

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b>	<b>1</b>
1.1	Übersicht zu Thematik und Gliederung	1
1.2	Multiple Sklerose	2
1.2.1	Definition, Häufigkeit, Historisches, pathologische Anatomie	2
1.2.2	Derzeitiges Verständnis der Pathogenese und Ätiologie	4
1.2.2.1	Epidemiologische Befunde	6
1.2.2.2	Genetische Studien	7
1.2.2.3	Virologische Befunde	8
1.2.2.4	Experimentelle Autoimmunenzephalomyelitis und das Verständnis der Immunpathogenese der MS	10
1.2.3	Diagnose	15
1.2.4	Verlauf, Prognose hinsichtlich Behinderung und Arbeitsfähigkeit	16
1.2.5	Mortalität	21
1.2.6	Malignominzidenz	24
1.3	Therapie der multiplen Sklerose	24
1.3.1	Probleme bei der Therapiebeurteilung	25
1.3.2	Symptomatische Therapie	26
1.3.3	Pathogenetisch orientierte Therapieansätze	27
1.3.3.1	Übersicht	28
1.3.3.2	Kortikosteroide	29
1.3.3.3	Azathioprin	30
1.3.3.4	Cyclosporin A	37
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>43</b>
2.1	Retrospektive Paarvergleichsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Azathioprin	43
2.1.1	Paarbildungskriterien	43
2.1.2	Datengewinnung	43
2.2	Untersuchung zum Langzeitrisiko einer immun-suppressiven Therapie mit Azathioprin	44
2.2.1	Patientenkollektiv	44

## VIII

2.2.2	Auswertungskriterien, Einteilung der Patienten	44
2.2.3	Überlebenszeitanalyse	44
2.2.4	Malignominzidenz, Vergleich mit der Normalbevölkerung	45
<b>2.3</b>	<b>Doppelblind geführte, kontrollierte Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von Cyclosporin A und Azathioprin in der Langzeitbehandlung der multiplen Sklerose</b>	<b>45</b>
2.3.1	Fragestellung	45
2.3.2	Ein- und Ausschlußkriterien	46
2.3.3	Randomisierung	47
2.3.4	Behandlungsmodalitäten	47
2.3.5	Sicherung des Doppelblind-Charakters der Studie	48
2.3.6	Beurteilung der Therapieeffekte	49
2.3.6.1	Klinisch-neurologische Untersuchung	49
2.3.6.2	Schubhäufigkeit	49
2.3.6.3	Selbstbeurteilung der Patienten	50
2.3.6.4	Evozierte Potentiale	50
2.3.6.5	Neuropsychologische Untersuchungen	51
2.3.6.6	Erfassung der Compliance, Erkennung von Nebenwirkungen	51
2.3.6.7	Magnetische Resonanztomographie	52
2.3.6.8	Immunologische Verlaufsparameter	53
<b>2.4</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>56</b>
2.4.1	Retrospektive Paarvergleichsstudie zur Wirksamkeit von Azathioprin	56
2.4.2	Retrospektive Studie zur Erfassung der Langzeitnebenwirkungen von Azathioprin	57
2.4.3	Kontrollierte Studie zum Vergleich von Cyclosporin A und Azathioprin	57
2.4.3.1	Auswertung der klinischen Parameter	57
2.4.3.2	Vorausschätzung des Stichprobenumfangs	58
2.4.3.3	Auswertung der immunologischen Befunde	59
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>60</b>
<b>3.1</b>	<b>Retrospektive Paarvergleichsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Azathioprin</b>	<b>60</b>
3.1.1	Erfasste Patienten	60
3.1.2	Vergleichbarkeit der Gruppen	60

3.1.3	Vergleich des Behinderungsgrades nach über 10jährigem Verlauf	63
3.1.4	Todesursachen	64
3.1.5	Dauer der Einnahme/Compliance	64
3.1.6	Diskussion	65
3.2	<b>Untersuchung zum Langzeitrisiko einer immun-suppressiven Therapie mit Azathioprin</b>	68
3.2.1	Erfäßte Patienten, Nachbeobachtungszeitraum	68
3.2.2	Vorkommen von Nebenwirkungen	69
3.2.3	Mortalität	71
3.2.4	Inzidenz maligner Neoplasien	73
3.2.5	Vergleich der gefundenen Malignominzidenz mit der Normalbevölkerung	76
3.2.6	Diskussion	76
3.2.6.1	Erfäßte Nebenwirkungen	76
3.2.6.2	Mortalität	77
3.2.6.3	Todesursachen	79
3.2.6.4	Malignominzidenz	79
3.3	<b>Doppelblind geführte, kontrollierte Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von Cyclosporin A und Azathioprin in der Langzeitbehandlung der multiplen Sklerose</b>	81
3.3.1	Beteiligte Patienten; Vergleichbarkeit der Therapiegruppen	81
3.3.2	Vorzeitige Ausfälle, Therapieabbrüche	81
3.3.3	Mitarbeit der Patienten	84
3.3.4	Effekte der Behandlung	85
3.3.5	Einfluß von Verlaufsform sowie Dauer der Erkrankung auf die Therapieeffekte	92
3.3.6	Einfluß der Compliance bzw. des Medikamentenspiegels	95
3.3.7	Gewährleistung des Doppelblind-Charakters der Studie	95
3.3.8	Korrelation der klinischen Parameter untereinander	95
3.3.9	Die magnetische Resonanztomographie als Verlaufskriterium	96
3.3.9.1	Untersuchte Patienten, Vergleichbarkeit der Gruppen	96
3.3.9.2	Beurteilung der Therapieeffekte	97
3.3.9.3	Vergleichende Betrachtung klinischer und kernspintomographischer Kriterien	99
3.3.10	Immunologische Befunde	105

3.3.10.1 Immunglobulinspiegel im Serum	105
3.3.10.2 Phänotypische Charakterisierung der Lymphozyten	106
3.3.10.3 T-Lymphozyten-Kulturen nach PHA- und PPD-Stimulation	108
3.3.10.4 T-Lymphozyten-Kulturen nach PHA-Stimulation und Zugabe von Cyclosporin in unterschiedlichen Konzentrationen	108
3.3.10.5 Korrelation zum klinischen Verlauf	108
3.3.11 Nebenwirkungen der Behandlung	112
3.3.11.1 Klinische Nebenwirkungen	112
3.3.11.2 Pathologische Laborwerte und Hypertonie	115
3.3.12 Diskussion	120
3.3.12.1 Klinische Befunde	120
3.3.12.2 Kernspintomographie	124
3.3.12.3 Immunologische Befunde	126
<b>4 Zusammenfassung</b>	<b>130</b>
<b>5 Danksagung</b>	<b>134</b>
<b>6 Anhang</b>	<b>135</b>
A 1: Vergleich der 12 Patientenpaare mit identischer Verlaufsform	135
A 2: Verstorbene Patienten in der Paarvergleichsstudie	135
A 3: Neurostatus	136
A 4: Erweiterte Kurtzke - Skala (EDSS)	141
A 5: Selbstbeurteilungsskala (SBÄMS)	145
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>148</b>
<b>Stichwortverzeichnis</b>	<b>197</b>