/oder positive OKB (isoliert) im Liquor, so wäre in der Gesamtschau der Datenlage und nach Empfehlungen von dem Review von Hardy und Miller<sup>6</sup> eine für die MS zugelassene immunmodulatorische Therapie, wie die der Interferone, als individueller Heilversuch in Erwägung zu ziehen. Es zeigte sich bei einem publizierten Fall mit schwerem Krankheitsverlauf ein stabiler klinischer und bildmorphologischer Verlauf unter Therapie mit Natalizumab, einem für hoch aktive MS zugelassene, humanisierten monoklonalen Antikörper.<sup>6,30</sup>

### 1.3 BCS Läsionen in der Magnetresonanztomographie

Vor den Möglichkeiten und der Verfügbarkeit der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRT) wurde die Diagnose BCS histopathologisch durch eine Biopsie gestellt.

Da die Erkrankung einen progressiven Krankheitsverlauf zeigte, der oft bis hin zu substantieller Behinderung oder Tod führte, wurde angenommen, dass BCS eine fokal destruktive, neuroinflammatorische Erkrankung mit einer infausten Prognose ist.<sup>6,8,9,21</sup>

Mit der steigenden Nutzung des MRTs wurde die Diagnose vor allem anhand von radiologischen Kriterien gestellt.<sup>6,8,19</sup> Mit der Etablierung des MRTs wurden aber verstärkt milde und benigne Krankheitsverläufe beobachtet, weswegen aktuell von einer deutlich günstigeren Prognose ausgegangen wird.<sup>6,8,19,31</sup>

Die charakteristischen radiologischen Eigenschaften von BCS sind  $\geq 2$  zirkulär angeordnete Banden in alternierender Signalintensität auf T<sub>1</sub>- und/oder T<sub>2</sub>-gewichteten MRT-Bildern. Diese Läsionen können bei Symptombeginn multipel sowie auch einzeln auftreten.<sup>32</sup>

Sie sehen typischerweise zwiebelschalenartig aus, können aber auch komplexe Formen wie Mosaik oder Rosetten annehmen, die in Größe variieren.<sup>6</sup>

Diese Läsionen sind insbesondere in der weißen Substanz des Kortex lokalisiert sowie auch in den Basalganglien, im Pons, im Cerebellum und im Rückenmark.<sup>6,12,19,33,34</sup> Sie sparen üblicherweise einen Bereich aus, in dem MS Läsionen lokalisiert sind: die U-Fasern, welche als Assoziationsfasern einen U-förmigen Verlauf zwischen benachbarten Gyri nehmen.<sup>6,12,33,34</sup>

Im Vergleich zu den anfänglich post-mortem gestellten Diagnosen von BCS erlaubt die weiterentwickelte Bildgebung durch das MRT eine Identifizierung der Erkrankung in einem anfänglichen Krankheitsstadium.

Des Weiteren lassen sich durch das MRT wichtige Differenzialdiagnosen wie MS und Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD) abgrenzen.<sup>35</sup>

### 1.4 Pathogenese der BCS

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl bei MS und BCS der Ausgangspunkt der Entzündung eine zentrale Vene ist.<sup>36,37</sup>

Abwechselnde Muster von Demyelinisierung und Konservierung scheinen bei BCS periodisch zu verlaufen und verursachen, im Gegensatz zu MS, die charakteristischen großen Läsionen bestehend aus mehreren Schichten.<sup>20,33,38-41</sup> Der pathophysiologische Prozess dieses alternierenden zwiebelförmigen Läsionsmusters ist jedoch noch unklar. Wechselnde Gradienten von proinflammatorischen und entzündungshemmenden Stoffen sowie oxidativer Stress, der zu Hypoxie ähnlichen Gewebeerletzungen führt, sowie eine Astrozytopathie wurden als mögliche pathophysiologische Ursachen diskutiert.<sup>6,11,12,40</sup>

Von Stadelmann et al. wurde in menschlichen Biopsien eine erhöhte Expression von verschiedenen Markern des hypoxischen Schadens und ischämischer „Vorkonditionierung“ (englisch „preconditioning“<sup>40</sup>) in der Randzone der BCS Läsion entdeckt.<sup>40</sup> So konnte eine Expression der protektiven Proteine, dem hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1a) und dem heat-shock protein 70 (hsp70), von Oligodendrozyten am angrenzenden Gewebe der Läsion sowie in den am weitesten entfernten Schichten von erhaltenem Myelin beobachtet werden.<sup>12,40-42</sup> Aufgrund dessen wurde angenommen, dass eine Hypoxie ähnliche Gewebeerletzung<sup>43</sup> als Folge einer schweren Entzündung zur Bildung von BCS Läsionen beiträgt.<sup>12,40-42</sup>

Genauer gesagt könnte HIF-1a, das durch Gliazellen und hsp70 exprimiert wird, eine gewebekonditionierende Wirkung haben, die das Myelin erhält, während HIF-1a auch die Expression des proinflammatorischen Interleukin-1b- und CC-Motiv-Chemokins 2 auf Astrozyten induzieren kann.<sup>40-42</sup>

Im Rand der Ringstrukturen, in denen das Myelin erhalten ist, werden Neuroprotektive exprimiert, die dadurch das Gewebe vor einer hypoxieähnlichen Destruktion, die in einer expandierenden Läsion entsteht, schützen.<sup>20</sup> Dies lässt einen makroskopisch und bildmorphologisch erkennbaren Ring entstehen.<sup>20</sup>

Somit kann die Kombination dieser schützenden und schädigenden Faktoren das für BCS charakteristische konzentrische Mehrschichtmuster hervorbringen.

Ergebnisse der Bilddaten unterstützen die oben beschriebenen Funde. Anzeichen einer eingeschränkten Diffusion waren durch diffusionsgewichtete MRT nachweisbar,<sup>33,38,41</sup> und erhöhte Laktat Spiegel wurden mit der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) nachgewiesen, was in der Gesamtschau für Hypoxie ähnliche Gewebsveränderungen spricht.<sup>33,44</sup>

Neben einer starken entzündlichen Aktivität kann das hohe Expressionsniveau der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase, die in Makrophagen und Mikroglia bei BCS Läsionen gefunden wird, zu einem hypoxieähnlichen Zustand beitragen.<sup>40</sup>

Neben oxidativem Stress in Form von reaktiven Sauerstoffspezies ist insbesondere Distickstoffoxid, auch bekannt als Lachgas, zu nennen, da es dafür bekannt ist, eine mitochondriale Dysfunktion auszulösen.<sup>45</sup>

Eine solche mitochondriale Dysfunktion kann bei MS-Pattern-III-Läsionen (siehe Kapitel 1.7.8 Histopathologie der MS) beobachtet werden, bei der Proteine der Atmungskette von Oligodendrozyten und Astrozyten beteiligt sind.<sup>45</sup>

Während Astrozyten weiterhin Adenosintriphosphat (ATP) über einen Milchsäurezyklus produzieren können, sind Oligodendrozyten anfälliger für oxidativen Stress, der bei diesen zur Apoptose führt.<sup>45</sup>

## 1.5 Histopathologie der BCS

Gemäß Popescu und Lucchinetti et al. sind die klassischen BCS Läsionen durch Ringe gekennzeichnet, die sich alternierend durch Myelinverlust und konserviertem Myelin charakterisieren lassen.<sup>20</sup> Diese können bei der Betrachtung frischer Biopsien makroskopisch beobachtet werden.<sup>20</sup>

Diagnoseentscheidend sei hierbei für Konzentrische Sklerose Baló die charakteristische konzentrische Anordnung um eine perivenöse demyelinisierende Zone.<sup>20,46</sup>

Histopathologisch wird BCS als Oligodendropathie charakterisiert: Der Verlust von Oligodendrozyten führt zu einem selektiven Verlust von Myelin-assoziiertem Glykoprotein und cyclischer Nukleotidphosphodiesterase.<sup>11,12,40-42</sup>

Da die Demyelinisierung bei BCS hauptsächlich Oligodendrozyten betrifft, konnten in den Oligodendrozyten pyknotische Kerne mit Hinweisen auf Apoptose gefunden wurden.<sup>12,21,28</sup>

Bezüglich der Entzündungszellen in BCS Läsionen zeigten sich im Zentrum um die zentrale Vene Ansammlungen mononukleärer Entzündungszellen, wobei die äußeren Ränder häufig von Zeichen früher Demyelinisierung mit reduzierten und apoptotischen Oligodendrozyten gekennzeichnet sind.<sup>20,40,47</sup>

Es fanden sich aber bezüglich der äußeren Ränder auch Ergebnisse von intaktem Myelin<sup>36</sup> oder sogar Remyelinisierung mit zahlreichen unversehrten Oligodendrozyten<sup>46</sup>.

In den demyelinisierten Ringstrukturen fanden sich wiederum aktivierte demyelinisierende Makrophagen, aktivierte Mikroglia und reaktive Astrozyten sowie ein Verlust von Axonen.<sup>20</sup>

Hierbei sind die Ringe des erhaltenen Myelins schmaler gefasst als die demyelinisierten Ringstrukturen wobei die inneren Ränder scharf und die äußeren Ränder unscharf konturiert sind.<sup>20</sup>

## 1.6 Ist BCS eine Variante von MS?

In bis zu 55% weisen BCS Patienten neben der BCS Läsion noch weitere MS typische Läsionen auf und klinisch werden bei diesen auch weitere Schübe verzeichnet.<sup>1,4</sup>

BCS Patienten, die mit immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden, zeigen eine Regredienz der Symptome, verminderte Schubraten nach Therapie sowie auch ein verlängertes Überleben, ähnlich wie bei MS.<sup>6,8,33,34,37</sup>

Des Weiteren ähneln gemäß Popescu und Lucchinetti et al. BCS Läsionen den MS-Pattern-III-Läsionen (siehe Kapitel 1.7.8 Histopathologie der MS) in dem Sinne, dass sie durch Apoptose von Oligodendrozyten, Aktivierung von Mikrogliazellen, frühem präferenziellen Verlust von myelinassoziertem Glykoprotein (MAG) und zyklischer 2'-3'-Nukleotid-3'-phosphodiesterase (CNPase) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) charakterisiert sind.<sup>11,12,20,34,39-41,48</sup>

Auch konnten konzentrische für BCS typische abwechselnd demyelinisierende und Myelin-haltige Ringstrukturen am Rand von MS-Pattern-III-Läsionen sowie ein bevorzugter Verlust von MAG in aktiven BCS Läsionen wie bei MS-Pattern-III-Läsionen gezeigt werden (siehe mehr zu diesem Läsionstyp im Abschnitt 1.7.6 MS Läsionen in der Magnetresonanztomographie).<sup>20,40,49</sup>

Aufgrund dieser Überschneidungen von neuropathologischen und klinischen Ergebnissen <sup>6,34,50,51</sup> kommt die Frage auf, ob BCS wie bisher angenommen eine seltene Variante der MS ist, eine eigene Entität oder aber ein klinischer und radiologischer Phänotyp bestehend aus unterschiedlichen zugrundeliegenden Krankheitsentitäten.

Dies zu untersuchen, ist das zentrale Ziel dieser Arbeit und soll in den folgenden Abschnitten beleuchtet werden.

## 1.7 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose als häufigste chronisch inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) betrifft weltweit mehr als 2,5 Millionen Menschen mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz seit 1990. <sup>52,53</sup>

### 1.7.1 Epidemiologie der MS

Die Erkrankung tritt typischerweise im jungen Erwachsenenalter nach der Pubertät auf und erreicht ihren Erkrankungsgipfel zwischen 25 und 35 Jahren. <sup>54,55</sup> Etwa  $\frac{3}{4}$  der Patienten mit MS sind dabei Frauen. <sup>3,52,54,56</sup>

In den nördlichen Breitengraden ist die Erkrankungshäufigkeit deutlich höher als in der äquatorialen Zone, so dass ein Umweltfaktor diskutiert wird. <sup>52,54</sup>

### 1.7.2 Ätiologie der MS

Die Ätiologie der Multiplen Sklerose ist Gegenstand intensiver Forschung. So konnte ein alleiniger verantwortlicher, spezifischer Trigger, der die Erkrankung auslöst, nicht verifiziert werden. <sup>3,57</sup>

Trotz dessen wurden unterschiedliche Risikofaktoren identifiziert, die einen Zusammenhang mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit haben. Hierbei handelt es sich um genetische Polymorphismen sowie Umweltfaktoren. <sup>3,54–56,58,59</sup>

Generell weisen Kaukasier ein höheres Risiko auf, an MS zu erkranken, als Asiaten oder Afrikaner, obwohl sie in einer ähnlichen Umgebung leben.<sup>52</sup> Anhand von genomweiten Assoziationsstudien konnten mehr als 200 Genvarianten identifiziert werden, die das Risiko für die Ausbildung von MS erhöhen.<sup>3</sup> Dabei stellt der Haplotyp mit der höchsten Signifikanz und einer Odds Ratio von annähernd 3 das HLA-Allel DRB\*1501 dar.<sup>3,52</sup>

Die meisten der identifizierten Risikoallele sind assoziiert mit Genen, die verantwortlich sind für Immunreaktionen, sodass bei der Entwicklung von MS autoimmune Mechanismen eine tragende Rolle spielen sollen.<sup>3,52</sup>

Zum heutigen Zeitpunkt ist jedoch nicht klar, inwiefern die genannten genetischen Risikofaktoren den klinischen Verlauf der Erkrankung beeinflussen.<sup>3,52</sup>

Bezüglich der wichtigsten Umweltrisikofaktoren werden aktuell geographische Einflüsse diskutiert, da in Breitengraden gemäßigter Klimazonen eine höhere MS Inzidenz verzeichnet wurde als in Breitengraden um die Äquatorzone.<sup>3,52,54</sup> Damit zusammenhängende Faktoren könnten die Sonnenlichtexposition und der damit verbundene Vitamin-D-Spiegel sein, unterschiedliche Pathogene oder Unterschiede in der Ernährung als auch genetische Faktoren.<sup>3,52,54,60,61</sup>

Zuletzt sind als wichtiger Umweltfaktor Viren zu nennen, besonders das Epstein-Barr-Virus (EBV).<sup>3,13-15,52,54,62,63</sup> EBV soll dabei für eine Autoimmunität prädisponieren und möglicherweise eine Reaktion von T-Zellen oder Antikörpern vermitteln.<sup>54,62,63</sup>

Auch andere Viren werden als potentielle Auslöser diskutiert, die entweder über molekulares Mimikry oder über eine direkte Störung der Mechanismen, die normalerweise reaktive Immunzellen limitieren, operieren sollen.<sup>3,52,63,64</sup>

Weitere Risikofaktoren zur Entwicklung von MS sind Tabakexposition und Übergewicht sowie auch eine mögliche Beeinflussung durch das Mikrobiom, welche tierexperimentell im Mausmodell verifiziert wurde.<sup>3,52,54,65</sup>

## 1.7.3 Klinik der MS

### 1.7.3.1 Symptome der MS

Die Symptomatik der MS zeigt eine große Vielfalt und ist abhängig von der Lokalisation und Ausprägung der entsprechenden Läsion im ZNS.<sup>52,66</sup>

Zu den typischen Symptomen der MS gehört eine monokuläre Visusminderung oder Farbentsättigung im Zentrum des Gesichtsfeldes aufgrund einer Optikusneuritis.<sup>3,52,55,56</sup>

Zudem kann es wegen Hirnstammdysfunktionen zu Doppelbildern kommen.<sup>3,52,55,56</sup> Des Weiteren können Sensibilitätsstörungen, inklusive Kribbelparästhesien, und eine Schwäche einer oder mehrerer Extremitäten auftreten.<sup>3,52,55,56</sup> Hierbei ist aufgrund der Beteiligung des ersten Motoneurons eine zentrale Parese mit Spastik, Hyperreflexie und positiven Pyramidenbahnzeichen typisch für die MS.<sup>52</sup>

Ebenso kann u.a. aufgrund einer Läsion im Kleinhirn eine Ataxie auftreten.<sup>3,52,55,56</sup> Eine Beteiligung des Urogenitaltraktes, mit imperativem Harndrang, Inkontinenz, Harnretention sowie erektiler Dysfunktion, stellt ebenso ein zentrales Symptom der MS dar.<sup>52,55</sup>

Neben diesen physischen Symptomen kann es ebenso zu Depressivität, emotionaler Labilität, Schlafstörungen und der häufig auftretenden Fatigue, d.h. schnellen Ermüdbarkeit, kommen, welche die Kognition beeinträchtigt.<sup>52,55,58,67,68</sup>

Ein Charakteristikum der MS-Symptome ist das sogenannte „Uhthoff-Phänomen“.<sup>52,55</sup> Dieses bezeichnet eine vorübergehende Verschlechterung der Symptome durch eine Erhöhung der Körpertemperatur wie z.B. bei Fieber, physischer Anstrengung, heißen Bädern oder in der Sauna.<sup>52,55</sup>

### 1.7.3.2 Verlaufsformen der MS

Es werden vier unterschiedliche Verlaufsformen der Multiplen Sklerose nach Lublin und Reingold<sup>69</sup> unterschieden. Dazu gehört die häufigste Form, die schubförmig remittierende MS, zu der 85-90% der MS Patienten zählen.<sup>52,56,66,69,70</sup> Des Weiteren die sekundär progrediente MS, die sich nach typischerweise 10-20 Jahren bei 50% der Patienten mit RRMS entwickelt,<sup>58,66,69,71</sup> die chronisch progrediente MS (ungefähr 10-15%)<sup>52,56,66,69</sup> sowie auch die progressiv schubförmig verlaufende MS, die wiederum sehr selten auftritt (etwa 5% der Patienten)<sup>52,3,66,69</sup>

Beim schubförmigen Verlauf entwickeln sich die Schübe und somit die Symptome über Tage oder Wochen.<sup>52,55</sup> Die Symptome zeigen sich dabei nach Abklingen der Inflammation als entweder regredient oder sistieren sogar gänzlich, wobei die Patienten in der Regel zwischen den Schüben neurologisch stabil sind.<sup>52,70</sup>

Im Gegensatz dazu verstärken sich die Symptome beim chronisch progredienten oder sekundär progredienten Verlauf.<sup>3,52</sup> Dabei schreitet der Prozess der Behinderung, mit eingeschränkter Mobilität und Kognition, weiter fort.<sup>3</sup> Bei der progressiv schubförmig verlaufenden Verlaufsform ereignet sich eine kontinuierliche Verschlechterung mit zusätzlichen Schüben.<sup>52</sup>

### 1.7.4 Prognose der MS

Bei der Mehrheit der MS Patienten akkumuliert im Verlauf der Erkrankung eine irreversible neurologische Behinderung.<sup>52</sup> Die Prognose der MS ist abhängig von den betroffenen ZNS Bereichen und der Verlaufsform.<sup>52</sup> Die direkte Sterblichkeit als direkte Folge ist relativ gering, obwohl die 25-Jahres-Überlebensrate nur 85% der erwarteten Rate bei Gesunden beträgt.<sup>52</sup>

Hierbei ist die maligne Form der MS - die Marburg-Variante, benannt nach Otto Marburg – jedoch eine Ausnahme.<sup>20,52,70,72</sup> Bei dieser seltenen akut und schwer verlaufenden Form der MS treten innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten hochgradige Beeinträchtigungen auf, die häufig innerhalb von 1-2 Jahren zum Tod führt.<sup>20,52,70</sup>

### 1.7.5 Therapie der MS

Die Therapie der MS lässt sich in unterschiedliche Kategorien einteilen: die Therapie der akuten Schübe, die verlaufsmodifizierende Therapie, symptomatische Maßnahmen als auch rehabilitative Maßnahmen.<sup>52,55</sup>

Für akute Schübe wird in der Regel eine Hochdosis-Glukokortikoidtherapie angewandt.<sup>52,55,73</sup> Bei fulminanten Verläufen und Nichtansprechen auf Glukokortikoide stehen Möglichkeiten der Dosiserhöhung oder der Blutwäscheverfahren, wie die Plasmapherese, zur Verfügung.<sup>52,55,73</sup>

Derzeit gibt es mehrere MS-Therapien, die durch ihre Möglichkeit der Immunmodulation den Verlauf modifizieren können, indem sie die Schubrate sowie die Akkumulation fokaler Läsionen als auch möglicher Weise zum Teil damit verbundenen Neurodegeneration der weißen Substanz, nachgewiesen durch das MRT, in unterschiedlichem Ausmaß verringern.<sup>3,71</sup>

Hierbei kann jedoch keine Therapie die progressive Verschlechterung, welche am häufigsten durch eine beeinträchtigte Mobilisierung sowie auch Verlust der Harnblasenfunktion und eine verlangsamte kognitive Prozessierung charakterisiert ist, völlig verhindern beziehungsweise umkehren.<sup>3,71,74</sup>

Die *Food and Drug Administration* hat bis März 2019 17 Medikamente zur Verlaufsmodifizierung der RRMS zugelassen. Hierzu gehören Interferon beta, Glatirameracetat, die monoklonalen Antikörper Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab sowie Mitoxantron, und die orale Medikation durch Fingolimod, Dimethylfumarat, Teriflunomide, Siponimod und Cladribin.<sup>3,52,58,75,76</sup> Auch die symptomatische Therapie mit Fampridin zur Verbesserung der Ganggeschwindigkeit bei erhöhter Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 4-7 wird hinzugezählt.<sup>3</sup>

Hierbei gibt es die generelle Tendenz, eine frühe Behandlung einzuleiten, obwohl derzeit noch unklar ist, ob es dadurch möglich ist, langfristig die Behinderungsprogression zu verhindern.<sup>3</sup> Des Weiteren wird auch eine Therapieeskalation auf ein anderes Medikament vorgenommen, sollte es zu keiner Verminderung der Schubrate oder einer Anhäufung von neuen Läsionen der weißen Substanz kommen.<sup>3,58,77,78</sup>

Aktuell werden Therapiemöglichkeiten erforscht, die Zytokine, T-Helferzellen und das angeborene Immunsystem modulieren; die Stammzelltransplantation wird als mögliche kurativer Ansatz untersucht.<sup>3</sup> Des Weiteren werden Therapien mit dem Ziel der Neuroprotektion und neuronaler Regeneration untersucht.<sup>3</sup>

### 1.7.6 MS Läsionen in der Magnetresonanztomographie

Die Studie der beiden Physiker Ian R. Young und Graeme M. Bydder 1981<sup>79</sup> mit dem Vergleich der Bildgebungsverfahren MRT zur bis dato herkömmlichen Computertomographie (CT) revolutionierte die MS-Diagnostik. Es konnte hiermit ein bildgebendes Verfahren eingesetzt werden, welches ohne Strahlenbelastung arbeitet und dabei MS Läsionen präziser darstellen kann als zuvor mittels CT. Bis zur Jahrtausendwende etablierte sich das MRT im klinischen Alltag und spielt seither eine zentrale Rolle bei der MS Diagnostik (siehe Weiterführendes zur Diagnose beim Kapitel 2.4.1 MS Kriterien).<sup>55, 3,80,81</sup>

Neben der Diagnostik wird das MRT heutzutage auch als prognostisches Mittel zur Beurteilung der MS eingesetzt, da das gesamte ZNS in vivo dargestellt werden kann.<sup>3</sup> Hierbei können unter anderem die Krankheitsaktivität bei Erstmanifestation eingeschätzt sowie auch, bei Vergleich von Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, der Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen monitoriert werden.<sup>3,58</sup> Wichtig ist zudem auch im Krankheitsverlauf und bei der Ausschlussdiagnose MS die Unterscheidung von Differentialdiagnosen durch die Verifizierung von MS typischen (sogenannt „green flags“) und atypischen (sogenannt „red flags“) Läsionen, um eine Fehldiagnose und unangemessene Behandlung zu vermeiden.<sup>80,81</sup>

Zu den MS typischen Läsionen zählen jene, die an bestimmten Prädilektionsstellen des ZNS lokalisiert sind. T2-gewichtete MRT-Aufnahmen gelten mit ihrer hohen Sensitivität als besonders geeignet, die Lokalisation auch die Anzahl der Läsionen (Läsionslast) der MS zu erfassen.<sup>55</sup> Typisch sind dabei die dem Grauwert des intakten Hirngewebes gegenüber heller erscheinenden, sogenannten hyperintensiven Läsionen in T2-gewichteten Bildern oder in T2-gewichteten „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Sequenzen, die vor allem im periventrikulären Marklager und im Balken lokalisiert sind.<sup>52,55,56,58,82</sup> Ebenso können sie aber auch im Thalamus, im Hirnstamm, im Rückenmark sowie auch im Sehnerv (N. opticus) anzutreffen sein.<sup>3,55,56</sup> MS typische Läsionen stellen sich im transversalen Anschnitt oval dar, sind meist scharf begrenzt und sind typischerweise klein.<sup>19,52,56,58,59,82</sup> Die Läsionen können dabei neben der periventrikulären Anordnung auch subkortikal, juxtakortikal und kortikal gelegen sein.<sup>52,56,58</sup> Ein relativ spezifisches Zeichen für MS sind die Dawson-Finger, die ein charakteristisches Aussehen von multiplen, periventrikulär angeordneten Läsionen darstellen (siehe Kapitel 2.4.2 Dawson-Finger).<sup>55,82-84</sup>

Die kortikalen Läsionen der grauen Substanz lassen sich wiederum in vier Typen einteilen. Typ I Läsionen befinden sich in der weißen und grauen Substanz; Typ II Läsionen liegen lediglich innerhalb des Kortex und berühren nicht die Oberfläche des Gehirns oder die subkortikale weiße Substanz; Typ III Läsionen sind subpial gelegen und haben die längste kortikale Ausdehnung und zuletzt die Typ IV Läsionen, die den gesamten zerebralen Kortex einnehmen können, aber nicht bis in die weiße Substanz reichen.<sup>20,59,70,85,86</sup>

Kortikale Läsionen sind am häufigsten vertreten in der sekundär progredienten und chronisch progredienten Verlaufsform der MS, was eine mögliche Korrelation mit einer irreversiblen Behinderung und kognitiver Einschränkung suggerieren kann.<sup>20,59,70,85</sup>

Des Weiteren können T1-gewichtete Aufnahmen mit Gabe von Kontrastmittel (Gadolinium) dafür genutzt werden, neu aufgetretene aktive Läsionen zu verifizieren und zeigen einen lokalen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke an.<sup>52,55,56,58,87</sup> Hierbei ist zu erwähnen, dass insbesondere repetitive Gaben von Kontrastmittel aufgrund möglicher Ablagerungen zunehmend kritisch gesehen werden.<sup>88,89</sup>

Im Gegensatz dazu dienen dauerhaft hypointense Läsionen in T1-Aufnahmen, sogenannte „Black Holes“, der Abschätzung des Schweregrades der Gewebeerstörung.<sup>52,55,58,82</sup>

### 1.7.7 Pathogenese der MS

Durch die modernen Techniken der immunhistochemischen Färbungen und das MRT wurde das Verständnis der Details der Pathologie der MS revolutioniert.<sup>3,55</sup>

Multiple Sklerose Läsionen können zwar im gesamten ZNS auftreten, jedoch werden sie am leichtesten in der weißen Substanz erkannt mit den zentralen Eckpfeilern der Pathogenese: Demyelinisierung, Inflammation und die Reaktion der Gliazellen.<sup>3,55,71</sup> Hierbei zeigen MRT und pathologische Ergebnisse, dass die frühen Stadien der demyelinisierten weißen Substanz heterogen sind und sich über Monate entwickeln.<sup>3,49</sup> Ebenso unterscheiden sich die Profile des Liquor cerebrospinalis (Liquor) je nach Läsionsmuster.<sup>3,90</sup>

Neben den Läsionen der weißen Substanz finden sich auch kortikale Läsionen der grauen Substanz.<sup>91</sup> Diese sind weniger entzündlich und haben eine wesentlich geringere Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke im Vergleich zu den Läsionen der weißen Substanz.<sup>3,86</sup>

*“Tissue damage in multiple sclerosis results from a complex and dynamic interplay between the immune system, glia (myelin-making oligodendrocytes and their precursors, microglia, and astrocytes), and neurons”<sup>1,3</sup>*

Anhand von Studien im Mausmodell mit experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE) und mit Affen konnte eine entscheidende Rolle für die Pathogenese in der adaptiven Immunität gefunden werden, wodurch nach der derzeit anerkannten Ansicht die Erkrankung als autoimmuner Prozess mit nachfolgender Entzündungsreaktion angesehen wird, die wichtige Merkmale mit einer Reihe der „Nicht-ZNS-Autoimmunerkrankungen“ gemeinsam hat.<sup>3,52,55,92,93</sup>

Hierbei gibt es wissenschaftliche Diskussionen, ob die Hauptursache intrinsisch oder extrinsisch ist (siehe Kapitel 1.7.2 Ätiologie der MS).<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> *Schäden des [zentralnervösen] Gewebes bei Multipler Sklerose resultieren aus einem komplexen und dynamischen Wechselspiel zwischen dem Immunsystem, Glia (myelinbildenden, Oligodendrozyten und ihren Vorläufern, Mikroglia und Astrozyten und Neuronen (Übersetzung der Autorin)*

Bezüglich EAE ist wichtig zu erwähnen, dass die Unterschiede zu Multipler Sklerose vielgestaltig sind, einschließlich der genetischen und umweltbedingten Heterogenität des Menschen im Vergleich zum Mausmodell, und damit die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.<sup>3,94,95</sup> Gemäß Lassmann et al. gibt es kein Tiermodell, welches die exakten pathologischen Merkmale von Multipler Sklerose abbilden kann.<sup>91,95</sup>

Ein wesentliches Merkmal der Pathogenese ist die Invasion autoreaktiver, peripherer T-Lymphozyten (T-Zellen) in das ZNS.<sup>42,57,94,96,97</sup> So konnten sowohl T-Helferzellen (CD4+ T-Zellen) als auch zytotoxische T-Zellen (CD8+ T-Zellen) in MS Läsionen nachgewiesen werden.<sup>3,55,57,95</sup> Dabei sollen sich CD4+ T-Zellen in der perivaskulären Manschette konzentrieren, wohingegen Ansammlungen von CD8+ T-Zellen im Parenchym zu finden sind.<sup>3,95</sup>

Die derzeitige angenommene Hypothese der peripheren autoreaktiven Aktivierung der T-Zellen geht von einer peripheren Aktivierung der T-Zellen durch ein unbekanntes Antigen aus, so dass die T-Zellen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und sich aufgrund von molekularem Mimikry gegen körpereigene Antigene, wie z.B. MOG, des ZNS richten.<sup>3,20,42,55,57,95</sup>

Ein mögliches Antigen ist Myelinbasisches Protein (MBP), welches ein intrazelluläres, an der Myelin-Kompaktierung beteiligtes Protein ist, in Zusammenhang mit EAE gefunden wurde und dabei eine hohe Affinität zwischen einem Fragment von MBP und HLA DRB1\*1501 aufweist.<sup>52,73</sup> Dabei sollen T-Zell-Antworten gegen dieses körpereigene Protein stimuliert werden.<sup>52</sup>

Auch ein bisher unbekanntes Agens soll für die sekundäre Einwanderung von T-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke verantwortlich sein.<sup>97,98</sup>

Die Störung der Blut-Hirn-Schranke ist daher ein wichtiger Schritt bei der Entwicklung von Läsionen der weißen Substanz, die zu Beginn durch eine Extravasation von Gadolinium im MRT nachgewiesen werden kann.<sup>3,91,97,99,100</sup> So geht eine abnorme vaskuläre Permeabilität der entzündlichen Demyelinisierung in EAE und damit vermutlich auch MS voraus.<sup>3,97,98,101</sup>

Aufgrund des Erfolges der MS-Therapie mit spezifischen B-Zell-Antikörpern wird den B-Lymphozyten (B-Zellen) ebenso eine zentrale Rolle in der Pathogenese der MS zugesprochen.<sup>3,102</sup> So fanden sich histopathologisch ebenso Antikörperkomponenten innerhalb einer MS Läsion (siehe Kapitel 1.7.8 Histopathologie der MS).<sup>3,49</sup> Es sollen aber die Zytokinproduktion der B-Zellen sowie auch die Antigenpräsentation gegenüber CD4+ Zellen relevanter sein für die ablaufenden Prozesse als die Antikörperproduktion an sich.<sup>3</sup> Die im ZNS produzierten spezifischen Antikörper (oligoklonale Banden, siehe Kapitel 2.5.3 Oligoklonale Banden) bilden ein für MS charakteristisches Liquorsyndrom, welches seit längerer Zeit bekannt ist, aber immer weiter neben der bildgebenden Diagnostik an Bedeutung zunimmt.<sup>3,90</sup>

Besonders wichtig sind auch die Zellen des angeborenen Immunsystems und hierbei insbesondere das mononukleäre Phagozytensystem mit den Makrophagen im Blut und den Mikroglia im ZNS.<sup>3,98,103</sup>

Die im Blut befindlichen Makrophagen infiltrieren aktive MS Läsionen und entfernen dabei Reste von Myelin und entzündlichen Nebenprodukten.<sup>3</sup> Darüber hinaus haben Studien an Tieren einen starken Einfluss von Monozyten- und Makrophagenpopulationen auf die Regeneration des Myelins gezeigt.<sup>3,104,105</sup>

Die Rolle der Mikroglia als „the primary endogenous phagocytes of the CNS<sup>2,3</sup>“, ob schützend oder pathogen, ist noch ungeklärt.<sup>3,103,106</sup> Aktivierte Mikrogliazellen wurden in Autopsieproben von MS Patienten häufig entfernt von etablierten Läsionen festgestellt.<sup>107</sup> Der Prozess der Aktivierung soll wie im Tiermodell das früheste Stadium der Läsionsentwicklung darstellen.<sup>97</sup>

Weitere Studien im Mausmodell haben gezeigt, dass das Austreten von Fibrinogen oder Sekretion eines bakteriellen Toxins die Kaskade der entzündlichen Demyelinisierung, inklusive der Aktivierung von Mikroglia und anschließender Aktivierung der adaptiven Immunität, auslösen kann.<sup>3,98,108,109</sup>

---

<sup>2</sup> primäre endogene Phagozyten des ZNS (Übersetzung der Autorin)

## 1.7.8 Histopathologie der MS

Die Multiple Sklerose kennzeichnet sich durch fokale, inflammatorische, demyelinisierende Läsionen im ZNS mit unterschiedlich ausgeprägtem Verlust von Axonen, im Rahmen einer Neurodegeneration, gleichzeitig mit einer reaktiven Gliose, d.h. Vermehrung von Gliazellen.<sup>20,52,59,91</sup>

Hiervon ist insbesondere die weiße Substanz betroffen, jedoch zeigt auch die graue Substanz des ZNS typische MS Läsionen.<sup>52</sup> Darüber hinaus sind die Läsionen geprägt zum einen von Remyelinisierung, aber auch reaktiver Proliferation von Astrozyten, die zur Gliose führen und namensgebend für die MS sind, da es bei einer Sklerose zu einer Verhärtung von Gewebe aufgrund der zugrundeliegenden Vernarbung kommt.

Histopathologisch werden interindividuelle Unterschiede im Überleben von Oligodendrozyten, den myelinbildenden Zellen des ZNS, nach einem Schub deutlich, weshalb vermutet wurde, dass verschiedene immunologische Mechanismen hierfür zuständig sind.<sup>73,110,111</sup> So kann bei MS von einer heterogenen Erkrankung ausgegangen werden.<sup>73,90</sup>

So können histopathologisch 4 Subtypen unterschieden werden, die bei einem Patienten homogen auftreten.<sup>90</sup> Die ersten beiden Subtypen I und II sind primär immunologisch induziert, so dass der Subtyp I Makrophagen- oder T-Zell-vermittelt ist und sich der Subtyp II durch eine Antikörper- oder Komplement-vermittelte Kaskade charakterisiert.<sup>20,49,90,95</sup> Der Subtyp III wird vermutlich durch eine Oligodendrozytenstoffwechselstörung verursacht, die zu einer Apoptose der Oligodendrozyten und einem Verlust von Myelin-assoziiertem Glykoprotein (MAG) führt und dabei Zeichen der Hypoxie aufweist.<sup>20,49,90,95</sup> Der letzte Subtyp IV wird definiert durch eine Degeneration von Oligodendrozyten, die in seltenen Fällen von chronisch progredienter MS beschrieben wurde.<sup>20,49,90</sup> Dies deutet darauf hin, dass es je nach Individuum einen dominierenden Pathomechanismus gibt.<sup>90</sup>

Abgesehen von den demyelinisierenden und degenerativen Prozessen ereignen sich ebenso reparative Prozesse im ZNS, welche durch Remyelinisierung gekennzeichnet sind.<sup>20,73,94,95,112</sup> Auch diesbezüglich bestehen interindividuelle Unterschiede bezogen auf die Effizienz der Remyelinisierung.<sup>20,73,94</sup>

Es kann meist ein Saum mit remyelinisierten Bereichen am Rand der Läsion festgestellt werden, wobei sich dieser Prozess nicht weiter ins Zentrum der Läsion ausbreitet.<sup>20,73</sup>

### 1.7.8.1 Gliazellen in MS Läsionen

In akuten MS Läsionen können aktivierte Astrozyten und Mikroglia sowie auch manchmal Oligodendrozyten in der Caspase-unabhängigen Apoptose gezeigt werden.<sup>3,49,91</sup>

Wohingegen die Mikroglia in Läsionen der weißen Substanz aktiviert und markant darzustellen sind, sind diese in der grauen Substanz weniger aktiviert.<sup>3,86</sup> Mikroglia haben zwei unterschiedliche Rollen in MS Läsionen: zum einen können sie für die Inflammation verantwortlich sein und zum anderen können sie die Reparaturvorgänge durch die Beseitigung von Myelinresten fördern.<sup>3,91,95,98,103</sup>

Astrozyten bilden einen Hauptbestandteil einer MS Läsion und sind zentral lokalisiert, um die Entzündung durch Effektormoleküle zu verstärken, aber auch den Schaden zu begrenzen durch die Aufnahme von Glutamat, was die Aufrechterhaltung der Axone gewährleistet.<sup>3,113</sup> Zusätzlich gewährleisten sie die Bewahrung der Blut-Hirn-Schranke und die Remyelinisierung, wobei die Astrozytengliose bei MS die Regeneration von Myelin verhindert.<sup>3,95,113-116</sup>

Eine häufige Zelle, mit etwa anteilig 5% aller ZNS-Zellen, ist die Vorläuferzelle der Oligodendrozyten, die sich weiter zu Oligodendrozyten differenziert und bis ins hohe Alter vorhanden ist.<sup>3,55,117,118</sup> In MS Läsionen sind diese Vorläuferzellen oft am Rand der Läsion in ihrem Differenzierungsprozess angehalten oder sie können sich zwar in Oligodendrozyten differenzieren, die aber nicht befähigt sind, Myelin um die Axone zu wickeln.<sup>3,117,118</sup>

Des Weiteren können Oligodendrozyten auch ohne Apoptose dysfunktionell werden.<sup>3</sup> Dies führt aufgrund des Verlusts der trophischen Unterstützung der Axone zu Schäden des Gewebes.<sup>3</sup> Die Funktion der dysfunktionellen Oligodendrozyten ist nach dem heutigen Forschungsstand noch unklar.<sup>3</sup>

### 1.7.8.2 Axone in MS Läsionen

In chronisch demyelinisierten Läsionen sind die freigelegten Axone anfällig für Schäden und können somit langsam degenerieren. Diesem Prozess liegen ein gestörter axonaler Transport, eine mitochondriale Dysfunktion sowie ein erhöhter Energiebedarf bei bestehender Hochregulierung von Ionenkanälen zugrunde.<sup>3,52,73,119</sup> Axonaler sowie neuronaler Schaden und die daraus folgende Degeneration mit Atrophie treten schon früh im Verlauf der Erkrankung auf und sind wesentlich für die Langzeitprognose verantwortlich.<sup>120–123</sup>

## 1.8 Herleitung der Aufgabenstellung

7 Tesla (T) Ultrahochfeld MRT profitiert von einer hohen räumlichen Auflösung, einer verbesserten Suszeptibilität und hat die Visualisierung. Hierdurch lassen sich auch kleinste (und im gängigen 1,5 Tesla MRT nicht sichtbare) inflammatorischen Läsionen besser detektieren und die Läsionsmorphologie deutlicher darstellen.<sup>124–128</sup>

So kann in  $T_2^*$ -gewichteten ( $T_2^*w$ ) MRT-Bildern des 7 T MRT eine zentrale Vene in MS Läsionen festgestellt werden, die als typisch für MS angesehen wird.<sup>101,124,125,129</sup>

Aufgrund der ungelösten nosologischen Assoziation von BCS mit MS hat diese Arbeit sich zum Ziel gesetzt, die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen BCS und MS durch Beschreibung der Läsionsmorphologie und -lokalisierung auf hochauflösenden 7T MRT Bildern sowie durch den Vergleich von klinischen Aspekten zu untersuchen.

Des Weiteren wurden die histopathologischen Ergebnisse von drei BCS Patienten vor Einschluss in die Studie ausgewertet.

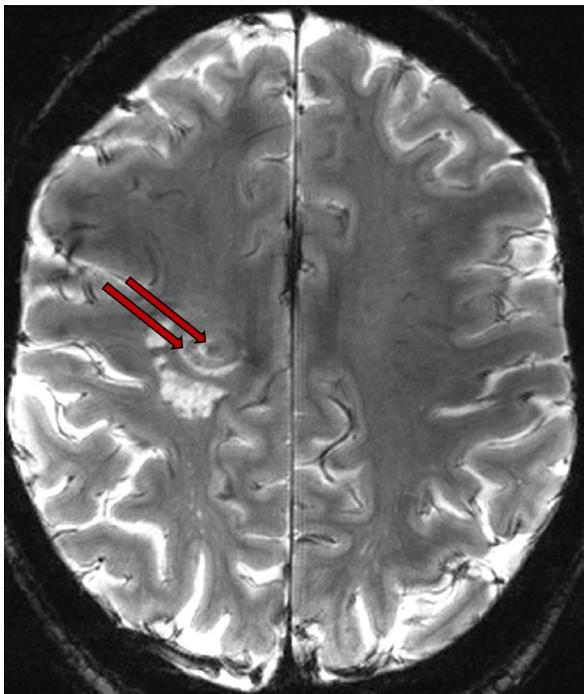
Da über große und konfluierende Läsionen sowohl bei Patienten mit Neuromyelitis optica mit den typischen Aquaporin-4-Antikörpern (AQP4) sowie auch bei Patienten mit MOG-AK-assoziiierter Enzephalomyelitis mit Antikörpern gegen das Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein (MOG) berichtet wurde,<sup>130</sup> wurde zur weiterführenden differentialdiagnostischen Abgrenzung zu diesen Erkrankungen das Serum der BCS Patienten dieser Studie auf diese Antikörper getestet.

Das klinische Follow-up der BCS Patienten wurde anhand von Telefoninterviews durchgeführt. In 4 BCS Patienten wurde im Rahmen eines paraklinischen Follow-ups eine 3T MRT Untersuchung durchgeführt.

# Methodik

## 2.1 Patienten

10 BCS Patienten wurden prospektiv von der Studien-Ambulanz des NeuroCure Clinical Research Centers der Charité – Universitätsmedizin Berlin in die Studie eingeschlossen (Abbildung 1). Einschlusskriterien waren ein Alter von 18-65 Jahren sowie die Diagnose BCS. Die Diagnose wurde durch das konventionelle MRT anhand von mindestens zwei hyperintensiven Arealen getrennt durch einen hypointensen Rand in T<sub>2</sub>w MRT-Bildern gestellt und in drei BCS Patienten anhand von histopathologischen Ergebnissen gesichert. (Abbildung 1)



**Abbildung 1. Typische BCS Läsion in T<sub>2</sub>w 7T MRT-Bildern**

Eine typische BCS Läsion mit zwei hyperintensiven Ringen (Pfeile) getrennt durch ein hypointenses Areal ist dargestellt.

Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für die 7T Untersuchung wie Herzschrittmacher, metallische Implantate, Tattoos, Piercings und Schwangerschaft.

Zum Vergleich dienten 10 Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS, Diagnosekriterien siehe Kapitel 2.4.1 MS Kriterien) der NeuroCure Datenbank, die eine größtmögliche Übereinstimmung bezüglich der Krankheitsdauer, des Alters und des Geschlechts aufwiesen mit ebenfalls durchgeführter Messung am 7 Tesla Gerät (Tabelle 3 Vergleich der Studienpopulationen).

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Abstimmung mit der Deklaration von Helsinki genehmigte die Studie. Alle Probanden willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein.

## 2.2 Klinische Daten

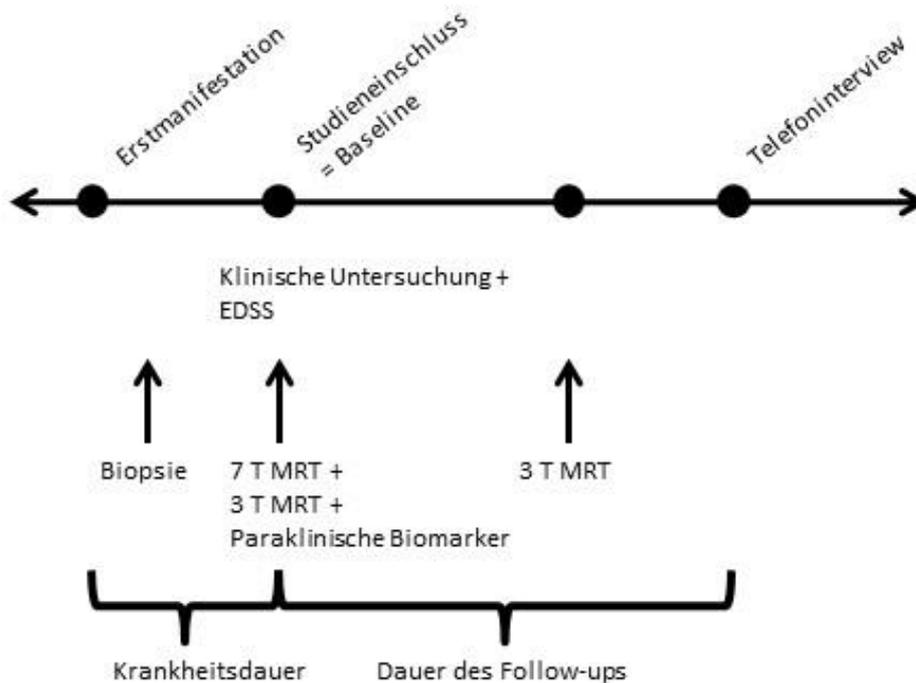
### 2.2.1 Durchführung des klinischen Assessments

Die klinischen Daten setzen sich aus der klinischen Erstmanifestation, dem Behinderungsgrad gemessen anhand des Expanded Disability Status Scale (EDSS)<sup>131</sup>, der Therapie sowie der Erkrankungsdauer und dem Krankheitsverlauf zusammen. Hierfür wurden Krankenakten ergänzend zur Hilfe genommen.

Zusätzlich wurden die BCS Patienten einer klinischen Untersuchung und einem EDSS Assessment am Tag der 7T Untersuchung (außer Patient ID 1) unterzogen. Zu diesem Zeitpunkt wurde ebenso eine Blutentnahme durchgeführt.

Bei vier BCS Patienten wurde ein Follow-up 3T MRT ein Jahr nach der initialen radiologischen und klinischen Untersuchung angefertigt.

Die Krankheitsdauer wurde definiert als die Zeit der Erstmanifestation bis zur 7T Untersuchung. Das Follow-up beginnt mit der 7T Untersuchung und endet mit einem Telefoninterview (Abbildung 2).



**Abbildung 2. Prototypische Zeitachse für die BCS Patienten**

In der Zeitachse kann der Studienablauf der BCS Patienten nachvollzogen werden.

Vor Einschluss in die Studie zeigten die BCS Patienten ihre ersten neurologischen Symptome und wurden diagnostiziert. 3 BCS Patienten erhielten im Rahmen dessen eine Biopsie oder Resektion. Abgesehen von Patient ID 1 wurden die klinischen Daten am Tag der 7T und 3T Untersuchung erhoben. Patient ID 10 erhielt lediglich eine 7T Untersuchung, keine 3T Untersuchung sowie einen Monat später die klinische Untersuchung.

## 2.2.2 EDSS

Der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) beschreibt eine Skala nach Kurzke, welche den Grad der Behinderung bei MS Patienten angibt.<sup>131</sup> Diese reicht von „0,0“, gleichbedeutend mit keinen neurologischen Defiziten, bis hin zu „10“, welches der Tod in der Folge von MS darstellt.<sup>58,131</sup> Hierbei beziehen sich die Grade von „0,0-10“ des EDSS auf die neurologische Untersuchung der folgenden sieben funktionellen Systeme:<sup>58,131</sup>

### 1. Sehfunktionen

2. Pyramidenbahn
3. Sensorik
4. Kleinhirn
5. Hirnstamm
6. Blasen- und Mastdarmfunktionen
7. Zerebrale Funktionen

Bei einem EDSS von weniger als 3,5 besteht formal keine Einschränkung der Gehstrecke und selten eine relevante Behinderung, wohingegen Patienten mit einem EDSS von mehr als 5,5 häufig eine chronisch progrediente MS haben und eine Gehbehinderung sowie deutliche neurologische Einschränkungen aufzeigen.<sup>52</sup>

### 2.3 MRT Daten

Die 7T MRT Bilder wurden durch den 7T MRT Siemens Ganzkörperscanner (Magnetom, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer 24-Kanal Kopfspule (Nova Medical, Wilmington, Massachusetts, USA) und einer „birdcage“ Volumenspule zur Übertragung durchgeführt.

Das 7T MRT Protokoll beinhaltet:

$T_2^*w$  Fast Low-Angle Shot ( $T_2^*w$ , FLASH) in den supratentorialen Anteilen

Repetitionszeit (TR) = 1820 ms

Echozeit (TE) = 25.0 ms

Räumliche Auflösung =  $0.2 \times 0.2 \times 2 \text{ mm}^3$

3D (dreidimensional)- $T_1$ -gewichtete magnetization prepared rapid gradient echo ( $T_1w$ , MPRAGE) des gesamten Gehirns

TR = 2300 ms

TE = 2.98 ms

Inversionszeit (TI) = 900 ms

Räumliche Auflösung =  $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$

### 3D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)

TR = 8010 ms

TE = 398 ms

TI = 2150 ms

Räumliche Auflösung =  $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$

### 3D gradient echo flow-compensated susceptibility weighted imaging (SWI) in den supratentorialen Anteilen

TR = 25 ms

TE = 14 ms

Flip-Winkel =  $12^\circ$

räumliche Auflösung =  $0.5 \times 0.5 \times 1.0 \text{ mm}^3$

An vier BCS Patienten wurde ein 3T MRT Bild zum Zeitpunkt der 7T Untersuchung ( $n = 9$ ) und während des Follow-ups ( $n = 4$ ) durchgeführt. Die Aufnahmen wurden durch den Ganzkörper 3T MRT (Magnetom Trio; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer 12-Kanal Kopfspule durchgeführt.

Die  $T_1$ -gewichteten Bilder wurden mit Hilfe einer MPRAGE angefertigt. Die  $T_2$ -gewichteten Bilder beinhalteten eine Turbo Spinecho Sequenz mit high sampling efficiency (SPACE). Diese wurde mit Wassersättigung (FLAIR) und ohne ( $T_2w$ ) durchgeführt.

Das 3T MRT Protokoll enthielt:

#### 1. MPRAGE

TR = 1900 ms

TE = 3.03 ms

TI = 900ms

Flip-Winkel  $9^\circ$

#### 2. $T_2w$

TR = 5000 ms

TE = 502 ms

echo train length (ETL) = 143 ms

### 3. FLAIR

TR = 6000 ms

TE = 388 ms

TI = 2100 ms

ETL = 141 ms

Die kontrastmittelanreichernden Aufnahmen in den T<sub>1</sub>w Aufnahmen wurden 8 Minuten nach der körporgewichtadaptierten Injektion von 0.1mmol/kg Kontrastmittelmedium (Gadovist, 1 mmol/ml Gadobutrol; Bayer Austria, Wien) durchgeführt.

## 2.4 Auswertung der MRT Bilder

Die 7T MRT Bilder wurden ohne Kenntnis von klinischen Daten (EDSS, Alter und Geschlecht) mit Hilfe des Programms OsiriX software package (OsiriX Foundation, Genève, Switzerland, version 3.8.1) ausgewertet.

Hierbei wurden die Läsionsmorphologie der BCS Läsion sowie die weiteren Läsionen auf eine zentrale Vene untersucht. Um die Anzahl der zusätzlichen Nicht-BCS Läsionen in den BCS Patienten zu bestimmen, wurde eine Hirnläsion als ein hyperintenses Areal mit mindestens drei Voxel Ausmaß in FLAIR und T<sub>2</sub>\*w Bildern definiert. Die Läsionen wurden markiert und morphologisch betrachtet.

Des Weiteren wurde die Beteiligung der U-Fasern, die Existenz von Dawson-Finger, positive Barkhof Kriterien<sup>132</sup>, kortikale Läsionen und das Vorhandensein und die Verteilung von MS typischen Läsionen bestimmt.

### 2.4.1 MS Kriterien

Die Analyse der 3T MRT Bilder beinhaltete die Bestimmung der Dissemination in Zeit und Lokalisation gemäß der aktuellen MS Diagnostikkriterien<sup>29</sup> bei Studieneinschluss (Tabelle 1). Die Follow-up 3T MRT Bildern wurden nach neuen Läsionen sowie der Konversion zu einer MS Diagnose gemäß der Diagnostikkriterien<sup>29</sup> überprüft.

Hierbei wurde der Schub definiert als akutes, inflammatorisches, demyelinisierendes Ereignis des ZNS mit einer Dauer von mindestens 24 Stunden und ohne das Vorhandensein von Fieber oder einer Infektion.<sup>29,133,134</sup> Dies kann entweder vom Patienten berichtet oder objektiv im Rahmen einer neurologischen Untersuchung beobachtet werden.<sup>29,133,134</sup> Es sollte durch eine neurologische Untersuchung objektiviert werden, kann aber auch als Schub gewertet werden, wenn der Patient retrospektiv davon berichtet und es starke Hinweise auf einen abgelaufenen Schub gibt.<sup>29,133</sup> Verschiedene Symptome, die innerhalb von 24 Stunden auftreten, werden als nur ein klinischer Schub gewertet.<sup>29,133,134</sup> Um die Diagnose MS zu stellen, müssen die Symptome eines Schubs entweder durch eine neurologische Untersuchung, visuell evozierte Potentiale bei Sehstörungen oder eine MRT Untersuchung mit MS typischen Läsionen nachgewiesen werden.<sup>29,133</sup>

Von einer zeitlichen Dissemination spricht man, wenn entweder ein gleichzeitiger Nachweis einer kontrastmittelanreichernden Läsion und einer nicht anreichernden Läsion zu einem beliebigen Zeitpunkt besteht oder wenn eine neue Läsion im Vergleich zu einer Referenzaufnahme festgestellt wurde.<sup>29</sup> Des Weiteren zählt der Nachweis von positiven oligoklonalen Banden im Liquor zu einer zeitlichen Dissemination.<sup>29</sup> Eine andere Möglichkeit zum Nachweis der zeitlichen Dissemination wäre ein erneuter klinischer Schub.<sup>133</sup>

Im Gegensatz dazu spricht man von einer räumlichen Dissemination, wenn mindestens eine T2 Läsion in zwei der vier angegebenen Regionen nachzuweisen ist:<sup>29,52,56,133</sup>

von 4 folgenden Regionen

Juxtakortikal

Periventrikulär

Infratentoriell (den Hirnstamm und das Kleinhirn betreffend)

Spinal

**Tabelle 1. Die McDonald Kriterien von 2017 zur Diagnosestellung einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS)<sup>29,52</sup>**

| Klinische Präsentation |   | Zusätzliche Angaben, die zur Diagnose MS benötigt werden  |
|------------------------|---|---|
| Schübe                 | Objektivierbare klinische Manifestation und Dokumentation   |   |
| ≥ 2                    | <p><b>von ≥ 2 Läsionen</b></p> <p><b>oder 1 Läsion + 1 Ereignis</b> in der Vergangenheit, welches mit der klinischen Manifestation angemessen erscheint</p> | Keine notwendig   |
| ≥ 2                    | <b>von 1 Läsion</b>   | <p><b>Räumliche Dissemination</b> im MRT</p> <p><u>Oder</u> <b>weiterer klinischer Schub</b> mit Einbezug der anderen Seite des ZNS</p>   |
| 1                      | <b>von ≥ 2 Läsionen</b>   | <p><b>Zeitliche Dissemination</b> im MRT</p> <p><u>Oder</u> <b>eine neue T2-Läsion mit Kontrastmittelanreicherung</b> im Follow-up MRT im Vergleich zu einer Referenz MRT Untersuchung</p> <p><u>Oder</u> <b>zweiter klinischer Schub</b></p> <p><u>Oder</u> <b>oligoklonale Banden im Liquor</b></p> |
| 1                      | <b>von 1 Läsion</b> (klinisch isoliertes Syndrom (CIS))   | <p><b>Räumliche und zeitliche Dissemination</b></p> <p>Räumliche Dissemination <u>oder</u> <b>weiterer klinischer Schub</b> mit Einbezug der anderen Seite des ZNS</p> <p>Zeitliche Dissemination <u>oder</u> <b>zweiter klinischer Schub</b></p>   |

## 2.4.2 Dawson-Finger

Dawson-Finger sind definiert als MS Läsionen, die sich um Venen befinden, welche radiär vom Ventrikel weg verlaufen und das tiefe und oberflächliche Drainagesystem verbinden.<sup>55,82–84</sup> Diese Läsionen sind nach dem britischen Arzt James Walker Dawson benannt, der diese Pathologie 1916 beschrieb.<sup>135</sup>

## 2.4.3 Barkhof Kriterien

In dieser Studie wurden die 7T MRT Bilder, wie oben beschrieben, bezüglich der Barkhof Kriterien beurteilt. Entsprechend der Barkof Kriterien<sup>132,136</sup> müssen drei der vier Kriterien erfüllt sein.<sup>132,136</sup>

1.  $\geq 9$  T<sub>2</sub>\*-Läsionen
2.  $\geq 3$  periventrikuläre Läsionen
3.  $\geq 1$  juxtakortikale Läsion
4.  $\geq 1$  infratentorielle Läsion.

Hierbei fiel bei der ersten Kategorie die Kontrastmittelanreicherung heraus, da dies bei der 7T Untersuchung nicht durchgeführt wird.

## 2.5 Serologie

### 2.5.1 MOG- und AQP4-Antikörper

Von allen 10 BCS Patienten wurde das Blutserum auf MOG-Immunglobulin G (IgG) am Universitätsklinikum Heidelberg getestet anhand eines zellbasierten Assays (CBA) unter Verwendung von menschlichen embryonalen Nierenzellen 293 (HEK-Zellen), die mit menschlichem MOG-Protein transfiziert wurden.<sup>137</sup> Nicht transfizierte Zellen dienten als Kontrollsubstanz. Des Weiteren wurden alle Blutsera der BCS Patienten auch auf AQP4-IgG mit Hilfe eines kommerziellen CBA (Euroimmun, Lübeck, Deutschland)<sup>138</sup> getestet.

### 2.5.3 Oligoklonale Banden

Alle BCS und MS Patienten erhielten eine Untersuchung auf oligoklonale Banden im Liquor und Serum. Gemäß Andersson et al. 1994<sup>139</sup> gibt es fünf Typen von oligoklonalen IgG-Banden (Tabelle 2), wobei lediglich Typ 2 und 3 für eine lokale intrathekale IgG Produktion im ZNS sprechen.

**Tabelle 2: Die fünf Typen der oligoklonalen Banden im Liquor und im Serum<sup>139</sup>**

| Typus der Oligoklonalen Banden im Liquor und Serum | Charakteristik  |
|--|---|
| <b>Typ 1</b>                                       | Keine Banden in Liquor und Serum  |
| <b>Typ 2</b>                                       | Oligoklonale IgG-Banden im Liquor, nicht im Serum. Interpretation: Intrathekale IgG-Synthese  |
| <b>Typ 3</b>                                       | Oligoklonale IgG-Banden im Liquor (wie Typ 2) und zusätzlich identische oligoklonale Banden im Liquor und im Serum (wie Typ 4)              |
| <b>Typ 4</b>                                       | Übereinstimmende oligoklonale Bandenmuster in Liquor und Serum. Interpretation: Keine intrathekale IgG-Synthese, aber Immunreaktion im Blut |
| <b>Typ 5</b>                                       | Monoklonales Bandenmuster in Liquor und Serum. Interpretation: Systemische Paraproteinämie  |

### 2.6 Statistische Analyse

Alle deskriptiven Analysen wurden mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 20, IBM, Somers, New York, USA) durchgeführt.  $p$ -Werte  $<0,05$  wurden als signifikant definiert. Gruppenunterschiede zwischen BCS und MS wurden anhand des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-test bestimmt. Da es sich um eine explorative Pilotstudie handelt, wurde keine Korrektur für multiple Vergleiche angewandt.

# Ergebnisse

## 3.1 Studienpopulation

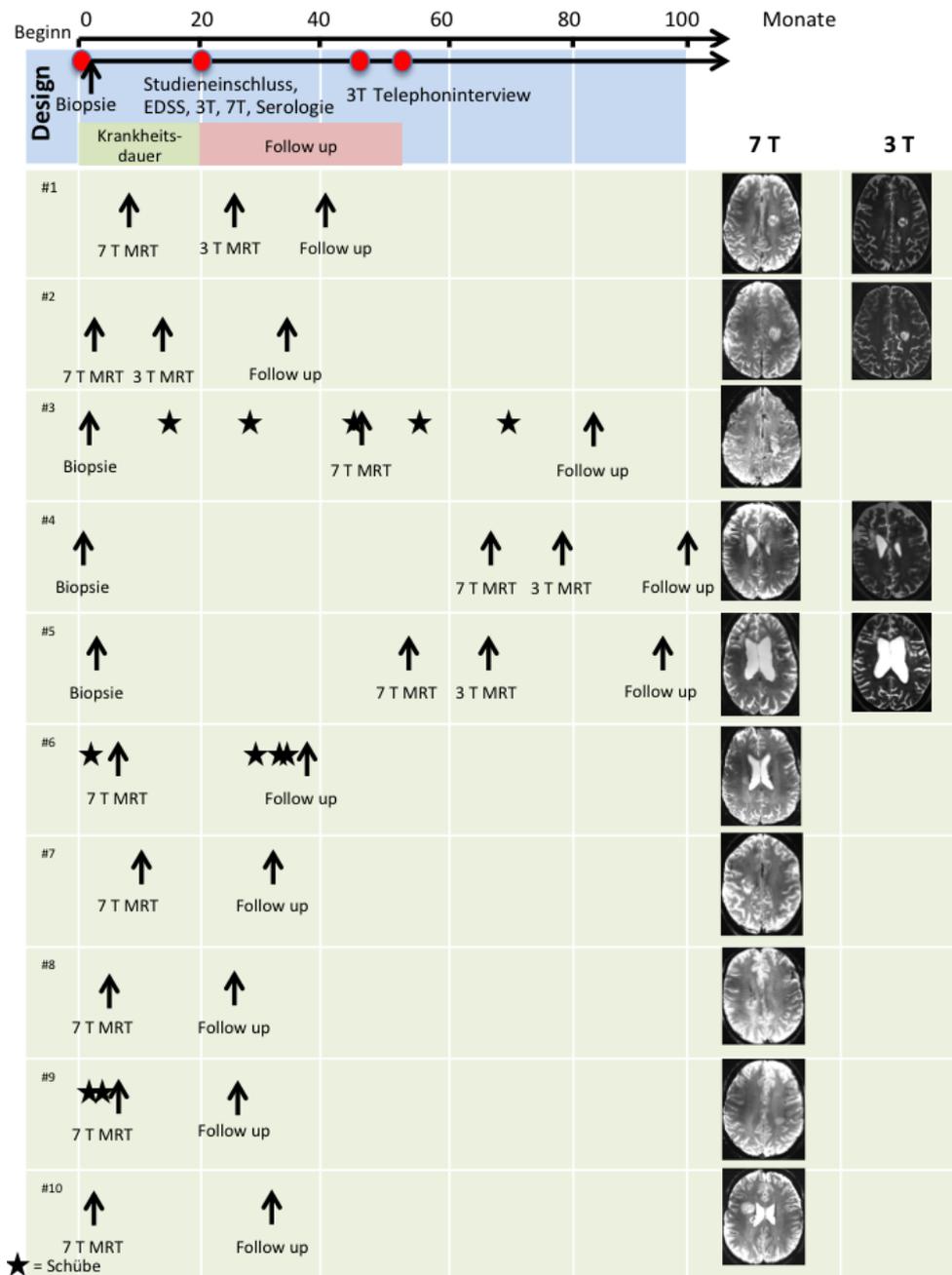
Es wurden zehn Patienten mit BCS Läsionen im MRT in die Studie eingeschlossen (Tabelle 3, Abbildung 3). Der Median des klinischen Follow-ups lag bei 31,0 Monaten (Spannbreite 21-38 Monate).

Im Vergleich dazu dienten zehn Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) und vergleichbaren Werten betreffend des Geschlechts, des Alters sowie der Krankheitsdauer (Tabelle 3). Der EDSS der BCS Patienten war signifikant höher als der EDSS der RRMS Patienten.

**Tabelle 3. Vergleich der Studienpopulationen**

Der Vergleich der Studienpopulation von zehn Patienten mit BCS und zehn Patienten mit RRMS bezüglich den Parametern Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer und EDSS.

|   | Patienten mit<br>Konzentrischer Sklerose Baló        | Patienten mit<br>schubförmig remittierender Multiplen<br>Sklerose |
|---|--|---|
| <b>Geschlecht (n)</b>   | Weiblich ( <i>n</i> = 9)<br>Männlich ( <i>n</i> = 1) | Weiblich ( <i>n</i> = 9)<br>Männlich ( <i>n</i> = 1)              |
| <b>Alter</b><br>(Mittelwert ± Standardabweichung;<br>Spannbreite)           | 35,2 ± 7,9 Jahre; 27-49 Jahre                        | 31,7 ± 6,8 Jahre; 23-43 Jahre<br><i>p</i> = 0,28                  |
| <b>Krankheitsdauer</b><br>(Mittelwert ± Standardabweichung;<br>Spannbreite) | 20,6 ± 24,4 Monate; 3-67 Monate                      | 30,4 ± 34,57 Monate;<br>2-113 Monate<br><i>p</i> = 0,53           |
| <b>EDSS</b><br>(Median; Spannbreite)  | 3,75; 2,0-4,0  | 1,5; 0-2,0<br><i>p</i> < 0,05                                     |



**Abbildung 3. Zeitachse aller Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló mit zeitlicher Angabe aller durchgeführten Untersuchungen und Eingriffen, klinischen Schüben sowie der 7T MRT Untersuchung und 3T MRT Untersuchung** Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L,

Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Baló's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900–12.<sup>140</sup>

In der Zeitachse sind alle BCS Patienten aufgeführt mit allen durchgeführten Untersuchungen. Die erste 7 T Untersuchung beinhaltet den Studieneinschluss mit klinischer Untersuchung und Serologie. Zusätzlich sind die 7 T MRT Bilder und bei vier Patienten die 3 T MRT Bilder aufgezeigt. Im Design sind die Untersuchungen mit ihrem Mittelwert (roter Punkt) in der Zeitleiste eingetragen.

## 3.2 Klinische Ergebnisse

### 3.2.1 Klinische Ergebnisse der BCS Patienten

Hemiparese und/oder Hemihypästhesie waren die häufigsten Symptome zum Zeitpunkt der Erstmanifestation ( $n = 7$ ) bei BCS Patienten (Tabelle 4). Acht von zehn BCS Patienten zeigten einen akuten, schlaganfallähnlichen (stroke-like) Beginn der Symptome innerhalb von Stunden (Tabelle 4). Im Vergleich dazu hatten alle zehn MS Patienten einen subakuten Symptombeginn von Tagen bis zur maximalen Ausprägung der Symptome. Keiner der BCS Patienten berichtete von neurologischen Symptomen vor dem Auftreten der symptomatischen BCS Läsion.

**Tabelle 4. Klinische Ergebnisse der BCS Patienten**

| ID | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht | Symptome bei Erstmanifestation                                     | Zeitlicher<br>Verlauf der<br>Symptome | Klinische Daten zur<br>Baseline  |      | Dauer des<br>Follow-ups<br>(Monate) |
|----|------------------|------------|--|---------------------------------------|----------------------------------|------|-------------------------------------|
|    |                  |            |  |                                       | Krankheits-<br>dauer<br>(Monate) | EDSS |                                     |
| 1  | 28               | weiblich   | Aphasie, Hemihypästhesie<br>(rechte Seite), Schwindel,<br>Fatigue  | stroke-like                           | 8                                | 2,5  | 34                                  |
| 2  | 27               | männlich   | Hemiparese (rechte Seite)  | stroke-like                           | 3                                | 2,5  | 33                                  |
| 3  | 32               | weiblich   | Sensomotorische Hemiparese<br>(rechte Seite)                       | stroke-like                           | 45                               | 2,0  | 38                                  |
| 4  | 44               | weiblich   | Parese des linken Arms   | stroke-like                           | 67                               | 4,0  | 33                                  |
| 5  | 45               | weiblich   | Enzephalopathie mit kognitiven<br>Defiziten und sozialer Isolation | subakut<br>progressiv                 | 53                               | 4,0  | 31                                  |
| 6  | 49               | weiblich   | Zentrale faziale Parese und<br>Hemiparese (linke Seite)            | stroke-like                           | 6                                | 4,0  | 31                                  |
| 7  | 33               | weiblich   | Hemiparese (linke Seite),<br>Dysarthrie                            | stroke-like                           | 10                               | 4,0  | 22                                  |
| 8  | 35               | weiblich   | Hemiparese (linke Seite)   | stroke-like                           | 5                                | 4,0  | 21                                  |
| 9  | 31               | weiblich   | Prosopagnosie, Schwindel,<br>Hemihypästhesie (rechte Seite)        | subakut<br>progressiv                 | 6                                | 2,5  | 21                                  |
| 10 | 28               | weiblich   | Hemiparese (linke Seite),<br>Dysarthrie, Fatigue                   | stroke-like                           | 3                                | 3,5  | 29                                  |

Alle BCS Patienten erhielten eine Methylprednisolon Stoßtherapie bei Erstmanifestation (Tabelle 5). Bei sieben von zehn BCS Patienten entwickelten sich die Beschwerden vollständig zurück. Zwei Patienten erhielten bei unter Stoßtherapie weiterbestehender bzw. progredienter Symptomatik eine Plasmapherese. Bei jeweils beiden Patienten zeigte sich im Verlauf nur eine inkomplette Wiederherstellung der Körperfunktionen. Cyclophosphamidzyklen und Immunglobuline wurde einem Patienten verabreicht, ohne klinischen Effekt.

Im Anschluss an die akute Therapie der Symptome wurde bei allen BCS Patienten eine Langzeittherapie angeschlossen. Zum einen immunmodulatorisch mit Glatirameracetat ( $n = 3$ ), Interferon beta-1a ( $n = 1$ ), Dimethylfumarat ( $n = 2$ ), Natalizumab ( $n = 3$ ), zum anderen auch immunsuppressiv mit Cyclophosphamid and anschließend Azathioprin ( $n = 1$ ) (Tabelle 5). Schübe innerhalb der Therapie sind in der Tabelle 5 verdeutlicht.

**Tabelle 5. Therapie und Krankheitsverlauf der BCS Patienten**

| ID | Beginn der Klinik | Akuttherapie  | Beginn der Langzeittherapie | Schubpräventionstherapie | Krankheitsverlauf bis zum Ende des Follow-ups         |
|----|-------------------|---|-----------------------------|--------------------------|---|
| 1  | 06/2013           | Methylprednisolon 1g für 4 Tage   | 01/2015                     | Dimethylfumarat          | Keine weiteren Schübe                                 |
| 2  | 12/2013           | Methylprednisolon 1g für 5 Tage und 5 Mal Plasmapherese                       | 03/2014                     | Dimethylfumarat          | Keine weiteren Schübe                                 |
| 3  | 06/2010           | Methylprednisolon 1g für 5 Tage   | 09/2015                     | Natalizumab              | 7 Schübe insgesamt, davon 2 Schübe unter der Therapie |
| 4  | 08/2008           | Methylprednisolon 1g für 5 Tage   | 10/2008                     | Glatirameracetat         | Keine weiteren Schübe                                 |
| 5  | 01/2010           | Methylprednisolon 1g für 5 Tage und i.v. Immunglobuline                       | 05/2010                     | Glatirameracetat         | Keine weiteren Schübe                                 |
| 6  | 05/2014           | Methylprednisolon 1g für 5 Tage   | 06/2014                     | Natalizumab              | 2 Schübe unter der Therapie                           |
| 7  | 04/2014           | Methylprednisolon 1g für 5 Tage, Plasmapherese und drei Cyclophosphamidzyklen | 03/2015                     | Azathioprin              | Keine weiteren Schübe                                 |

|    |         |                                 |         |                    |   |
|----|---------|---------------------------------|---------|--------------------|---|
| 8  | 03/2015 | Methylprednisolon 1g für 5 Tage | 04/2015 | Glatiramerazetat   | Keine weiteren Schübe                               |
| 9  | 03/2015 | Methylprednisolon 1g für 2 Tage | 07/2015 | Natalizumab        | 3 Schübe insgesamt, keine Schübe unter der Therapie |
| 10 | 05/2014 | Methylprednisolon 1g für 3 Tage | 09/2014 | Interferon beta-1a | Keine weiteren Schübe                               |

Im Verlauf der Studie zeigte die Mehrheit der BCS Patienten ( $n = 7$ ) einen monophasischen Verlauf ohne weitere Schübe (Tabelle 5). Drei BCS Patienten zeigten einen polyphasischen Verlauf und erlitten weitere Schübe (Tabelle 5). Zwischen diesen beiden Gruppen der BCS Patienten mit und ohne Schübe gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich Alter, Krankheitsdauer und Länge des Follow-ups (Tabelle 6).

**Tabelle 6. Vergleich der BCS Patienten bezüglich ihres Krankheitsverlaufs**

|   | Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló ohne weitere Schübe<br>( $n = 7$ ) | Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló und weiteren Schüben<br>( $n = 3$ ) |
|---|---|--|
| <b>Alter</b><br>(Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; Spannweite)           | 34,29 $\pm$ 7,57 Jahre; 27-45 Jahre   | 37,33 $\pm$ 10,12 Jahre; 31-49 Jahre<br>$p = 0.667$                            |
| <b>Geschlecht</b>   | 6 weiblich, 1 männlich  | 3 weiblich<br>$p = 0.833$  |
| <b>Krankheitsdauer</b><br>(Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; Spannweite) | 21,29 $\pm$ 26,87 Monate;<br>3–67 Monate                                      | 19,41 $\pm$ 22,94 Monate;<br>6,1-45,0 Monate<br>$p = 1.0$                      |
| <b>Follow-up</b><br>(Median; Spannweite)                                    | 30,0 Monate; 21,0 – 34,0 Monate   | 31,0 Monate; 21,67-38,86 Monate<br>$p = 1.0$                                   |

### 3.2.2 Klinische und paraklinische Ergebnisse der MS Patienten

Im Vergleich zu den BCS Patienten sind in Tabelle 7 die klinischen Ergebnisse der MS Patienten angegeben. Die häufigsten Symptome zum Zeitpunkt der Erstmanifestation sind visuelle Störungen im Rahmen z.B. einer Neuritis nervi optici ( $n = 5$ ) sowie Sensibilitätsstörungen wie Dysästhesien, Hypästhesien und Parästhesien ( $n = 8$ ). Dies entspricht den am häufigsten auftretenden Erstsymptomen bei MS mit Sensibilitätsstörungen, Fatigue sowie der Neuritis nervi optici.

Paraklinisch zeigten die Mehrheit oligoklonale Banden (OKB) vom Typ II ( $n = 8$ ) und ein Patient Typ III OKB. Neun von zehn MS Patienten wiesen eine Pleozytose auf, wobei ein Patient keine Zellen im Liquor zeigte.

**Tabelle 7. Klinische Ergebnisse der MS Patienten**

| ID     | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht | Symptome bei Erstmanifestation   | Klinische Daten zur Baseline     |      |
|--------|------------------|------------|--|----------------------------------|------|
|        |                  |            |  | Krankheits-<br>dauer<br>(Monate) | EDSS |
| RRMS 1 | 27               | männlich   | Neuritis nervi optici rechts, Lhermitte Phänomen   | 24                               | 0    |
| RRMS 2 | 43               | weiblich   | Neuritis nervi optici links  | 66                               | 1,5  |
| RRMS 3 | 26               | weiblich   | Sensibles Hemisyndrom links (ab Th5 abwärts)   | 34                               | 1,5  |
| RRMS 4 | 41               | weiblich   | Neuritis nervi optici  | 113                              | 2,0  |
| RRMS 5 | 25               | weiblich   | Dysästhesie am rechten äußeren Oberschenkel sowie Unterschenkel mit Kälteallodynie         | 22                               | 1,0  |
| RRMS 6 | 36               | weiblich   | partieller kompletter Visusverlust (Neuritis nervi optici)                                 | 27                               | 1,5  |
| RRMS 7 | 32               | weiblich   | sensibler Querschnitt  | 2                                | 2,0  |
| RRMS 8 | 23               | weiblich   | Kribbelparästhesien und Hypästhesie rechter Arm, fortschreitend auf Rumpf und rechtes Bein | 14                               | 2,0  |

|         |    |          |  |   |     |
|---------|----|----------|--|---|-----|
| RRMS 9  | 34 | weiblich | Parese und Kribbelparästhesien der rechten Hand  | 5 | 2,0 |
| RRMS 10 | 30 | weiblich | eingeschränktes Gesichtsfeld (Neuritis nervi optici), Dysästhesien der Unterlippe, Zunge sowie Wangeninnenseite links, Hypästhesie und neuropathische Schmerzen am linken Unterschenkel mit intermittierender Hypästhesie der Unterarme, Drehschwindel | 5 | 0   |

### 3.3 Biomarker der BCS Patienten

Acht von zehn BCS Patienten hatten oligoklonale Banden im Liquor und nicht im Serum (Tabelle 8). Dies deutet auf eine intrathekale IgG Synthese hin (Typ 2). Keiner der BCS Patienten hatte Antikörper gegen Aquaporin-4 (AQP4) oder MOG im Serum (Tabelle 7).

**Tabelle 8. Laborergebnisse der BCS Patienten**

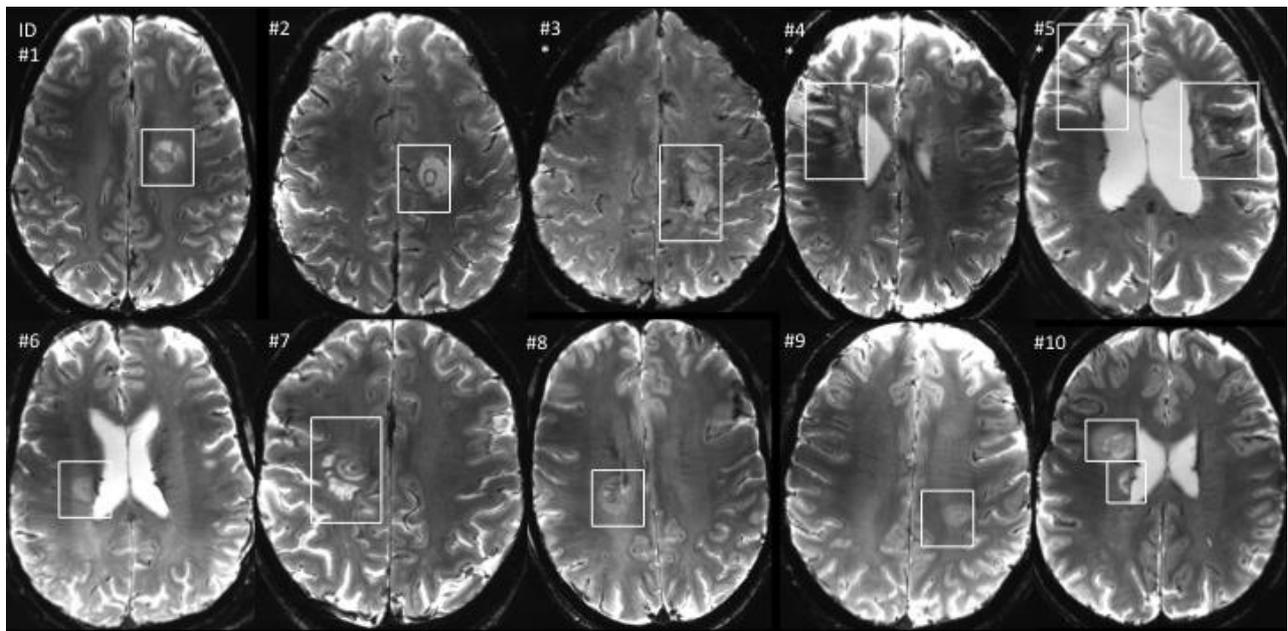
| ID | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht | Liquor                                 |                     | Serum    |         |
|----|------------------|------------|--|---------------------|----------|---------|
|    |                  |            | Weißer Blutkörperchen/ $\mu$ l (total) | Oligoklonale Banden | AQP4 IgG | MOG IgG |
| 1  | 28               | W          | 1                                      | Nein                | Nein     | Nein    |
| 2  | 27               | M          | 12                                     | Ja (Typ 2)          | Nein     | Nein    |
| 3  | 32               | W          | 8                                      | Ja (Typ 2)          | Nein     | Nein    |
| 4  | 44               | W          | 13                                     | Ja (Typ 2)          | Nein     | Nein    |
| 5  | 45               | W          | 4                                      | Ja (Typ 2)          | Nein     | Nein    |
| 6  | 49               | W          | 19                                     | Nein                | Nein     | Nein    |
| 7  | 33               | W          | 2                                      | Ja (Typ 2)          | Nein     | Nein    |
| 8  | 35               | W          | >10                                    | Ja (Typ 2)          | Nein     | Nein    |

|    |    |   |   |            |      |      |
|----|----|---|---|------------|------|------|
| 9  | 31 | W | 5 | Ja (Typ 2) | Nein | Nein |
| 10 | 28 | W | 6 | Ja (Typ 2) | Nein | Nein |

### 3.4 7T MRT Ergebnisse

#### 3.4.1 Läsionsmorphologie der Baló typischen Läsionen

Die 7T MRT Ergebnisse sind in der Tabelle 8 zusammengefasst und in der Abbildung 4 dargestellt. Die Läsionen von drei BCS Patienten sind zum Zeitpunkt der 7T MRT Aufnahme aufgrund von einer Biopsie an einem Patienten und Resektionen an zwei Patienten nicht vollständig darstellbar gewesen (Tabelle 8).



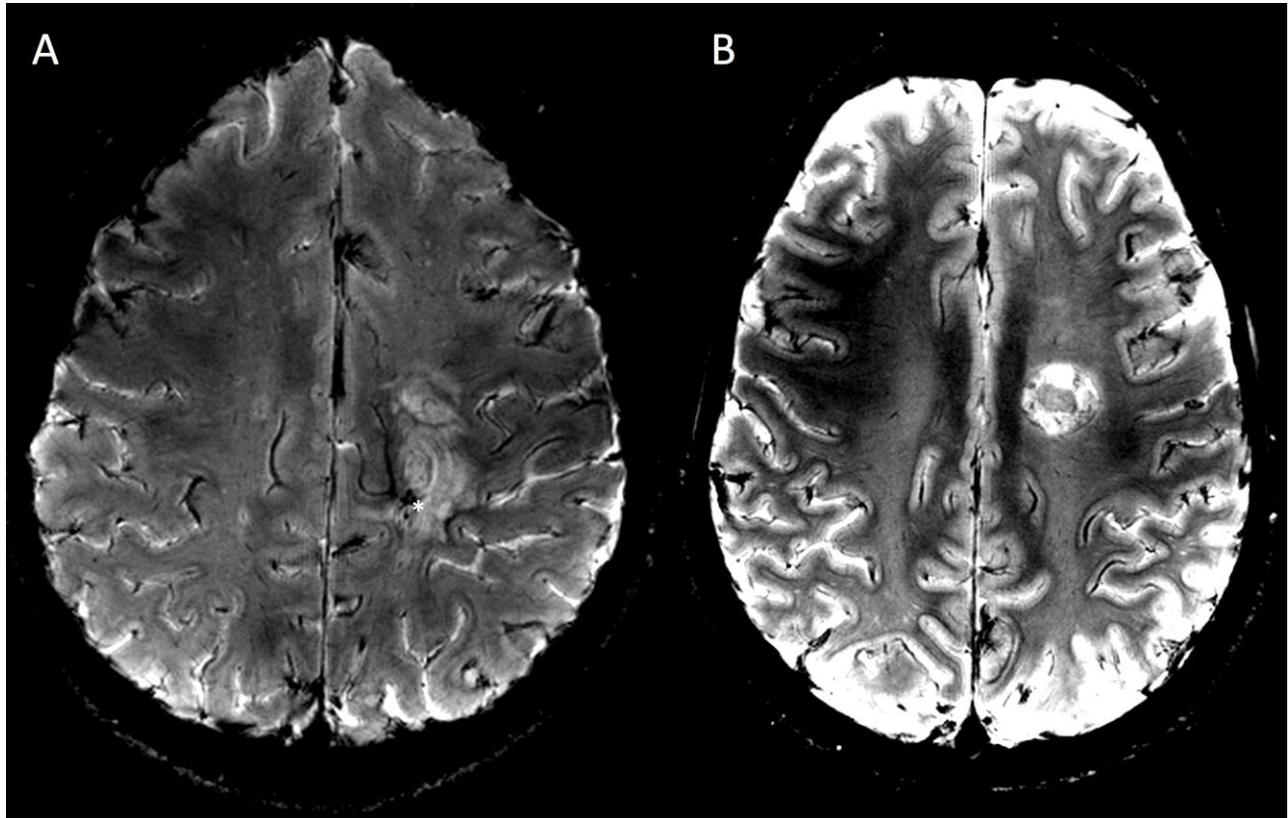
**Abbildung 4. 7T MRT Bilder aller Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló bei**

**Studieneinschluss** Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Baló's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900–12.<sup>140</sup>

Die 7T MRT Bilder in der T<sub>2</sub>\*w Gewichtung aller Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló sind dargestellt. Jede Baló typische Läsion ist eingerahmt. Die Patienten, die eine Biopsie oder Resektion erhielten, sind mit \* markiert.

Mit Ausnahme der zwei partiell resezierten Patienten zeigten alle Baló typischen Läsionen die charakteristische zwiebelschalenartige Formation in den 7T MRT Aufnahmen (Abbildung 2).

Die Dicke der einzelnen Ringe variierte unter den Patienten. So zeigten sich in vier Patienten eher dicke Ringe mit mehr als 0,5cm Breite, wohingegen vier Patienten eher schmale Ringe von weniger als 0,5cm Breite aufwiesen (Abbildung 5).



### **Abbildung 5. Läsionsmorphologie von zwei exemplarischen Baló typischen Läsionen**

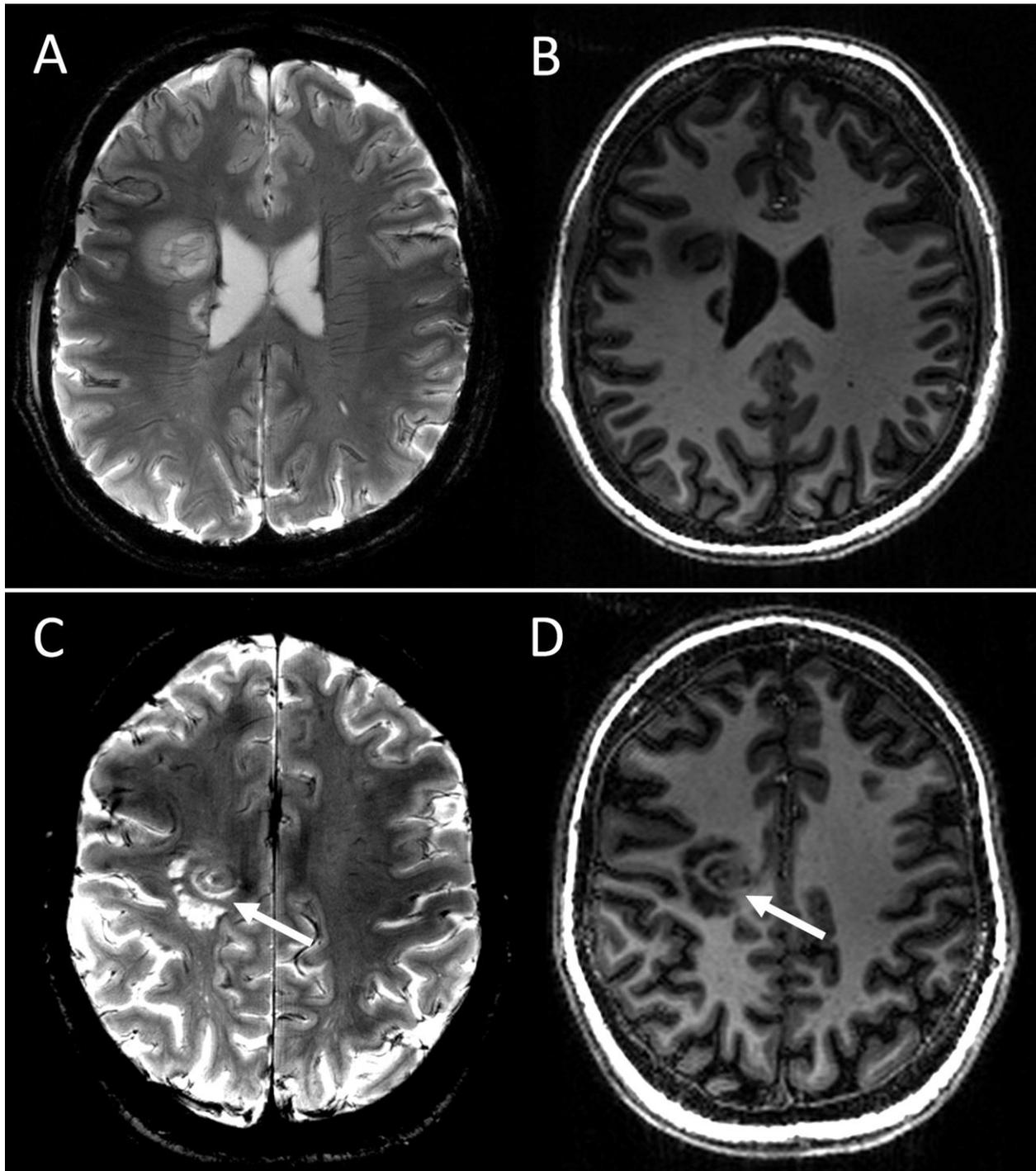
**unterschiedlicher Ringbreite** Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S,

Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Baló's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900–12.<sup>140</sup>

Während Läsion A eher schmale Ringe aufweist, zeigt Läsion B einen einzigen breiteren Außenring. Die Biopsieentnahme in Läsion A wurde mit Hilfe eines weißen Sternes angezeigt.

Außerdem konnten häufig T<sub>2</sub>\*w und SWI hypointense Bereiche zwischen zwei T<sub>2</sub>\*w und FLAIR hyperintensiven Arealen festgestellt werden ( $n = 8$ ). Diese T<sub>2</sub>\*w und FLAIR hyperintensiven Areale korrespondierten mit T<sub>1</sub>w hypointensen Arealen.

Interessanterweise fanden sich in zwei Schichten einer Baló typischen Läsion in der T<sub>2</sub>\*w und T<sub>1</sub>w Graustufenintensitäten entsprechend der normal erscheinenden weißen Substanz (Abbildung 6).

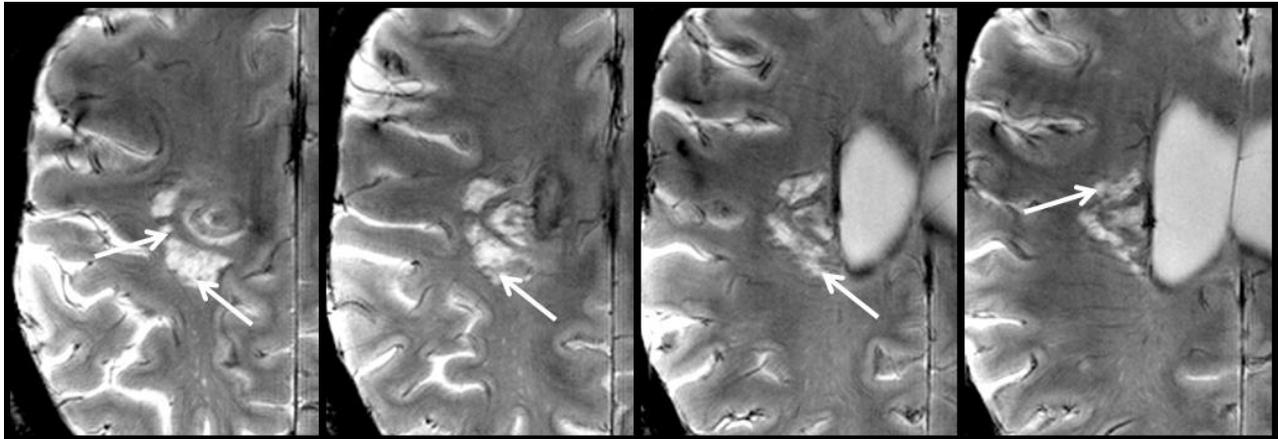


**Abbildung 6. Graustufenintensitäten innerhalb der Läsion von Baló typischen Läsionen**

Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Baló's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900–12.<sup>140</sup>

T<sub>2</sub>\*w (A, C) und T<sub>1</sub>w Aufnahmen (B, D) von zwei Patienten mit Baló typischen Läsionen sind dargestellt. Normalerweise sind Baló typische Läsionen durch alternierende Schichten von T<sub>2</sub>\* hyperintensiven und hypointensiven Arealen bestimmt. Hierbei entsprechen T<sub>2</sub>\*w hyperintense Areale den T<sub>1</sub>w hypointense Areale (A, B). In einem Patienten (C, D) erscheint das Hirngewebe zwischen den T<sub>2</sub>\*w hypointensen Ringen erhalten, da es in der T<sub>2</sub>\*w and T<sub>1</sub>w den Graustufenintensitäten von normal erscheinender weißer Substanz entspricht.

Des Weiteren waren in vier von zehn BCS Patienten inhomogene  $T_2^*$ w Signalverteilungen innerhalb der Läsion sichtbar. Diese deuten auf Mikroblutungen oder schmale ektatische Venen innerhalb der Läsion (Abbildung 7).



**Abbildung 7. Inhomogene  $T_2^*$ w Signalverteilung innerhalb einer exemplarischen Baló**

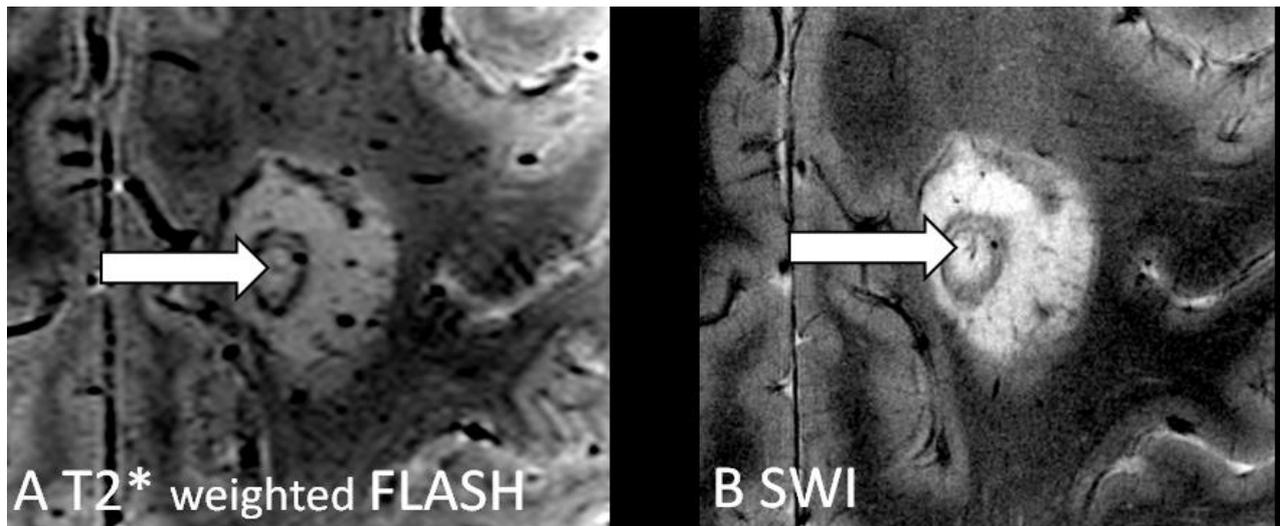
**typischen Läsion** Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Balo's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900–12.<sup>140</sup>

Eine exemplarische Baló typische Läsion in der  $T_2^*$ w 7T MRT Aufnahme mit  $T_2^*$  hypointensen Strukturen (Pfeile) innerhalb der Läsion. Diese inhomogene Signalverteilung kann auf Mikroblutungen oder schmale ektatische Venen hindeuten.

Alle Baló typischen Läsionen ( $n = 10$ ) lagen periventrikulär mit räumlichem Kontakt zu den Seitenventrikeln mit Erhalt der kortikalen Bereiche und der U-Faser.

### 3.4.2 Zentrale Vene in den Baló typischen Läsionen

In sieben Baló typischen Läsionen konnte eine Vene im Zentrum der Läsion dargestellt werden (Abbildung 8). In einer Baló typischen Läsion war diese nicht darstellbar. Bei zwei BCS Patienten konnte die zentrale Vene aufgrund der Resektion nicht untersucht werden.



**Abbildung 8. Zentrale Vene innerhalb der Baló typischen Läsion** Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Balo's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900–12..<sup>140</sup>

Im Zentrum des inneren Rings ist deutlich eine Vene in der 7T MRT Aufnahme sichtbar, T<sub>2</sub>\*w (A) und SWI (B).

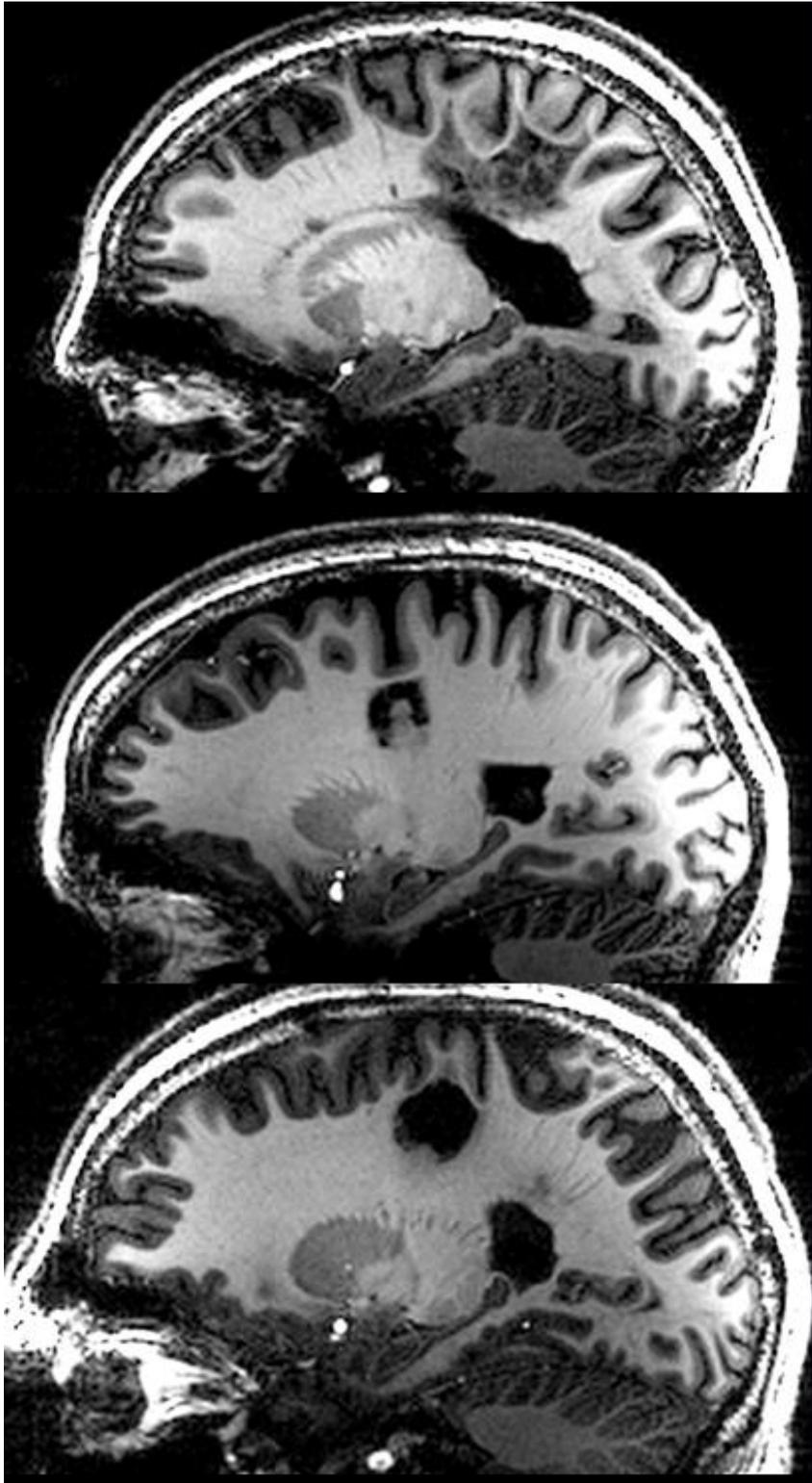
### 3.4.3 Läsionsmorphologie und die Verteilung der Nicht-Baló typischen Läsionen in BCS Patienten

In zwei BCS Patienten war die Baló typische Läsion die einzig sichtbare Läsion in der 7T MRT Aufnahme. Die anderen acht BCS Patienten wiesen insgesamt 97 zusätzliche Hirnläsionen auf (Tabelle 9). Von diesen hatten drei Patienten eine MS typische Läsionsverteilung sowie Dawson-Finger, die ebenfalls typisch für Multiple Sklerose sind (Patienten ID 1, 3, 8.). Nur ein BCS Patient erfüllte mindestens 3 der 4 Barkhof Kriterien<sup>132</sup> ( $\geq 9$  T<sub>2</sub>\*-Läsionen,  $\geq 3$  periventrikuläre Läsionen,  $\geq 1$  juxtakortikale Läsionen). Keiner der BCS Patienten zeigte kortikale Läsionen und eine Beteiligung der U-Faser (Abbildung 9).

**Tabelle 9. Läsionsmorphologie und –verteilung von zusätzlichen Hirnläsionen in Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló**

| ID            | Anzahl der zusätzlichen Hirnläsionen | Zentrale Vene in der BCS Läsion | Zentrale Vene innerhalb der zusätzlichen Hirnläsionen | Dawson-Finger | Barkhof Kriterien gemäß 7T MRT | U-Faser Beteiligung | Kortikale Läsionen | MRT deutet auf MS |
|---------------|--------------------------------------|---------------------------------|---|---------------|--------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| BCS Patienten |                                      |                                 |   |               |                                |                     |                    |                   |
| 1             | 3                                    | Ja                              | 1 (33%)   | Ja            | Nein                           | Nein                | Nein               | Ja                |
| 2             | 4                                    | Ja                              | 2 (50%)   | Nein          | Nein                           | Nein                | Nein               | Nein              |
| 3             | 11                                   | Nein                            | 9 (82%)   | Ja            | Ja                             | Nein                | Nein               | Ja                |
| 4             | 0                                    | Nicht verfügbar                 | Nicht verfügbar                                       | Nein          | Nein                           | Nein                | Nein               | Nein              |
| 5             | 4                                    | Nicht verfügbar                 | 2 (50%)   | Nein          | Nein                           | Nein                | Nein               | Nein              |
| 6             | 62                                   | Ja                              | 14 (24%)  | Nein          | Nein                           | Nein                | Nein               | Nein              |
| 7             | 0                                    | Ja                              | Nicht verfügbar                                       | Nein          | Nein                           | Nein                | Nein               | Nein              |
| 8             | 3                                    | Ja                              | 1 (33%)   | Ja            | Nein                           | Nein                | Nein               | Ja                |
| 9             | 8                                    | Ja                              | 4 (50%)   | Nein          | Nein                           | Nein                | Nein               | Nein              |
| 10            | 2                                    | Ja                              | 2 (100%)  | Nein          | Nein                           | Nein                | Nein               | Nein              |

Nicht verfügbar: bedeutet, dass diese Angabe nicht möglich war aufgrund einer Biopsie/Resektion



**Abbildung 9. Abwesenheit der Beteiligung der U-Faser in Konzentrischer Sklerose Baló**

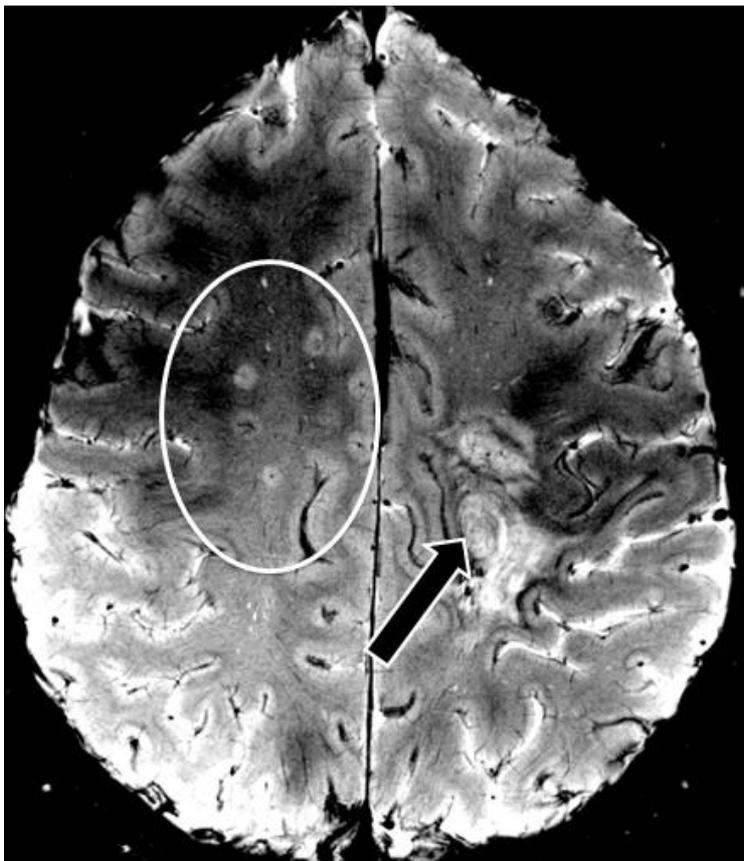
Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Baló's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900–12..<sup>140</sup>

Exemplarisch sind die 7T MRT Aufnahmen in T<sub>1w</sub> MPRAGE Gewichtung von drei verschiedenen Patienten mit Baló typischen Läsionen dargestellt. Zu sehen sind die von der Läsion ausgesparten subkortikalen Areale zwischen der kortikalen grauen Substanz und der Baló typischen Läsion (U-Faser).

### 3.4.4 Zentrale Vene in den zusätzlichen Läsionen

Insgesamt enthielten 36 von 97 (37%) der zusätzlichen Hirnläsionen der BCS Patienten eine zentrale Vene in der T<sub>2</sub>\*w Aufnahme (Abbildung 10). Der Median des Anteils von zentralen Venen in den zusätzlichen Hirnläsionen betrug pro Patient 42% (Spannbreite 0-100%). Im Detail hatten fünf BCS Patienten mindestens einen Anteil von 40% von Läsionen mit zentraler Vene (Patienten ID 2, 3, 5, 9, 10). In zwei anderen BCS Patienten (Patienten ID 1, 8) wurde in einer der drei zusätzlichen Hirnläsionen eine zentrale Vene sichtbar. Die zusätzlichen Hirnläsionen des BCS Patienten ID 6 hatten lediglich zu 24,2% eine zentrale Vene. Die Patienten ID 4 und 7 hatten keine weiteren Hirnläsionen. In Patient ID 5 konnte eine Vene im Zentrum von zwei der vier Läsionen dargestellt werden, jedoch folgten die Läsionen nicht dem Verlauf der Vene.

Zusammenfassend wurden in sechs BCS Patienten eine für MS Läsionen typische zentrale Vene in den zusätzlichen Hirnläsionen festgestellt.



**Abbildung 10. MS typische Läsionen in Konzentrischer Sklerose Baló** Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Baló's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900–12..<sup>140</sup>

In dieser T<sub>2</sub>\*w Aufnahme sind drei MS typische zusätzliche Hirnläsionen (Kreis) mit einer zentralen Vene in der rechten Hemisphäre dargestellt. Dem gegenüber steht eine Baló typische Läsion (Pfeil) in der linken Hemisphäre.

### 3.4.5 7T MRT Ergebnisse der MS Patienten

Im Vergleich zu den Ergebnissen bei BCS Patienten wurden die 7T MRT Bilder von Patienten mit RRMS ebenso bezüglich der Morphologie und Verteilung analysiert (Tabelle 10). Hierbei konnte eine zentrale Vene in 156 von 204 (77%) Läsionen entdeckt werden. Dementsprechend beträgt der Median  $4,0 \pm 24,1$  Läsionen mit zentraler Vene pro Patient (Spannbreite 1-77). Neun von zehn Patienten mit RRMS hatten mindestens 40% Läsionen mit zentraler Vene. Zusätzlich hatten zwei RRMS Patienten kortikale Läsionen der grauen Substanz (6 von 204 Läsionen, 3%).

**Tabelle 10. Läsionsmorphologie und –verteilung von zusätzlichen Hirnläsionen in Patienten mit Multipler Sklerose**

| ID                  | Anzahl der zusätzlichen Hirnläsionen | Zentrale Vene innerhalb der zusätzlichen Hirnläsionen | Dawson-Finger | Barkhof Kriterien gemäß 7T MRT | U-Faser Beteiligung | Kortikale Läsionen |
|---------------------|--------------------------------------|---|---------------|--------------------------------|---------------------|--------------------|
| RRMS Kontrollgruppe |                                      |   |               |                                |                     |                    |
| RRMS 1              | 1                                    | 1   | Nein          | Nein                           | Nein                | Nein               |
| RRMS 2              | 2                                    | 2   | Ja            | Nein                           | Nein                | Nein               |
| RRMS 3              | 17                                   | 11  | Ja            | Ja                             | Ja                  | Nein               |
| RRMS 4              | 36                                   | 22  | Ja            | Ja                             | Ja                  | Nein               |
| RRMS 5              | 4                                    | 4   | Nein          | Nein                           | Nein                | 1                  |
| RRMS 6              | 40                                   | 33  | Ja            | Ja                             | Ja                  | 5                  |
| RRMS 7              | 5                                    | 2   | Ja            | Nein                           | Nein                | Nein               |
| RRMS 8              | 1                                    | 1   | Ja            | Nein                           | Nein                | Nein               |
| RRMS 9              | 5                                    | 4   | Ja            | Nein                           | Nein                | Nein               |
| RRMS 10             | 93                                   | 77  | Ja            | Ja                             | Ja                  | Nein               |

RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose

### 3.5 3T MRT Ergebnisse

Neun BCS Patienten erhielten zum Studienbeginn am Tag der 7T MRT Untersuchung oder innerhalb von sechs Wochen vor oder nach dem 7T MRT eine 3T MRT Untersuchung.

Das Follow-up mit einer 3T MRT Untersuchung wurde in vier BCS Patienten durchgeführt. Davon erhielten Patient ID 2, 4 und 5 nach 12 Monaten und Patient ID 1 nach 18 Monaten diese Untersuchung (Tabelle 11). Diese vier Patienten zeigten keine neuen Läsionen im Follow-up MRT.

Wir untersuchten hierbei, ob die BCS Patienten die MS Kriterien<sup>133</sup> erfüllten. Vier von zehn BCS Patienten erfüllten die MS Kriterien bezüglich zeitlicher und räumlicher Dissemination zum Studienbeginn. Zwei dieser vier BCS Patienten hatten im weiteren Verlauf weitere Schübe. Da keine Progression der Läsionslast und auch keine Schübe in weiteren BCS Patienten auftraten, konvertierte keiner der drei MS negativen BCS Patienten zu einer positiven MS Diagnose während des Follow-ups.

**Tabelle 11. 3T MRT Ergebnisse – zeitliche und räumliche Dissemination in Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló**

| ID | Studienbeginn           |                         |                            |             |                  | Follow-up        |
|----|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------|------------------|------------------|
|    | Räumliche Dissemination | Zeitliche Dissemination | Kontrastmittelanreicherung | MS Diagnose | Neue Läsionen    | MS Diagnose      |
| 1  | Ja                      | Ja                      | Asymptomatisch             | Ja          | Nein             | Ja               |
| 2  | Ja                      | Nein                    | Nein                       | Nein        | Nein             | Nein             |
| 3  | Ja                      | Ja                      | Ja                         | Ja          | Nicht untersucht | Nicht bestimmbar |
| 4  | Ja                      | Nein                    | Nein                       | Nein        | Nein             | Nein             |
| 5  | Ja                      | Nein                    | symptomatisch              | Nein        | Nein             | Nein             |
| 6  | Ja                      | Ja                      | Asymptomatisch             | Ja          | Nicht untersucht | Nicht untersucht |
| 7  | Nein                    | Nein                    | Nein                       | Nein        | Nicht untersucht | Nicht untersucht |

|     |    |      |                  |      |                  |                  |
|-----|----|------|------------------|------|------------------|------------------|
| 8   | Ja | Nein | Nein             | Nein | Nicht untersucht | Nicht untersucht |
| 9   | Ja | Nein | Nicht untersucht | Ja   | Nicht untersucht | Nicht untersucht |
| 10* | Ja | Nein | Symptomatisch    | Nein | Nicht untersucht | Nicht untersucht |

symptomatisch: Kontrastmittelanreicherung korreliert mit der klinischen Präsentation; asymptomatisch:

Kontrastmittelanreicherung korreliert nicht mit der klinischen Präsentation; \*Daten von Patient ID 10 wurden der 7T MRT Untersuchung entnommen

### 3.6 Histopathologische Ergebnisse von Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló

Drei BCS Patienten erhielten vor Einschluss in die Studie eine Hirnbiopsie oder Läsions-Resektion mit histopathologischer Analyse, die an unterschiedlichen neuropathologischen Instituten vorgenommen wurde (Tabelle 12). Die Proben aller drei BCS Patienten wurden als demyelinisierender Prozess charakterisiert. Darüber hinaus wurden am häufigsten eine hauptsächlich T-Zell-lymphozytäre perivaskuläre Infiltration ( $n = 2$ ), aktivierte Mikroglia ( $n = 2$ ), eine Astroglie mit hypertrophen Astrozyten ( $n = 2$ ) sowie eine Reduktion der Axone ( $n = 2$ ) festgestellt. Während in einem Patienten die Oligodendrozyten vergrößerte Zellkerne besaßen, waren die Oligodendrozyten eines anderen Patienten relativ gut erhalten. Die Axone eines Patienten waren überwiegend erhalten. In einem Patienten fanden sich in den Astrozyten fragmentierte Zellkerne, die sogenannten Creutzfeldt-Peters Zellen.

**Tabelle 12. Histopathologische Ergebnisse der Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló**

| ID | Demyelinisierung                            | Nervenzellen  | Zellinfiltration   |
|----|---|---|--|
| 3  | Scharf begrenzte, inaktive Demyelinisierung | <ul style="list-style-type: none"> <li>Astroglie</li> <li>Hypertrophe Astrozyten</li> <li>Aktivierte Mikroglia</li> <li>Oligodendrozyten mit hypertrophen Zellkernen in den Randgebieten</li> <li>Reduzierte Axone</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>T-Zell dominierte, diffuse Infiltration</li> <li>Viele Makrophagen</li> </ul> |
| 4  | Begrenzte Demyelinisierung                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Astrozytopathie mit zwei oder mehr Zellkernen</li> <li>Astrozytopathie in der Umgebung der Läsion</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>T-Zellen perivaskulär</li> </ul>  |

- |   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| 5 | Demyelinisierung<br>innerhalb der<br>Läsion | <ul style="list-style-type: none"><li>• Axone relativ gut erhalten, gelegentlich hypertroph</li><li>• Astrogliose</li><li>• Hypertrophe Astrozyten</li><li>• Creutzfeldt-Peters Zellen</li><li>• Aktivierte Mikroglia</li><li>• Relativ gut erhaltene Oligodendrozyten innerhalb der Läsion</li><li>• Reduzierte Axone</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Lymphozyten</li><li>• Plasmazellen</li><li>• Schaumzellen</li></ul> |
|---|---|--|---|
-

# Diskussion

## 4.1 Diskussion der Ergebnisse

In dieser prospektiven 7T Ultrahochfeld MRT Studie haben wir die Läsionscharakteristik von zehn BCS Patienten im Vergleich zu zehn RRMS Patienten untersucht.

### 4.1.1 Charakteristik der Baló typischen Läsion

In der Mehrheit der Baló typischen Läsionen konnte eine zentrale Vene - charakteristisch für MS Läsionen - innerhalb der Läsion nachgewiesen werden. Eine periventrikuläre Lokalisation der Läsionen konnte in beiden Erkrankungen festgestellt werden. Im Vergleich zu den MS Patienten waren die kortikale graue Substanz sowie auch die U-Faser in BCS Patienten nicht betroffen. Einige Baló typischen Läsionen zeigten ein charakteristisches Zeichen für periphere ektatische Venen.

Vorangegangene Studien gehen bei MS und BCS von einer Entzündung aus, die ihren Ursprung in einer zentralen Vene hat und in die umliegende weiße Substanz expandiert.<sup>36,37</sup> Dies würde unseren Ergebnissen der zentralen Vene in Baló typischen sowie auch MS typischen Läsionen entsprechen. Im Vergleich zu MS scheinen bei BCS alternierende Muster von Demyelinisierung und Konservierung des Gewebes periodisch fortzuschreiten, um die charakteristische große mehrschichtige Läsion zu entwickeln.<sup>20,33,38-41</sup>

Der pathophysiologische Prozess dieses zwiebelschalenartigen Läsionsmusters ist bisher noch nicht ausreichend verstanden. Ursächlich hierfür werden neben veränderten Gradienten proinflammatorischer und antiinflammatorischer Wirkstoffe sowie oxidativer Stress, der zu einer hypoxieartigen Gewebeschädigung führt, auch eine Kombination aus schützenden und schädigenden Faktoren angenommen.<sup>6,11,12,40</sup>

Kürzlich durchgeführte Computersimulationen eines chemotaktischen Zellmodells waren in der Lage, die Läsionsmorphologie des Baló-Typs zu reproduzieren.<sup>39,141,142</sup> In diesen Simulationen kam es zu der Entwicklung einer Zwiebelform vom Baló-Typ oder einer MS-ähnlichen homogenen Läsion, indem ein nicht spezifizierter Chemoattraktant in das Modell aufgenommen wurde.<sup>39,141,142</sup>

Dies war nur von einem strukturellen Parameter abhängig und nicht von anderen wesentlichen Änderungen des Modells<sup>39,141</sup>, welche nun die unterschiedlichen Formationen der Ringdicke der BCS Läsionen oder der Homogenität von MS Läsionen Läsion in unserer Studie erklären könnten. Mit anderen Worten beschreibt dieses Computermodell eine Situation, in der identische Pathomechanismen durch die Varianz eines noch unbekanntes strukturellen Faktors zu zwei verschiedenen morphologischen Phänotypen führen.

Das pathologische Korrelat dieser Strukturparameter wird diskutiert. Eine Vermutung wäre, dass die Astrozytopathie in BCS, einschließlich des Verlustes von Aquaporin 4 (AQP-4) und Connexin 43 (Cx43), die Oligodendrozytopathie und Demyelinisierung verursachen, die von entscheidender Bedeutung sein können.<sup>6,11,12,143</sup> So konnte im Vergleich zwischen BCS Läsionen und ischämischen Läsionen der selektive Verlust von Cx43 und AQP-4 in perivaskulären Prozessen nur in BCS Patienten gefunden werden, jedoch ohne das Vorhandensein von Antikörpern gegen Cx43 oder AQP-4.<sup>48,144</sup>

In dieser Studie wurden in vier von zehn Baló typischen Läsionen inhomogene T<sub>2</sub>\*w Signalintensitäten in der Läsion gefunden, die auf Mikroblutungen oder ektatische Venen hinweisen. Ähnliche Ergebnisse wurden zuvor von einer 7T MRT Fallstudie veröffentlicht.<sup>44</sup>

Die Sichtbarkeit von venösen Strukturen in T<sub>2</sub>\*w 7T MRT Bildern ist abhängig von dem Grad der Desoxygenierung des venösen Blutes, da nur Desoxyhämoglobin einen Signalverlust in den Suszeptibilitäts-gewichteten Bildern bewirkt.<sup>126</sup>

In Übereinstimmung mit früheren MR-Spektroskopie- und diffusionsgewichteten MRT-Studien<sup>30,33</sup> spiegeln diese Ergebnisse der Bildgebung möglicherweise Abnormalitäten im Sauerstoffbedarf oder -verbrauch wider und stimmen mit der Hypothese hypoxieinduzierter Gewebsprozesse während der Läsionsbildung vom Baló-Typ überein.

#### 4.1.2 BCS und andere atypischen demyelinisierende Syndrome

Zusätzlich wurden mögliche Überschneidungen von BCS mit anderen atypischen inflammatorischen demyelinisierenden Syndromen wie Tumefaktive Demyelinisierung sowie mit Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD) und MOG-IgG assoziierten Hirnläsionen in der Literatur diskutiert.<sup>4,51,145,146</sup> In unserer Studie konnte ein histopathologisches Merkmal der tumefaktiven Demyelinisierung, Creutzfeldt-Peters cells, in einer Biopsie festgestellt werden.<sup>51,145</sup> AQP4-IgG und MOG-IgG waren in allen BCS Patienten negativ.

#### 4.1.3 BCS Patienten mit MS typischen Charakteristika

Wie bei Multipler Sklerose, hatten BCS Patienten häufig positive oligoklonale Banden ( $n = 8$ ), Dawson-Finger ( $n = 3$ ) und eine zentrale Vene in 36 von 97 zusätzlichen Hirnläsionen. Während typische MS Läsionen auch in vorangegangenen Studien gefunden wurden,<sup>8,21,38,50</sup> wurde von oligoklonalen Banden nur gelegentlich in BCS Patienten berichtet.<sup>21,33,37,147</sup>

Wallner-Blazek et al. nehmen an, dass eine Koexistenz von MS typischen Läsionen in Patienten mit atypischen demyelinisierenden Läsionen, inklusive Baló typischen Läsionen, ein Indikator für weitere Krankheitsaktivität ist.<sup>50</sup> In dieser Studie hatten alle drei Patienten mit weiteren Schüben auch zusätzliche Hirnläsionen mit einer zentralen Vene und zwei von diesen hatten positive oligoklonale Banden. Jedoch fanden wir ähnliche Ergebnisse auch in der Gruppe ohne weitere Schübe in der Beobachtungszeit. Alle drei BCS Patienten mit weiteren Schüben erfüllten aber die MS Kriterien, so dass eine MS Diagnose ein möglicher Indikator für weitere Krankheitsaktivität sein kann.

Ein längeres Follow-up ist nötig, um eine prognostische Relevanz der zentralen Vene, der Dawson-Finger und von oligoklonalen Banden in BCS zu bestimmen.

#### 4.1.4 Unterschiede zwischen BCS Patienten und MS Patienten

Im Unterschied zu MS zeigte die Mehrheit der BCS Patienten dieser Studie einen schlaganfallartigen Beginn mit relativ schweren Symptomen wie Hemiparese und Hemihypästhesie.

Unsere Ergebnisse stimmen diesbezüglich mit vorangegangenen Fallstudien und Fallserien überein, in denen 15 von 20 BCS Patienten einen akuten Symptombeginn hatten (Tabelle 13).<sup>8,19,21,33,37</sup> Die anderen fünf von 20 BCS Patienten hatten einen subakuten Beginn, wie es für MS typisch ist.<sup>19</sup>

Des Weiteren fiel ein signifikanter Unterschied im EDSS zwischen BCS und MS Patienten auf. Aufgrund der geringen Fallzahl, kann jedoch hierbei ein Bias bestehen. Die BCS Patienten wiesen dabei einen deutlich höheren medianen EDSS von 3,75 (SD 2,0-4,0) auf im Vergleich zu der RRMS Kontrollgruppe. Dies ist möglicherweise der Größe der Läsion sowie auch der einhergehenden Akuität und Schwere der Symptome bei BCS zuzuschreiben. Wohingegen MS Patienten häufig zunächst Erstsymptome zeigen bevor ein Progress zu verzeichnen ist, können BCS Patienten schlagartig stark betroffen sein.

Im MRT konnten bei MS Patienten signifikant häufiger eine zentrale Vene in den Läsionen gezeigt werden als in BCS Patienten. Außerdem waren bildmorphologisch die kortikale graue Substanz sowie auch die U-Faser in BCS im Vergleich zu den MS Patienten nicht betroffen.

**Tabelle 13. Vorhergehende Fallstudien bezüglich der zeitlichen Komponente der Erstmanifestation**

|   | Akuter Beginn   | Subakuter Beginn  |
|---|---|---|
| Karaarslan E, Altintas A, Senol U, et al., 2001   | 5 Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló und einem akuten Beginn              |   |
| Mowry EM, Woo JH, Ances BM., 2007                 | 1 Patient mit Konzentrischer Sklerose Baló und einem schlaganfallähnlichen Beginn |   |
| Wang C, Zhang K-N, Wu X-M, et al., 2008           | 6 Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló und einem akuten Beginn              | 1 Patient mit Konzentrischer Sklerose Baló und einer progressiven Manifestation über eine Woche |
| Purohit B, Ganewatte E, Schreiner B, et al., 2015 | 1 Patient mit Konzentrischer Sklerose Baló und einem akuten Beginn                |   |
| Chen F, Liu T, Li J, et al., 2015                 | 2 Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló und einem akuten Beginn              | 4 Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló und einem subakuten Beginn                         |
|   | 15/20 Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló                                  | 5/20 Patienten mit Konzentrischer Sklerose Baló   |

### 4.1.5 Histopathologie BCS Patienten

Obwohl die histopathologischen Ergebnisse dieser Studie einen chronisch entzündlichen Demyelinisierungsprozess zeigten, konnten sie nicht in die MS-Muster von Popescu und Lucchinetti et al.<sup>20</sup> eingestuft werden.

## 4.2 Diskussion der Pathogenese BCS

Die Chronologie der Entstehung der für BCS typischen Ringformation ist noch nicht gänzlich verstanden und wird unterschiedlich diskutiert.

Zum einen gibt es das Modell der ischämischen Vorkonditionierung von Stadelmann et al. und zum anderen das chemotaktische Zellmodell, welches auf dem Prinzip eines Diffusionsgradienten aufbaut. Hierbei geht es vor allem um die Frage, ob eine simultane Entstehung der Ringe stattfindet oder aber fortschreitende Entwicklung und Wachstum die Formation bedingen.

So wurde in zwei Studien ein simultaner Entstehungsmechanismus postuliert.<sup>25,148</sup> In einer seriellen MRT-Studie von Sekijama et al. konnte eine Läsion beobachtet werden, die von Ödem umgeben war und anschließend konzentrische Ringe entwickelte.<sup>25,149</sup> Auch konnte von Kastrup et al. eine synchrone Kontrastmittelanreicherung festgestellt werden, was ebenso für eine synchrone Entstehung der konzentrischen Ringe spricht.<sup>150</sup>

Im Gegensatz dazu konnte von Singh et al. lediglich eine Kontrastmittelanreicherung in den äußeren Ringen festgestellt werden.<sup>150,151</sup> Des Weiteren konnte von Chen et al. anhand von fünf BCS Patienten eine schrittweise und zentrifugale Entwicklung bei einem Follow-up bis zu drei Jahren anhand von diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI) und MRS gezeigt werden.<sup>19,149</sup>

Dies geht einher mit histopathologischen Ergebnissen, die zeigen konnten, dass das Zentrum der Läsion um eine zentrale Vene herum die älteste Region ist und die demyelinisierten Ringe zunehmend jünger sind je weiter sie in der Peripherie liegen.<sup>20,36,40,46</sup>

Dies wird unterstützt durch DWI-Untersuchungen, welche wahrscheinlich die Präsenz eingeschränkter Diffusion mit hoher Signalintensität bei aktiver Demyelinisierung anzeigen und wiederum bei diffusionsfördernden Arealen eine geringe Signalintensität dargestellt wird.<sup>34,152</sup>

Es wird angenommen, dass eine eingeschränkte Diffusion ein zytotoxisches Ödem anzeigt, welches von Ischämie begleitet wird, und deshalb traditionell mit einem akuten ischämischen Schlaganfall assoziiert wird.<sup>34</sup>

Bei BCS wurde bei sequentiellen DWI-Aufnahmen zunächst um das Zentrum eine eingeschränkte Diffusion deutlich, die sich dann weiter ausbreitet.<sup>34,152</sup>

Es zeigen sich dann zusammenfassend bei BCS alternierende Ringe hoher und niedriger Signalintensität bei DWI Aufnahmen.<sup>152</sup>

Aufgrund der Restriktion der Diffusion, welche durch DWI Ergebnisse gezeigt werden konnte, wird die Hypothese unterstützt, dass der Pathogenese ein Hypoxie-induzierter Prozess zugrunde liegt.<sup>34</sup>

Ob sich dabei aber die beiden Hypothesen der ischämischen Vorkonditionierung und des chemotaktischen Zellmodells widersprechen oder aber beide eine Rolle in der Pathogenese von BCS spielen, bleibt derzeit noch unklar.

### 4.3 Vergleich zwischen BCS und MS

Zwischen BCS und MS können generell Gemeinsamkeiten sowie auch Unterschiede festgestellt werden, die in diesem Kapitel, anhand der in der Einleitung genannten Charakteristika und der Ergebnisse der durchgeführten Studie, diskutiert werden. Da erneut alle Angaben verglichen werden sollen, kann es zu Wiederholungen aus den vorangegangenen Kapiteln der Diskussion kommen. Die Referenzen sind aus den vorangegangenen Kapiteln zu entnehmen.

#### 4.3.1 Vergleich BCS und MS bezüglich Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Beide Erkrankungen sind idiopathische inflammatorische, demyelinisierende Erkrankungen. MS ist hierbei die häufigste und dies mit einem deutlich erhöhten Auftreten in den nördlichen Breitengraden, wohingegen BCS eher selten bei Kaukasiern auftritt und dafür stärker verbreitet ist in Asien.

Sowohl BCS als auch MS sind häufiger bei Frauen. Bezüglich des Alters haben BCS und MS ein breites Erkrankungsalter, wobei BCS gemäß des mittleren Erkrankungsalters von 34 Jahren<sup>6</sup> eher Erwachsene betrifft und MS seinen Erkrankungsgipfel im jüngeren Erwachsenenalter hat.

Bezüglich der Ätiologie werden bei BCS eine genetisch bedingte Anfälligkeit sowie auch Umweltfaktoren aufgrund der erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit in Asien diskutiert. BCS ist diesbezüglich deutlich weniger erforscht als MS, da diese eine deutlich höhere Prävalenz hat.

Der MS werden ätiologisch ebenso genetische Polymorphismen und Umweltrisikofaktoren ätiologisch zugeschrieben. Hierbei ist insbesondere die Vitamin D Konzentration im Blut, bedingt wahrscheinlich durch eine verringerte Sonnenlichtexposition in den nördlichen Breitengraden, zu nennen. Aber auch Tabakexposition, Übergewicht und das Mikrobiom werden in Zusammenhang mit der Entstehung von MS gebracht.

Sowohl bei BCS als auch bei MS werden Viren als Ursache diskutiert. So fanden sich Assoziationen mit MS und EBV. In BCS konnten nur einzelne Fälle von Vireninfektionen im Rahmen von Fallstudien verifiziert werden, sodass bis jetzt noch keine eindeutige Korrelation mit einem spezifischen Virus festzustellen ist.

#### 4.3.2 Vergleich BCS und MS bezüglich der Klinik

Die Klinik von MS und BCS unterscheidet sich mit ihren jeweils typischen Charakteristika deutlich voneinander. Während die Symptome von BCS häufig apoplektiform und akut auftreten, entwickeln sich die Beschwerden bei MS eher subakut. Auch ist BCS eher monophasisch und MS eher polyphasisch.

BCS verursacht meist gravierende Symptome, die einer intrazerebralen Raumforderung gleichen und dann in der Vergangenheit innerhalb von Wochen und Monaten nach Erkrankungsbeginn zum Tode geführt haben. MS hingegen charakterisiert sich durch fokale Symptome, die auch BCS beinhalten kann, jedoch treten bei MS typischerweise Erstsymptome wie die Neuritis nervi optici auf. In der progressiven Form von MS kommt es dann mit zunehmendem Grad der Behinderung zu einer Verringerung der Gehstrecke.

Für MS ist das Uhthoff-Phänomen typisch, welches bei BCS nicht beschrieben ist.

Für MS gibt es vier Verlaufsformen inklusive der schubförmigen, den zwei progredienten Formen sowie der fulminanten MS. BCS wäre wahrscheinlich mit der typischen Ausprägung am ehesten mit der fulminanten MS zu vergleichen. Die BCS Patienten zeigen zudem initial einen stärker ausgeprägten Behinderungsgrad, der sich im höheren EDSS, wie auch in dieser Doktorarbeit belegt, widerspiegelt.

Die Prognose für BCS ist heutzutage deutlich besser, der frühen Diagnosestellung zugrunde liegend. Früher war diese Erkrankung aber häufiger letal in kurzer Zeit. Im Gegensatz dazu steigt die Lebenserwartung von MS Patienten immer weiter und sie ist zumeist nicht in Wochen und Monaten letal, sondern erstreckt sich über Jahre. Dies liegt wahrscheinlich bei beiden Erkrankungen an den immer gezielteren und suffizienteren Therapiemöglichkeiten.

#### 4.3.3 Vergleich zwischen BCS und MS bezüglich MRT Bildgebung

Bildmorphologisch lassen sich BCS und MS Läsionen sehr gut voneinander unterscheiden. BCS Läsionen sind charakteristisch zirkulär angeordnete Banden, die typischerweise zwiebelschalenartig aussehen und dabei in ihrer Größe variieren. MS Läsionen hingegen sind im transversalen Schnitt oval und scharf abgegrenzt und dabei von ihrer Größe im Vergleich zu BCS eher klein.

BCS Läsionen können bei Symptombeginn multipel aber auch einzeln auftreten, wohingegen bei MS zur Diagnosestellung gemäß der Diagnosekriterien von 2017 eine zeitliche und räumliche Dissemination mit min. 2 Läsionen Voraussetzung ist. Hiervon abzugrenzen ist das klinisch isolierte Syndrom (CIS), welches aus den (in Kapitel 2.4.1 MS Kriterien) beschriebenen Kriterien diagnostiziert werden kann.

Bezogen auf die Lokalisation ähneln sich BCS und MS. So finden sich Läsionen beider Erkrankungen in den Basalganglien, im Pons, Cerebellum und im Rückenmark sowie auch insbesondere im periventrikulären Marklager, was im Rahmen dieser Doktorarbeit ebenfalls untersucht wurde und bestätigt werden konnte.

Es gibt aber jeweils Besonderheiten für die beiden Erkrankungen. So finden sich bei MS die Läsionen ebenso kortikal, d.h. in der grauen Substanz, und es besteht eine U-Faser Beteiligung. BCS im Gegensatz dazu zeigt, wie in dieser Arbeit belegt, keine Beteiligung der U-Faser und auch keine kortikalen Läsionen.

Interessanterweise können aber BCS Patienten auch typische MS Läsionen aufweisen. Dies fand sich sowohl in der Literatur als auch in dieser Arbeit wieder. Im Gegensatz zu der Annahme von Wallner-Blazek et al. konnte aber in dieser Arbeit keine direkte Korrelation zwischen dem Auftreten dieser MS Läsionen und der Entwicklung eines MS typischen Verlaufs gefunden werden. Dies ist wahrscheinlich der geringen Fallzahl zu zuschreiben. Eine größere Kohorte sowie ein längeres Follow-up könnten helfen, diese Hypothese weiter zu untersuchen.

#### 4.3.4 Vergleich BCS und MS bezüglich Pathogenese

Pathogenetisch gibt es ebenso Gemeinsamkeiten und Unterschiede. Beide Erkrankungen sind charakterisiert durch Demyelinisierung, Inflammation und eine Reaktion der Gliazellen auf einen zugrundeliegenden autoimmunen Prozess. Des Weiteren breitet sich bei MS sowie auch bei BCS die Entzündung von einer zentralen Vene aus.

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der MS hat die adaptive Immunität mit T-Zellen und B-Zellen, wobei ein wesentliches Merkmal die Invasion autoreaktiver, peripherer T-Zellen in das ZNS darstellt. Aufgrund einer peripheren Aktivierung der T-Zellen, kommt es zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und darauffolgend zu einer Autoreaktivität gegenüber körpereigenen Antigenen wie dem Myelin. Des Weiteren kommt es neben diesem Mechanismus zu einem Zusammenspiel mit dem angeborenen Immunsystem und den Gliazellen des ZNS.

Der MS ähnliche Prozesse laufen bei BCS ab, jedoch gibt es den entscheidenden Unterschied der zwiebelschalenartigen Formation der BCS Läsionen. So ähnelt zwar die BCS Läsion der MS Pattern III Läsion aufgrund der Oligodendrozytopathie mit apoptotischen Oligodendrozyten, jedoch zeigen sich in einer Läsion alternierende Muster von demyelinisierten und Myelin-konservierten Ringen. Hierfür sollen wechselnde Gradienten proinflammatorischer und entzündungshemmende Stoffe verantwortlich sein.

Aufgrund der expandierenden BCS Läsion soll es zu einer hypoxieähnlichen Gewebsverletzung kommen, die eine Expression von verschiedenen Neuroprotektiven bewirkt. Dadurch soll es zu einer ischämischen „Vorkonditionierung“ des Gewebes kommen, die das Myelin erhält und damit die charakteristische BCS Läsionsformation entstehen lässt.

Es kann vermutet werden, dass die in dieser Arbeit nachgewiesenen ektatischen Venen in den BCS Läsionen eine besondere Rolle in der Pathogenese einnehmen. Für eine genauere Untersuchung dieser Hypothese würden sich weitergehende Untersuchungen z.B. mittels Venographie oder Kontrastmittelgabe eignen.

#### 4.3.5 Vergleich BCS und MS bezüglich der Histopathologie

Histopathologisch können bei MS und BCS fokale, inflammatorische, demyelinisierende Läsionen im ZNS mit einhergehendem Verlust von Axonen und reaktiver Gliose nachgewiesen werden.

Wohingegen MS vier Subtypen aufweist und hierbei der Subtyp II (58% der MS Patienten)<sup>20</sup> bei MS am häufigsten auftritt, ähnelt BCS histopathologisch dem Subtyp III mit apoptotischen Oligodendrozyten, Zeichen von Hypoxie und dem Verlust von MAG. Dieser Subtyp III fand sich gemäß Popescu und Lucchinetti in 26% der MS Patienten und tritt damit als zweithäufigste Histopathologie vor dem Subtyp I (15% der MS Patienten) und dem seltenen Subtyp IV (1% der MS Patienten) auf.<sup>20</sup>

Ähnliche histopathologische Befunde wurden im Rahmen von Entzündungen berichtet, die vom Herpes-Simplex-Virus und vom Varizella-Zoster-Virus hervorgerufen wurden, und fanden sich auch bei der Progressiven Multifokalen Leukoencephalopathie.<sup>42</sup>

In beiden Erkrankungen zeigen sich innerhalb der Läsionen sowohl Zeichen von Demyelinisierung als auch Remyelinisierung.

BCS zeichnet sich aber makroskopisch durch die alternierenden Ringe von Myelinverlust und –erhalt aus, der nicht typisch ist für MS. Die Grenzen zwischen BCS und MS Läsionen ist jedoch nicht klar abgegrenzt, da BCS Läsionen sich nach einer gewissen Zeit zu MS Läsionen entwickeln können und wiederum MS Läsionen histopathologisch kreisförmige, geschichtete Strukturen wie bei BCS aufweisen.

In dieser Arbeit fanden sich auch Überschneidungen zu weiteren atypischen demyelinisierenden Erkrankungen wie die tumefaktive Demyelinisierung aufgrund der histopathologisch nachgewiesenen Creutzfeld-Peters-Zellen in einem BCS Patienten. Andere Überschneidungen zu dem Spektrum der NMOSD konnte mittels den Biomarkern MOG-Ak und AQP4-Ak in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Die Unterschiede zu anderen atypischen demyelinisierenden Erkrankungen und NMOSD stellen sich histopathologisch durch das Fehlen einer Immunglobulin- oder Komplementablagerung innerhalb der Läsion dar.<sup>12,144</sup>

#### 4.3.6 Vergleich BCS und MS bezüglich der Therapie

Die Therapie von BCS lehnt sich aktuell stark an die MS Therapie an und erzielt wie in dieser Arbeit dargestellt einen Erfolg. So wurden die BCS Patienten dieser Arbeit häufig mit der akuten Therapie der Schübe sowie auch mit krankheitsmodifizierenden MS Therapien behandelt und zeigten einen relativ stabilen klinischen und bildmorphologischen Verlauf, so zeigten sieben von zehn Patienten keinen Progress diesbezüglich. Keiner der Patienten verstarb in der Follow-up Periode und lediglich drei von zehn Patienten hatten einen relapsierenden Verlauf. Drei von zehn Patienten wiesen eine zeitliche und räumliche Dissemination gemäß der McDonald Kriterien bei Studienbeginn auf.

Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass alle BCS Patienten eine krankheitsmodifizierende Therapie erhielten, die gemäß der Therapieempfehlung von Hardy et al. nicht in allen Fällen gegeben werden soll. Diese sollten verwendet werden, wenn die zeitliche und räumliche Dissemination einer schubförmig remittierender MS gegeben ist. Da es derzeit noch keine randomisierten kontrollierten Studie zur BCS Therapie gibt, ist die Therapie von der Erfahrung des behandelnden Neurologen abhängig.

Es kann vermutet werden, dass der gravierende Verlauf mit der Möglichkeit des letalen Ausgangs der Erkrankung, Ausschlag für diese Therapieentscheidungen gegeben hat. Die Seltenheit der Erkrankung und damit Schwierigkeit mit der Handhabung von BCS stellt wahrscheinlich ebenso ein Problem dar. Eine Möglichkeit, BCS weiter zu erforschen, wäre ein Kooperationsprojekt mit Forschungsgruppen anderer Länder, in denen die Erkrankung häufiger auftritt.

#### 4.4. Hypothesenüberprüfung

In Zusammenfassung des Vergleichs zwischen MS und BCS gilt es die Hypothese zu überprüfen, ob BCS eine Variante von MS ist oder aber eine eigene Entität.

Es bestehen viele Überschneidungen zwischen BCS und MS wie den zentralen Pathomechanismus des inflammatorischen, demyelinisierenden Prozesses und die typischen Zeichen einer zentralen Vene und der Dawson-Finger, jedoch wurden in dieser Arbeit mannigfaltige Unterschiede deutlich. So bestehen entscheidende Unterschiede in der Epidemiologie, der Klinik sowie der Bildmorphologie.

Die Pathogenese und die Histopathologie von BCS teilen Anteile mit MS, jedoch gibt es auch Unterschiede, die eine Differenzierung der beiden Krankheitsbilder ermöglichen.

Aufgrund dessen könnte man vermuten, dass BCS eine eigene heterogene Entität ist, in der eine Untergruppe MS typische Charakteristika (oligoklonale Banden, MS-typische Läsionen, Schübe) besitzt und die andere Untergruppe einen eigenen Pathomechanismus hat. Eine mögliche Hypothese für diese aufgewiesenen Ähnlichkeiten sowie auch differenten Läsionen kann die Hypoxie-induzierte Gewebsverletzung sein, welche die Läsionsmorphologie von MS in BCS Läsionen transformieren kann. Eine andere Überlegung wäre, dass BCS zumindest ein eigener klinischer und radiologischer Phänotyp ist und nicht wie bisher angenommen eine Variante von MS darstellt. Dies muss jedoch durch weitere Forschung und vor allem einem größeren Patientenkollektiv weiter untersucht werden.

#### 4.5 Limitationen der Doktorarbeit

Eine Limitation dieser Studie ist die geringe Patientenzahl und das kurze Follow-up in einigen Patienten, was eine Investigation nach potentiell prognostischen MRT Biomarkern schwierig macht.

Des Weiteren war die Verblindung der BCS Diagnose während der MRT Analyse offensichtlich nicht im vollsten Maße möglich aufgrund der charakteristischen BCS Hirnläsionen. Schließlich könnte auch die therapeutische Behandlung den klinischen Verlauf beeinflusst haben.

Die Betreuung und Behandlung der BCS Patienten durch weitere Neurologen und das Verfolgen ihrer Therapieregimes kann ebenso Einfluss genommen haben auf die Ergebnisse der Studie.

## 4.6 Ausblick

Perspektivisch lassen sich einige Aspekte dieser Arbeit zukünftig näher untersuchen. Besonders interessant wäre die weitere Investigation der Pathogenese und damit einhergehend der Ätiologie.

Rezidivierende 7T MRT Untersuchungen in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung könnten weiter Aufschlüsse geben über die ektatischen Venen in den Ringen der BCS Läsionen. Da die ektatischen Venen der Ursprung der Inflammation sein könnten, wäre es z.B. möglich diese mit Hilfe von MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel im Akutstadium oder aber durch SWI Sequenzen näher darzustellen.

Eine weitere Möglichkeit wären detailliertere histopathologische Untersuchungen, was jedoch aufgrund der geringen Verfügbarkeit von Biopsien schwierig sein könnte.

Ätiologisch müssten ebenso weitere Studien durchgeführt werden. Interessant wären Kooperationsprojekte mit Ländern einer höheren Prävalenz und dabei eine nähere Untersuchung der Auftretenswahrscheinlichkeit und Korrelationsuntersuchungen mit bestimmten Umweltfaktoren oder genetischen Faktoren.

Ein weiterer interessanter Aspekt wäre dabei den Zusammenhang mit Virusinfektionen zu untersuchen, da es hierbei vielversprechende Untersuchungen in der MS Forschung gibt.

Da es derzeit lediglich ein physikalisches Modell zu BCS gibt, wäre darüber hinaus ein Mausmodell oder anderes Tiermodell für die weitere Erforschung der Erkrankung spannend. Da jedoch der Pathomechanismus derzeit noch nicht gänzlich verstanden ist, scheint dies momentan noch nicht möglich.

## 4.7 Zusammenfassung

Dies ist die erste prospektive 7T MRT Beobachtungsstudie von BCS Patienten. Die typischen Zeichen von MS Läsionen der zentralen Vene und der Dawson-Finger waren bei den BCS Patienten ebenfalls zu finden, weshalb man annehmen kann, dass beide Entitäten zumindest bei der anfänglich zirkulär um diese Vene entstehenden Entzündung, teils pathophysiologische Komponenten teilen.

Trotzdem zeigten sich bildmorphologische Unterschiede der beiden Erkrankungen, die gegebenenfalls auf eine unterschiedliche Pathogenese bezüglich der Läsionsausbreitung zu tragen kommen. So zeigte sich im Kontrast zu den MS Patienten, dass die graue Substanz und die U-Fasern nicht betroffen sind und die BCS Läsionen T<sub>2</sub>\*w Signalinhomogenitäten in der Läsion aufweisen. Eine Überlegung könnte sein, dass BCS eine heterogene Erkrankung ist, in der zum einen eine Untergruppe typische Charakteristika mit MS teilt und die andere Untergruppe eine andere Ätiopathogenese aufweist. Eine Hypothese kann ein geteilter Pathomechanismus durch die Hypoxie-induzierten Gewebsverletzung sein, der die MS Läsionen in BCS Läsionen entwickeln lässt und dadurch die charakteristische Läsionsmorphologie von BCS begründet. Laborchemisch konnte bei keinem BCS Patienten AQP4-IgG und MOG-IgG nachgewiesen und damit zeigt BCS auch trotz tumefaktiv anmutender Läsionen eine Abgrenzung gegenüber der NMOSD oder der MOG-AK-assoziiierter Encephalomyelitis. Möglich wäre aber auch, dass BCS ein eigener klinischer und radiologischer Phänotyp ist, der viele Gemeinsamkeiten mit MS hat, jedoch keine Variante von MS ist.

Des Weiteren stellte sich in dieser Arbeit das Erfüllen der MS Kriterien nach McDonald bei BCS Patienten als möglicher Indikator für weitere Krankheitsaktivität dar.

Obwohl weitere prospektive Studien erforderlich sind, spricht eine wichtige klinische Beobachtung dieser Studie dafür, dass BCS nicht zwangsläufig eine schlechte Prognose hat. So zeigten über zwei Drittel der BCS Patienten während der Studiendauer einen klinisch stabilen Zustand ohne weitere Schübe.

## Literaturverzeichnis

1. Wallner-Blazek M, Rovira A, Fillipp M, Rocca MA, Miller DH, Schmierer K, Frederiksen J, Gass A, Gama H, Tilbery CP, Rocha AJ, Flores J, Barkhof F, Seewann A, Palace J, Yousry T, Montalban X, Enzinger C, Fazekas F. Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260(8):2016–22.
2. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2012;69(6):739–45.
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2018;378(2):169–80.
4. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology* 2016;15(9):967–81.
5. Balo J. ENCEPHALITIS PERIAXIALIS CONCENTRICA. *Arch Neuropsych* 1928;19(2):242–64.
6. Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *The Lancet Neurology* 2014;13(7):740–6.
7. Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2004;106(3):159–71.
8. Wang C, Zhang K-N, Wu X-M, Huang G, Xie X-F, Qu X-H, Xiong Y-Q. Baló's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese. *Mult Scler* 2008;14(3):418–24.
9. Ripellino P, Khonsari R, Stecco A, Filippi M, Perchinunno M, Cantello R. Clues on Baló's concentric sclerosis evolution from serial analysis of ADC values. *International Journal of Neuroscience* 2016;126(1):88–95.
10. Linnoila J, Chitnis T. Baló Concentric Sclerosis in Children A Case Series. *J Child Neurol* 2014;29(5):603–7.
11. Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, Tabira T, Ordinario AT, Kira J. Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. *Acta Neuropathol* 2010;120(5):651–60.
12. Kira J. Astrocytopathy in Baló's disease. *Mult Scler* 2011;17(7):771–9.
13. Moreno MA, Or-Geva N, Aftab BT, Khanna R, Croze E, Steinman L, Han MH. Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2018 [cited 2019 Jul 22];5(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994704/>

14. Kreft KL, Van Nierop GP, Scherbeijn SMJ, Janssen M, Verjans GMGM, Hintzen RQ. Elevated EBNA-1 IgG in MS is associated with genetic MS risk variants. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2017 [cited 2019 Jul 22];4(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778394/>
15. Endriz J, Ho PP, Steinman L. Time correlation between mononucleosis and initial symptoms of MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2017 [cited 2019 Jul 22];4(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330199/>
16. Pohl D, Rostasy K, Krone B, Hanefeld F. Baló's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(12):1723–5.
17. Dreha-Kulaczewski SF, Helms G, Dechent P, Hofer S, Gärtner J, Frahm J. Serial proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging in infantile Baló's concentric sclerosis. *Neuroradiology* 2009;51(2):113–21.
18. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(1):217–45.
19. Chen F, Liu T, Li J, Xing Z, Huang S, Wen G, Lu G. Eccentric development of Baló's concentric sclerosis: detected by magnetic resonance diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy. *International Journal of Neuroscience* 2015;125(6):433–40.
20. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of Demyelinating Diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2012;7(1):185–217.
21. Purohit B, Ganewatte E, Schreiner B, Kollias S. Baló's Concentric Sclerosis with Acute Presentation and Co-Existing Multiple Sclerosis-Typical Lesions on MRI. *Case Rep Neurol* 2015;7(1):44–50.
22. Yeo CJJ, Hutton GJ, Fung SH. Advanced neuroimaging in Baló's concentric sclerosis: MRI, MRS, DTI, and ASL perfusion imaging over 1 year. *Radiol Case Rep* 2018;13(5):1030–5.
23. Barun B, Adamec I, Habek M. Baló's Concentric Sclerosis in Multiple Sclerosis. *Internal Medicine* 2012;51(15):2065–6.
24. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of Neurology* 1999;46(6):878–86.
25. Sekijima Y, Tokuda T, Hashimoto T, Koh CS, Shoji S, Yanagisawa N. Serial magnetic resonance imaging (MRI) study of a patient with Baló's concentric sclerosis treated with immunoadsorption plasmapheresis. *Mult Scler* 1997;2(6):291–4.
26. Hanemann CO, Kleinschmidt A, Reifenberger G, Freund HJ, Seitz RJ. Baló's concentric sclerosis followed by MRI and positron emission tomography. *Neuroradiology* 1993;35(8):578–80.

27. Louboutin JP, Elie B. Treatment of Baló's concentric sclerosis with immunosuppressive drugs followed by multimodality evoked potentials and MRI. *Muscle & Nerve* 1995;18(12):1478–80.
28. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, Tenembaum S, for the International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007;68(Issue 16, Supplement 2):S54–65.
29. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018;17(2):162–73.
30. Berghoff M, Schlamann MU, Maderwald S, Grams AE, Kaps M, Ladd ME, Gizewski ER. 7 Tesla MRI demonstrates vascular pathology in Baló's concentric sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(1):120–2.
31. Li Y, Xie P, Fan X, Tang H. Baló's concentric sclerosis presenting with benign clinical course and multiple sclerosis-like lesions on magnetic resonance images. *Neurol India* 2009;57(1):66–8.
32. Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. *Mult Scler* 2016;
33. Mowry EM, Woo JH, Ances BM. Baló's concentric sclerosis presenting as a stroke-like syndrome. *Nature Clinical Practice Neurology* 2007;3(6):349–54.
34. Mowry EM, Woo JH, Ances BM. Technology insight: can neuroimaging provide insights into the role of ischemia in Baló's concentric sclerosis? *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(6):341–8.
35. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, Klawiter EC, Sato DK, de Seze J, Wuerfel J, Banwell BL, Villoslada P, Saiz A, Fujihara K, Kim S-H, Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015;84(11):1165–73.
36. Moore GR, Berry K, Oger JJ, Prout AJ, Graeb DA, Nugent RA. Baló's concentric sclerosis: surviving normal myelin in a patient with a relapsing-remitting clinical course. *Mult Scler* 2001;7(6):375–82.
37. Karaarslan E, Altintas A, Senol U, Yeni N, Dincer A, Bayindir C, Karaagac N, Siva A. Baló's concentric sclerosis: clinical and radiologic features of five cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(7):1362–7.
38. Koelblinger C, Fruehwald-Pallamar J, Kubin K, Wallner-Blazek M, van den Hauwe L, Macedo L, Puchner SB, Thurnher MM. Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions (IIDL): Conventional and diffusion-weighted MR imaging (DWI) findings in 42 cases. *European Journal of Radiology* 2013;82(11):1996–2004.

39. Khonsari RH, Calvez V. The Origins of Concentric Demyelination: Self-Organization in the Human Brain. *PLOS ONE* 2007;2(1):e150.
40. Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, Guseo A, Lucchinetti CF, Leel-Ossy L, Ordinario AT, Brück W, Lassmann H. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(Pt 5):979–87.
41. Takai Y, Misu T, Nishiyama S, Ono H, Kuroda H, Nakashima I, Saito R, Kanamori M, Sonoda Y, Kumabe T, Mugikura S, Watanabe M, Aoki M, Fujihara K. Hypoxia-like tissue injury and glial response contribute to Balo concentric lesion development. *Neurology* 2016;87(19):2000–5.
42. Aboul-Enein F, Lassmann H. Mitochondrial damage and histotoxic hypoxia: a pathway of tissue injury in inflammatory brain disease? *Acta Neuropathol* 2005;109(1):49–55.
43. Chitnis T, Hollmann TJ. CADASIL mutation and Balo concentric sclerosis: a link between demyelination and ischemia? *Neurology* 2012;78(3):221–3.
44. Berghoff M, Schlamann MU, Maderwald S, Grams AE, Kaps M, Ladd ME, Gizewski ER. 7 Tesla MRI demonstrates vascular pathology in Balo's concentric sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(1):120–2.
45. Mahad D, Ziabreva I, Lassmann H, Turnbull D. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 2008;131(Pt 7):1722–35.
46. Moore GRW, Neumann PE, Suzuki K, Lijtmaer HN, Traugott U, Raine CS. Balo's concentric sclerosis: New observations on lesion development. *Annals of Neurology* 1985;17(6):604–11.
47. Yao DL, Webster HD, Hudson LD, Brenner M, Liu DS, Escobar AI, Komoly S. Concentric sclerosis (Baló): morphometric and in situ hybridization study of lesions in six patients. *Ann Neurol* 1994;35(1):18–30.
48. Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, Yonekawa T, Matsuoka T, Isobe N, Motomura K, Wu X-M, Tabira T, Iwaki T, Kira J. Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol* 2012;123(6):887–900.
49. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47(6):707–17.
50. Wallner-Blazek M, Rovira A, Fillipp M, Rocca MA, Miller DH, Schmierer K, Frederiksen J, Gass A, Gama H, Tilbery CP, Rocha AJ, Flores J, Barkhof F, Seewann A, Palace J, Youssry T, Montalban X, Enzinger C, Fazekas F. Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2013;260(8):2016–22.
51. Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(8):986–92.

52. Hauser SL, Goodin DS, Paul F. Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen. In: *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2016. p. 3265–82.
53. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16(11):877–97.
54. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention—An Update. *Semin Neurol* 2016;36(02):103–14.
55. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000;343(13):938–52.
56. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet* 2017;389(10076):1336–46.
57. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015;15(9):545–58.
58. Kaunzner UW, Al-Kawaz M, Gauthier SA. Defining Disease Activity and Response to Therapy in MS. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19(5):20.
59. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial Demyelination in the Cerebral Cortex of Multiple Sclerosis Patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62(7):723–32.
60. Dörr J, Döring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *EPMA Journal* 2013;4(1):4.
61. Behrens JR, Rasche L, Gieß RM, Pfuhl C, Wakonig K, Freitag E, Deuschle K, Bellmann-Strobl J, Paul F, Ruprecht K, Dörr J. Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2016;23(1):62–7.
62. Höllsberg P, Hansen HJ, Haahr S. Altered CD8+ T cell responses to selected Epstein-Barr virus immunodominant epitopes in patients with multiple sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology* 2003;132(1):137–43.
63. Lang HLE, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, Hjorth P, Sondergaard L, Svejgaard A, Wucherpfennig K, Stuart DI, Bell JI, Jones EY, Fugger L. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nature Immunology* 2002;3(10):940–3.
64. Oldstone MBA. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987;50(6):819–20.
65. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, Kanner R, Bencosme Y, Lee YK, Hauser SL, Crabtree-Hartman E, Sand IK, Gacias M, Zhu Y, Casaccia P, Cree BAC, Knight R, Mazmanian SK, Baranzini SE. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(40):10713–8.

66. Krieger SC, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2016 [cited 2019 Jul 23];3(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015541/>
67. Penner I-K, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nature Reviews Neurology* 2017;13(11):662–75.
68. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep Medicine* 2014;15(1):5–14.
69. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014;83(3):278–86.
70. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(11):2705–12.
71. Cree BAC, Gourraud P-A, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, Büdingen H-C von, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of Neurology* 2016;80(4):499–510.
72. Marburg O. Die sogenannte akute multiple Sklerose: (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans). F. Deuticke; 1906.
73. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der multiplen Sklerose: Potenzial für die Erweiterung der therapeutischen Optionen [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005 [cited 2019 Mar 3]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/46555/Neue-Erkenntnisse-zur-Pathogenese-der-multiplen-Sklerose-Potenzial-fuer-die-Erweiterung-der-therapeutischen-Optionen>
74. Zhang T, Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Gustafson P, Petkau J, Evans C, Kingwell E, Kop M van der, Zhu F, Oger J, Tremlett H. Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2015;22(6):990–1000.
75. Commissioner O of the. FDA approves new oral treatment for multiple sclerosis [Internet]. FDA. 2019 [cited 2019 Nov 10]; Available from: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-oral-treatment-multiple-sclerosis>
76. Commissioner O of the. FDA approves new oral drug to treat multiple sclerosis [Internet]. FDA. 2019 [cited 2019 Nov 10]; Available from: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-oral-drug-treat-multiple-sclerosis>
77. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ* 2016;354:i3518.

78. Dörr J, Paul F. The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(6):25.
79. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Bydder GM, Legg NJ, Steiner RE. NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN MULTIPLE SCLEROSIS. *The Lancet* 1981;318(8255):1063–6.
80. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, Hofer M, Paul F, Preziosa P, Rovira A, DeLuca GC, Kappos L, Yousry T, Fazekas F, Frederiksen J, Gasperini C, Sastre-Garriga J, Evangelou N, Palace J, on behalf of the MAGNIMS study Group. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nature Reviews Neurology* 2018;14(4):199–213.
81. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JJG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinshenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 2019;142(7):1858–75.
82. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, McFarland HF, Paty DW, Simon JH, Wolinsky JS, Miller DH. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53(3):448–56.
83. Tan IL, Schijndel RA van, Pouwels PJW, Walderveen MAA van, Reichenbach JR, Manoliu RA, Barkhof F. MR Venography of Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 2000;21(6):1039–42.
84. Sinnecker T, Bozin I, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Brandt AU, Paul F, Wuerfel J. Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study. *Mult Scler* 2013;19(3):316–25.
85. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Brück W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J, Ransohoff RM. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011;365(23):2188–97.
86. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology* 2001;50(3):389–400.
87. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003;60(4):640–6.
88. El-Khatib AH, Radbruch H, Trog S, Neumann B, Paul F, Koch A, Linscheid MW, Jakubowski N, Schellenberger E. Gadolinium in human brain sections and colocalization with other elements. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2018 [cited 2019 Jul 27];6(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278849/>
89. Schlemm L, Chien C, Bellmann-Strobl J, Dörr J, Wuerfel J, Brandt AU, Paul F, Scheel M. Gadopentetate but not gadobutrol accumulates in the dentate nucleus of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2017;23(7):963–72.

90. Jarius S, König FB, Metz I, Ruprecht K, Paul F, Brück W, Wildemann B. Pattern II and pattern III MS are entities distinct from pattern I MS: evidence from cerebrospinal fluid analysis. *Journal of Neuroinflammation* 2017;14(1):171.
91. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology* 2012;8(11):647–56.
92. Kipp M, van der Star B, Vogel DYS, Puentes F, van der Valk P, Baker D, Amor S. Experimental in vivo and in vitro models of multiple sclerosis: EAE and beyond. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1(1):15–28.
93. Farh KK-H, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, Shores N, Whitton H, Ryan RJH, Shishkin AA, Hatan M, Carrasco-Alfonso MJ, Mayer D, Luckey CJ, Patsopoulos NA, De Jager PL, Kuchroo VK, Epstein CB, Daly MJ, Hafler DA, Bernstein BE. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* 2015;518(7539):337–43.
94. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathology* 2007;17(2):210–8.
95. Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia* 2014;62(11):1816–30.
96. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends in Neurosciences* 2002;25(6):313–9.
97. Maggi P, Macri SMC, Gaitán MI, Leibovitch E, Wholer JE, Knight HL, Ellis M, Wu T, Silva AC, Massacesi L, Jacobson S, Westmoreland S, Reich DS. The formation of inflammatory demyelinated lesions in cerebral white matter. *Ann Neurol* 2014;76(4):594–608.
98. Mishra MK, Yong VW. Myeloid cells — targets of medication in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2016;12(9):539–51.
99. Gaitán MI, Shea CD, Evangelou IE, Stone RD, Fenton KM, Bielekova B, Massacesi L, Reich DS. Evolution of the blood–brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology* 2011;70(1):22–9.
100. Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, Macmanus DG, Moseley IF, Barnes D, McDonald WI. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988;111 ( Pt 4):927–39.
101. Absinta M, Nair G, Sati P, Cortese ICM, Filippi M, Reich DS. Direct MRI detection of impending plaque development in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2015 [cited 2019 Mar 4];2(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561231/>
102. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. *Front Immunol* 2015;6:636.

103. Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: Scapegoat, Saboteur, or Something Else? *Science* 2013;339(6116):156–61.
104. Ruckh JM, Zhao J-W, Shadrach JL, van Wijngaarden P, Rao TN, Wagers AJ, Franklin RJM. Rejuvenation of Regeneration in the Aging Central Nervous System. *Cell Stem Cell* 2012;10(1):96–103.
105. Miron VE, Boyd A, Zhao J-W, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, van Wijngaarden P, Wagers AJ, Williams A, Franklin RJM, French-Constant C. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nature Neuroscience* 2013;16(9):1211–8.
106. Prinz M, Priller J, Sisodia SS, Ransohoff RM. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nature Neuroscience* 2011;14(10):1227–35.
107. van der Valk P, Amor S. Preactive lesions in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2009;22(3):207–13.
108. Ryu JK, Petersen MA, Murray SG, Baeten KM, Meyer-Franke A, Chan JP, Vagena E, Bedard C, Machado MR, Coronado PER, Prod'homme T, Charo IF, Lassmann H, Degen JL, Zamvil SS, Akassoglou K. Blood coagulation protein fibrinogen promotes autoimmunity and demyelination via chemokine release and antigen presentation. *Nature Communications* 2015;6:8164.
109. Linden JR, Ma Y, Zhao B, Harris JM, Rumah KR, Schaeren-Wiemers N, Vartanian T. Clostridium perfringens Epsilon Toxin Causes Selective Death of Mature Oligodendrocytes and Central Nervous System Demyelination. *mBio* 2015;6(3):e02513-14.
110. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H, Brück W, Budka H, Jellinger K, Lassmann H. Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain* 1994;117 ( Pt 6):1311–22.
111. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 1999;122 ( Pt 12):2279–95.
112. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000;157(1):267–76.
113. Ludwin SK, Rao VT, Moore CS, Antel JP. Astrocytes in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(9):1114–24.
114. Barnett SC, Linington C. Myelination: do astrocytes play a role? *Neuroscientist* 2013;19(5):442–50.
115. Moore CS, Abdullah SL, Brown A, Arulpragasam A, Crocker SJ. How factors secreted from astrocytes impact myelin repair. *Journal of Neuroscience Research* 2011;89(1):13–21.

116. Nair A, Frederick TJ, Miller SD. Astrocytes in multiple sclerosis: A product of their environment. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(17):2702.
117. Chang A, Nishiyama A, Peterson J, Prineas J, Trapp BD. NG2-Positive Oligodendrocyte Progenitor Cells in Adult Human Brain and Multiple Sclerosis Lesions. *J Neurosci* 2000;20(17):6404–12.
118. Franklin RJM, Goldman SA. Glia Disease and Repair—Remyelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(7):a020594.
119. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2015;14(2):183–93.
120. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, Angelis FD, Pavert SH van de, Cawley N, Stefano ND, Stromillo ML, Battaglini M, Ruggieri S, Gasperini C, Filippi M, Rocca MA, Rovira A, Sastre-Garriga J, Vrenken H, Leurs CE, Killestein J, Pirpamer L, Enzinger C, Ourselin S, Wheeler-Kingshott CAMG, Chard D, Thompson AJ, Alexander DC, Barkhof F, Ciccarelli O. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2018;83(2):210–22.
121. Zimmermann HG, Knier B, Oberwahrenbrock T, Behrens J, Pfuhl C, Aly L, Kaminski M, Hoshi M-M, Specovius S, Giess RM, Scheel M, Mühlau M, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Hemmer B, Korn T, Paul F, Brandt AU. Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol* 2018;75(9):1071–9.
122. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, Keegan BM, Weinshenker BG, Tillema J-M, Pelletier D, Azevedo CJ, Lebrun-Frenay C, Siva A, Okuda DT, Kantarci K, Kantarci OH. Cervical spinal cord atrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2018 [cited 2019 Aug 11];5(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5795903/>
123. Pawlitzki M, Neumann J, Kaufmann J, Heidel J, Stadler E, Sweeney-Reed C, Sailer M, Schreiber S. Loss of corticospinal tract integrity in early MS disease stages. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2017 [cited 2019 Aug 11];4(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5614727/>
124. Mistry N, Dixon J, Tallantyre E, Tench C, Abdel-Fahim R, Jaspan T, Morgan PS, Morris P, Evangelou N. Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: a pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain. *JAMA Neurol* 2013;70(5):623–8.
125. Kuchling J, Ramien C, Bozin I, Dörr J, Harms L, Rosche B, Niendorf T, Paul F, Sinnecker T, Wuerfel J. Identical lesion morphology in primary progressive and relapsing-remitting MS -an ultrahigh field MRI study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2014;
126. Sinnecker T, Bozin I, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Brandt AU, Paul F, Wuerfel J. Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2013;19(3):316–25.

127. Pasquier B, Borisow N, Rasche L, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Niendorf T, Derfuss TJ, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. Quantitative 7T MRI does not detect occult brain damage in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet] 2019 [cited 2019 Jul 27];6(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410932/>
128. Kuchling J, Sinnecker T, Bozin I, Dörr J, Madai VI, Sobesky J, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J. [Ultrahigh field MRI in context of neurological diseases]. *Nervenarzt* 2014;85(4):445–58.
129. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, Pitiot A, Giorgio A, Schoonheim MM, Paul F, Pawlak MA, Schmidt R, Kappos L, Montalban X, Rovira À, Evangelou N, Wuerfel J, MAGNIMS Study Group. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;
130. Masuda H, Mori M, Katayama K, Kikkawa Y, Kuwabara S. Anti-Aquaporin-4 Antibody-Seronegative NMO Spectrum Disorder with Baló's Concentric Lesions. *Internal Medicine* 2013;52(13):1517–21.
131. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–52.
132. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Adèr HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120 ( Pt 11):2059–69.
133. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292–302.
134. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, Noort SVD, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001;50(1):121–7.
135. Dawson JW. XVIII.—The Histology of Disseminated Sclerosis. *Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh* 1916;50(3):517–740.
136. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Nos C, Río J, Thompson AJ, Montalban X. Specificity of Barkhof Criteria in Predicting Conversion to Multiple Sclerosis When Applied to Clinically Isolated Brainstem Syndromes. *Arch Neurol* 2004;61(2):222–4.
137. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, Hümmert MW, Trebst C, Pache F, Winkelmann A, Beume L-A, Ringelstein M, Stich O, Aktas O, Korporal-Kuhnke M, Schwarz A, Lukas C, Haas J, Fechner K, Buttman M, Bellmann-Strobl J, Zimmermann H, Brandt AU, Franciotta D, Schanda K, Paul F, Reindl M, Wildemann B, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem

- involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):281.
138. Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stoecker W, Wandinger KP. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci* 2010;291(1-2):52-6.
  139. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Fredrikson S, Gallo P, Grimaldi LM, Grønning M, Keir G, Lamers K, Link H, Magalhães A, Massaro AR, Öhman S, Reiber H, Rönnbäck L, Schluep M, Schuller E, Sindic CJM, Thompson EJ, Trojano M, Wurster U. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1994;57(8):897-902.
  140. Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. 7 Tesla MRI of Baló's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):900-12.
  141. Calvez V, Khonsari RH. Mathematical description of concentric demyelination in the human brain: Self-organization models, from Liesegang rings to chemotaxis. *Mathematical and Computer Modelling* 2008;47(7-8):726-42.
  142. Nabika H, Sato M, Unoura K. Liesegang patterns engineered by a chemical reaction assisted by complex formation. *Langmuir* 2014;30(18):5047-51.
  143. Masaki K. Early disruption of glial communication via connexin gap junction in multiple sclerosis, Baló's disease and neuromyelitis optica. *Neuropathology* 2015;35(5):469-80.
  144. Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, Iwaki T, Kira J. Reappraisal of aquaporin-4 astrocytopathy in Asian neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients. *Brain Pathol* 2011;21(5):516-32.
  145. Lucchinetti CF, GavriloVA RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, Thomsen K, Mandrekar J, Altintas A, Erickson BJ, König F, Giannini C, Lassmann H, Linbo L, Pittock SJ, Brück W. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(7):1759-75.
  146. Hardy TA, Corboy JR, Weinshenker BG. Baló concentric sclerosis evolving from apparent tumefactive demyelination. *Neurology* 2017;88(22):2150-2.
  147. Jarius S, Würthwein C, Behrens JR, Wanner J, Haas J, Paul F, Wildemann B. Baló's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):22.
  148. Ng SH, Ko SF, Cheung YC, Wong HF, Wan YL. MRI features of Baló's concentric sclerosis. *Br J Radiol* 1999;72(856):400-3.

149. Barz H, Barz U, Schreiber A. Morphogenesis of the demyelinating lesions in Baló's concentric sclerosis. *Med Hypotheses* 2016;91:56–61.
150. Kastrup O, Stude P, Limmroth V. Balo's concentric sclerosis. Evolution of active demyelination demonstrated by serial contrast-enhanced MRI. *J Neurol* 2002;249(7):811–4.
151. Singh S, Kuruvilla A, Alexander M, Korah IP. Balo's concentric sclerosis: Value of magnetic resonance imaging in diagnosis. *Australasian Radiology* 1999;43(3):400–4.
152. Darke ME, Bahador FM, Miller DC, Litofsky NS, Ahsan H. Baló's concentric sclerosis: imaging findings and pathological correlation. *Radiology Case* 2013;7(6):1–8.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Wanner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema “Konzentrische Sklerose Baló – eine differentialdiagnostische Betrachtung anhand von bildmorphologischen Kriterien von 7 Tesla Magnetresonanztomographie Aufnahmen und klinischen Gesichtspunkten im Vergleich zu Multipler Sklerose" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Julia Wanner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T., 7 Tesla MRI of Balo's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions, Annals of Clinical and Translational Neurology, 2018

- Mitarbeit an der Konzeption der Studie
- Analyse und Auswertung der 7T MRT Bilder
- Erstellung des Konzepts und Durchführung des telefonischen Follow-ups bei allen Patienten
- Auswertung und Analyse der Patientendaten durch die Krankenakten sowie Einholung der extern erhobenen Befunde
- Erstellung und Durchführung der statistischen Auswertungen, Datenanalyse in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren
- Verfassung, und in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren Überarbeitung und Fertigstellung des Manuskripts
- Koordination der Publikation inklusive des Einreichens des Manuskripts und Kontaktaufnahme zu den Journalen
- Erstellen von Abbildungen und Tabellen

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

2018: 7 Tesla MRI of Balo's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions.

Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Jarius S, Wildemann B, Gieß RM, Scheel M, Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T.

Ann Clin Transl Neurol. 2018 Jun 29;5(8):900-912. doi: 10.1002/acn3.572. eCollection 2018 Aug.

2018: Baló's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures.

Jarius S, Würthwein C, Behrens JR, Wanner J, Haas J, Paul F, Wildemann B.

J Neuroinflammation. 2018 Jan 18;15(1):22. doi: 10.1186/s12974-017-1043-y.

## Danksagungen

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Friedemann Paul, danke ich für die Bereitstellung des großartigen Themas und die langjährige Betreuung. Ich möchte mich insbesondere für die Ausdauer, die zahlreichen Ideen und das sorgfältige Korrekturlesen bedanken.

Ich danke Herrn Dr. Tim Sinnecker, meinem Zweitbetreuer, für die große Begeisterung für das Thema, die Geduld und Unterstützung bei den MRT Auswertungen sowie für die grandiose Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Janina Behrens, meine Drittbetreuerin, mit deren kontinuierlichem Engagement, grenzenloser Hilfsbereitschaft und Freundschaft diese Arbeit erst so weit kommen konnte.

Des Weiteren möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe des NCRC danken, die mir in verschiedenen Aspekten der Doktorarbeit zur Seite standen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für den grenzenlosen Beistand, die guten Zusprüche und emotionale Unterstützung. Ihr seid eine große Bereicherung in meinem Leben. Mit eurer Hilfe konnte ich die Hindernisse und Tiefen während dieser Arbeit bestehen und die Arbeit zu Ende bringen.