

Aus der Klinik für Neurologie
Der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Kommissarischer Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Michael Gliem

Objektivierung des End-of-Dose Phänomens unter Natalizumab Therapie mittels radiologischer und digitaler Verlaufsmarker

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Elaine Trautmann
2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD. Dr. Marc Pawlitzki

Zweitgutachter/in: PD Dr. Marius Kaschner

Meinem Großvater gewidmet,
dessen Vorbild mich auf meinem Weg begleitet hat.

Zusammenfassung

End-of-dose-Phänomene (EOD) unter Natalizumab sind häufig berichtete Beschwerden bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) und werden in der Praxis oftmals als Hinweise für eine subklinische Krankheitsaktivität interpretiert. Unklar ist jedoch, ob EOD tatsächlich mit objektiv messbarer inflammatorischer oder neurodegenerativer Aktivität einhergeht oder primär subjektive Symptome widerspiegeln.

Ziel der Arbeit war es, EOD systematisch zu erfassen und insbesondere im Kontext bildgebender Parameter zu untersuchen. Hierzu wurde ein multimodaler Ansatz gewählt, der klinische, bildgebende und digitale Parameter integriert, um mögliche Zusammenhänge zwischen EOD und zugrunde liegenden Krankheitsprozessen zu identifizieren.

In einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden 34 Patienten mit schubförmiger MS unter Natalizumab-Therapie eingeschlossen und über einen Zeitraum von sechs Monaten longitudinal untersucht. Die Datenerhebung umfasste klinische Skalen (EDSS, MSFC), standardisierte Fatigue-Instrumente, kontinuierliches Aktivitätsmonitoring mittels Smartwatch sowie umfassende MRT-Analysen. Letztere beinhalteten die Bestimmung der zerebralen Läsionslast, die Analyse diffusionsgewichteter Parameter der weißen Substanz sowie die Quantifizierung der Rückenmarksquerschnittsfläche. EOD wurde vor jeder Applikation mithilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst.

Insgesamt berichteten 68% der Teilnehmenden von mindestens einem EOD-Ereignis, wobei 39% aller Applikationen mit EOD assoziiert waren. Die bildgebenden Analysen zeigten über den Beobachtungszeitraum eine stabile Krankheitskonstellation. Weder die zerebrale Läsionslast noch die diffusionsgewichteten Parameter der weißen Substanz wiesen signifikante Veränderungen auf oder korrelierten mit der Häufigkeit von EOD. Auch für die Rückenmarksquerschnittsfläche und deren Atrophie ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit EOD.

Auch auf klinischer Ebene zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der EOD-Häufigkeit und dem Behinderungsgrad. Es bestand jedoch eine konsistente

Assoziation zwischen EOD und der subjektiven Fatigue-Belastung. Der Applikationsweg beeinflusste die Häufigkeit von EOD, wobei s.c.-behandelte Patienten seltener Symptome berichteten als i.v.-behandelte, während das Dosierungsintervall keinen Effekt zeigte.

Zusammenfassend liefern die Ergebnisse keine Hinweise darauf, dass EOD unter NTZ-Therapie Ausdruck einer subklinischen entzündlichen Aktivität oder neurodegenerativer Prozesse sind. Insbesondere die umfassenden MRT-Analysen konnten keine bildgebenden Korrelate identifizieren. Vielmehr sprechen die Befunde dafür, dass EOD primär subjektive, Fatigue-assoziierte Symptomfluktuationen widerspiegeln. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer differenzierten klinischen Einordnung von EOD und heben das Potenzial multimodaler, insbesondere multimodaler Verfahren hervor, um subjektive Symptome besser zu charakterisieren und individualisierte Therapieansätze zu unterstützen.

Summary

End-of-dose (EOD) phenomena under Natalizumab therapy are frequently reported by patients with multiple sclerosis (MS) and are often interpreted in clinical practice as indicators of subclinical disease activity. However, it remains unclear whether EOD is associated with objectively measurable inflammatory or neurodegenerative processes or primarily reflects subjective symptoms.

The aim of this study was to systematically assess EOD and to investigate it particularly in the context of imaging parameters. A multimodal approach was applied, integrating clinical, imaging, and digital data to identify potential associations between EOD and underlying disease processes.

In a prospective, monocentric observational study, 34 patients with relapsing-remitting MS undergoing natalizumab therapy were included and followed longitudinally over a period of six months. Data collection comprised clinical scales (Expanded Disability Status Scale [EDSS], Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC]), standardized fatigue instruments, continuous activity monitoring via smartwatch, and comprehensive MRI analyses. The latter included assessment of cerebral lesion load, analysis of diffusion-weighted parameters of white matter, and quantification of the spinal cord cross-sectional area. EOD was assessed prior to each administration using a standardized questionnaire.

Overall, 68% of participants reported at least one EOD episode, and 39% of all natalizumab administrations were associated with EOD symptoms. Imaging analyses demonstrated a stable disease state over the observation period. Neither cerebral lesion load nor diffusion-weighted parameters of white matter showed significant changes or correlations with EOD frequency. Similarly, no significant associations were found between spinal cord cross-sectional area or its atrophy and EOD or fatigue.

At the clinical level, no association was observed between EOD frequency and disability status. In contrast, a consistent association was found between EOD and subjective fatigue burden. The route of administration influenced EOD frequency, with subcutaneously treated patients reporting fewer symptoms than those treated intravenously, whereas dosing interval had no significant effect.

In summary, the results provide no evidence that EOD under stable natalizumab therapy reflects subclinical inflammatory activity or neurodegenerative processes. In particular, comprehensive MRI analyses did not identify any imaging correlates. Instead, the findings suggest that EOD primarily reflects subjective, fatigue-associated symptom fluctuations. These results highlight the importance of a differentiated clinical interpretation of EOD and underscore the potential of multimodal approaches, particularly imaging and digital biomarkers, to better characterize subjective symptoms and support individualized therapeutic strategies.

Abkürzungsverzeichnis

9HPT		9 Hole Peg Test
AD		Axial diffusivity
BFI		Brief Fatigue Inventory
BMI		Body-Mass-Index
C1-3	zervikaler Wirbelkörper 1-3	
DGT	digitale Gesundheitstechnologien	
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie	Disease Modifying Therapies
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung	Diffusion-Weighted Imaging
EDSS		Expanded Disability Status Scale
EOD		End-of-Dose
FA	fraktionelle Anisotropie	Fractional anisotropy
FMA	Foramen magnum Areal	
FSL		Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library
FSMC	Fatigue Skala für Motorik und Kognition	
GFAP		Glial fibrillary acidic protein
GLM	Lineares Regressionsmodell	General Linear Model
i.v.	Intravenös	
JCV	John-Cunningham-Virus	
MD		Mean diffusivity
MNI		Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie	
MS	Multiple Sklerose	
MSFC		Multiple Sclerosis Functional Composite

NTZ	Natalizumab	
nvkC1A	nicht verzerrungskorrigierte Rückenmarks-fläche auf Höhe C1	
PASAT		Paced Auditory Serial Addition
PIRA	Schubunabhängige Progression	progression independent of relapse activity
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie	
PPMS	primär progrediente Multiple Sklerose	Primary Progressive Multiple Sclerosis
PROM		Patient-reported outcome Measures
PSQI		Pittsburgh Sleep Quality Index
RAW	Schubabhängige Progression	relapse-associated worsening
RD		Radial diffusivity
RM	Rückenmark	
RRMS	schubförmig remittierende Multiple Sklerose	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
s.c.	Subkutan	
SCV	Rückenmarksvolumen	Spinal Cord Volume
sNFL		serum neurofilament light chain
SPMS	sekundär progrediente Multiple Sklerose	
T25FW		Timed 25-Foot Walk
TBSS		Tract-Based Spatial Statistics
TFCE		Threshold-Free Cluster Enhancement
V1-7	Studienvisite 1-7	
vkC1A	verzerrungskorrigierte Rückenmarksfläche auf Höhe C1	

WoS		Wearing-off-Syndrom
ZNS	zentralen Nervensystem	

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Inhaltsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Multiple Sklerose	1
1.1.1 Verlaufsformen der Multplen Sklerose	1
1.1.2 Symptomatk der Multplen Sklerose	2
1.2 Diagnostk und Verlaufskontrolle der Multplen Sklerose	3
1.2.1 MRT als Prognostscher Marker	5
1.2.2 Digitale Gesundheitsüberwachung mittels Smartwatch	7
1.3 Behandlungsansätze der Multplen Sklerose	8
1.3.1 Einsatz von Natalizumab bei Multpler Sklerose	9
1.3.2 Das End-of-Dose Phänomen unter Natalizumab Therapie	10
2 Forschungslücke und Ziel der Arbeit	11
3 Material und Methoden	13
3.1 Studiendesign	13
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	13
3.3 Studienprotokoll	14
3.3.1 Klinische Untersuchung und Fragebögen	16
3.3.2 Datenanalyse der Smartwatch Parameter	19
3.3.3 MRT-Analysen	20
3.3.4 Datenanalyse der Magnetresonanztomographie	21
3.3.5 Statstsche Auswertung	24
4 Ergebnisse	28
4.1 Studienpopulaton und Datengrundlage	28

4.2	Aufreten und Charakterisierung des End -of-Dose Phänomens	30
4.3	Fatigue als zentraler Indikator für EOD	32
4.4	Bildgebende Analysen	32
5	<i>Diskussion</i>	36
5.1	Limitationen	38
5.2	Zusammenfassung	39
6	<i>Literatur- und Quellenverzeichnis</i>	42
7	<i>Anhang</i>	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Analysen	30
Tabelle 2: Vergleich klinischer Marker zwischen Studienbeginn und Studienende.....	30
Tabelle 3: Zusammenhänge der Rückenmarksfläche und der Rückenmarksatrophie mit klinischen und therapiebezogenen Variablen.	34

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studiendiagramm, welches das Studiendesign der MS-Saturate-Studie zusammenfasst, einschließlich der Patienten-Kohorte, Datenerhebung und Analyse.....	15
Abb. 2: Häufigkeit berichteter End-of-Dose-(EOD-)Symptome während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums.....	31
Abb. 3: Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Wearing-off-Symptomen und den Fatigue-Scores.....	35

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die aufgrund ihrer hohen Prävalenz eine erhebliche Relevanz für die Bevölkerung hat.(1) Sie zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit und ist eine der häufigsten Ursachen für nicht-traumatisch bedingte neurologische Behinderung.(2) Frühere Studien haben gezeigt, dass die MS tiefgreifende sozioökonomische Auswirkungen hat, die unter anderem durch die hohen Gesundheitskosten und mit dem Verlust von Erwerbsfähigkeit in Zusammenhang stehen.(3) Typischerweise manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, Frauen sind dabei etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer.(4) Die MS kann eine Vielzahl von neurologischen Beeinträchtigungen verursachen, darunter zählen unter anderem motorische, sensorische und kognitive Defizite. Die Summe der Defizite führt zur Einschränkung der Lebensqualität der Patienten.(5) Trotz zahlreicher möglicher Behandlungsmethoden, ist eine Heilung derzeit noch nicht möglich.(6)

1.1.1 Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

Zu Beginn der Erkrankung verläuft die MS bei etwa 85% bis 90% der Patienten im schubförmig remittierenden Verlauf (RRMS).(7) Die RRMS zeichnet sich aus durch klar abgrenzbare Schübe mit vollständiger oder partieller Remission. Ein Schub wird definiert durch neu aufgetretene oder sich verschlechternde neurologische Symptome, die sich innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen entwickeln und auf einen fokalen oder multifokalen entzündlich-demyelinisierenden Prozess im ZNS zurückzuführen sind. Die Beschwerden müssen mindestens 24 Stunden bestehen und damit ein Ereignis als neuer Schub gilt, muss der Beginn mindestens 30 Tage nach vorherigem Schubbeginn liegen.(4)

Im Verlauf der Erkrankung kann eine RRMS in eine sekundär progrediente MS (SPMS) übergehen. Diese geht mit einem chronisch fortschreitenden Verlauf der Erkrankung einher, der entweder mit oder ohne zusätzlich aufgesetzte Schübe auftreten kann. (8) Etwa 50% bis 60% der Patienten mit RRMS entwickeln im Verlauf eine SPMS.(9)

In 10% bis 15% der Fälle verläuft die Erkrankung von Beginn an als primär progrediente MS (PPMS). Hierbei kommt es zu einem langsamen Fortschreiten der Symptome ohne die typischen schubartigen Ereignisse. Die PPMS tritt in der Regel im höheren Alter (ca. im 40. Lebensjahr) auf und betrifft häufiger Männer.(4, 10)

1.1.2 Symptomatik der Multiplen Sklerose

Die Symptomatik der MS ist durch die komplexe und heterogene Pathophysiologie geprägt. Inflammation führt zur Schädigung Blut-Hirn-Schranke und verursacht neuropathologische Veränderungen, die mit Demyelinisierung und axonalem Schaden im ZNS einhergehen.(11) Diese Prozesse führen in der grauen und auch in der weißen Substanz zu Entmarkungsherden, wodurch die neuronale Signalweiterleitung beeinträchtigt wird. Je nach Ausprägung und Lokalisation können diese klinisch stumm bleiben oder führen zu einer Vielzahl klinischer Manifestationen.(12)

Bei der RRMS manifestieren sich die Symptome typischerweise akut und bilden sich im Verlauf teilweise oder vollständig zurück.(13) Zu den häufigsten Frühsymptomen gehören Sensibilitätsstörungen mit 30% bis 40%, sowie die Retrobulbärneuritis mit 20% bis 30%. Über 50% der Patienten geben an unter chronischer Erschöpfung zu leiden, welche auch als Fatigue bezeichnet wird.(4) Auch motorische, zerebelläre und autonome Funktionseinschränkungen können sowohl zu Beginn als auch im weiteren Krankheitsverlauf auftreten. Auch kognitive Einschränkungen führen zu erheblicher Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens.(4)

Beim Übergang in die SPMS kommt es zu einer progredienten Verschlechterung der neurologischen Funktionen. Klinisch dominieren hierbei die progredienten motorischen Einschränkungen, Gangstörungen, Spastik sowie die Zunahme von

autonomen Funktionsstörungen.(14) Diese Entwicklung führt häufig zu einer fortschreitenden Einschränkung der Mobilität, einer steigenden Behinderungsakkumulation und einer zunehmenden Pflegebedürftigkeit.(14)

Auch bei der PPMS steht eine kontinuierliche Verschlechterung der Symptome im Vordergrund. Auch hier zeigen sich insbesondere eine progrediente Paraparese, zunehmende Gangstörungen sowie frühzeitige Blasenfunktionsstörungen, welche häufig schneller zu einem höheren Behinderungsgrad führen.(15)

Unabhängig vom klinischen Verlauf der Erkrankungen tragen sowohl schubassoziierte Verschlechterung (relapse-associated worsening, RAW) als auch schubunabhängige Krankheitsprogression (progression independent of relapse activity, PIRA) maßgeblich zur langfristigen Behinderungsentwicklung bei.(16)

Im Verlauf der Erkrankung kommt es oftmals zu einer Einschränkung der Mobilität und zu einer zunehmenden Pflegebedürftigkeit. Die Prognose hängt von diversen Parametern ab, wie beispielsweise der Verlaufsform der Erkrankung, der Schubrate sowie auch der Behandlungsstrategie und ist damit sehr individuell.(17) Schübe tragen maßgeblich zur Verschlechterung der Symptome bei. Die größten Risikofaktoren für die unvollständige Rückbildung der Beschwerden stellen höhere Lebensalter, Geschlecht sowie vorbestehende Behinderungen dar.(18, 19) In einer Studie aus dem Jahr 2022 konnte gezeigt werden, dass bei einer mit Placebo behandelten Gruppe von MS-Patienten mit geringer Behinderung (Expanded Disability Status Scale, EDSS 1) eine Gehhilfe innerhalb von 18,48 Jahren erforderlich wurde (EDSS 6). In der Vergleichsgruppe, in der Patienten mit krankheitsmodifizierenden Therapien behandelt wurden, konnte dieser Zeitpunkt um 3,09 Jahre verzögert werden.

1.2 Diagnostik und Verlaufskontrolle der Multiplen Sklerose

Zum Zeitpunkt der Studie wurde zur Diagnosestellung der MS die McDonald-Kriterien von 2017 angewendet. Für die Diagnosestellung ist sowohl eine räumliche als eine zeitliche Dissemination erforderlich.

Die räumliche Komponente ergibt sich dabei durch neurologische Symptome, die auf zwei räumlich getrennte Läsionen hindeuten, oder durch den

bildmorphologischen Nachweis von mindestens zwei Läsionen im periventrikulären, juxtakortikalen, infratentoriellen oder spinalen Regionen.(20)

Die zeitliche Dissemination kann entweder durch das klinische Auftreten eines zweiten Schubes, durch das zeitliche Vorhandensein von einer Kontrastmittel aufnehmenden und einer nicht Kontrastmittel aufnehmenden Läsion in der MRT oder durch den Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor bestätigt werden. Diese Befunde weisen darauf hin, dass zu unterschiedlichen Zeitpunkten entzündliche Aktivität stattgefunden hat.(4, 21)

Zur Überwachung beider Domänen empfiehlt sich eine regelmäßige Durchführung einer ausführlichen Anamnese sowie einer klinischen Untersuchung. Dabei kommen bewährte Fragebögen und klinische Scores zum Einsatz. Hierzu gehört die Erhebung des EDSS, einer anerkannten Skala zur Bestimmung des Behinderungsgrades bei MS.(22, 23) Zur Beurteilung der kognitiven und physischen Fähigkeiten der Patienten wird der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)-Score verwendet.(22, 24)

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und möglichen unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen werden regelmäßige MRT-Kontrollen empfohlen.(4, 6, 25) Da jedoch nachweislich Gadolinium-Ablagerungen im Gehirn auftreten, deren langfristige Auswirkungen noch nicht vollständig geklärt sind, wird im weiteren Verlauf weitgehend auf die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel verzichtet.(26)

Mit den zunehmenden therapeutischen Möglichkeiten, insbesondere im Bereich der immunmodulatorischen Behandlung, gewinnt die individuelle Perspektive von Patienten zunehmend an Bedeutung. Die subjektiv empfundene Lebensqualität rückt damit verstärkt als relevantes Therapieziel in den Fokus. Lebensqualität ist jedoch ein dynamisches und vielschichtiges Konstrukt, dessen Erfassung differenzierte und sensitive Messinstrumente erfordert, um den tatsächlichen Einfluss medizinischer Interventionen valide abzubilden. (27)

Die sogenannte PROMs-Initiative (Patient Reported Outcome Measures) hat sich zum Ziel gesetzt, patientenzentrierte Informationen systematisch in klinische Entscheidungsprozesse sowie in die Versorgung und Versorgungsforschung zu integrieren. Hierbei kommen unter anderem Fragebögen zum Einsatz, um Symptome wie Lebensqualität, Fatigue und Schlafqualität zu erfassen.(28)

In den angewendeten Untersuchungen wurde dieser patientenzentrierte Ansatz umgesetzt, indem verschiedene validierte Instrumente zur Messung zentraler Symptomkomplexe eingesetzt wurden.(29)

1.2.1 MRT als Prognostischer Marker

Die entzündliche Krankheitsaktivität bei MS lässt sich einerseits durch neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen, durch Kontrastmittel aufnehmende Läsionen oder mit der Zeit entstehende sogenannte T1-black holes darstellen.(30) Aktive Läsionen, welche in der T1-Sequenz Kontrastmittel aufnehmen, entwickeln sich in 20% bis 40% der Fälle zu black holes. Diese sind erkennbar durch mittig dunkle Areale, die in der T1 Sequenz von einem hellen Ring umgeben sind.(31) Black holes sind ein Zeichen für Gewebeschäden und sind mit höherem Behinderungsgrad durch MS assoziiert.(32)

Die in der Magnetresonanztomographie (MRT) gemessene Krankheitsaktivität muss dabei nicht zwingend mit der klinischen Symptomatik des Patienten übereinstimmen. Dieses Phänomen wird als klinisch-radiologisches Paradoxon bezeichnet.(33, 34) Die Frequenz neuer Läsionen nimmt im Alter und bei Fortschreiten der Erkrankung ab, wodurch es zunehmend schwieriger wird, die MS Läsionen von mikrovaskulären Veränderungen zu unterscheiden.(35)

Zudem kommt es im Verlauf der Erkrankung aufgrund zunehmender Neurodegeneration durch Verlust von Axonen zu einer fortschreitenden Atrophie des Gesamthirnvolumens.(36, 37) In einer Studie wurde über einen Beobachtungszeitraum von 7,5 Jahren bei Patienten mit MS eine jährliche Hirnatrophie von -0,51% festgestellt. Bei der gesunden Kontrollgruppe konnte lediglich -0,27% Atrophie gemessen werden. Zudem war bei der Kontrollgruppe die Atrophie altersabhängig, während in der Gruppe der MS-Patienten keine Korrelation zwischen der Atrophie und dem Alter bestand.(38) Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Hirnatrophie zusammen mit der gesamten Läsionslast, über ein Jahr hinweg gemessen, prognostisch für den EDSS-Status 10 Jahre später ist.(39) Limitierende Faktoren für die klinische Nutzung der Hirnatrophie als prognostischer Marker sowie als Indikator für das Therapieansprechen sind verschiedene

physiologische und lebensstilbedingte Einflüsse. So kann die Nahrungsaufnahme die Hirnstruktur direkt oder indirekt beeinflussen, beispielsweise durch Mikronährstoffmangel(40) oder Übergewicht, die mit neuronalen Veränderungen und Hirnvolumenverlust in Zusammenhang stehen.(40, 41) Der Konsum von Alkohol wirkt neurotoxisch und ist schon bei moderaten Mengen mit strukturellen Veränderungen und Atrophie verbunden, wodurch die Interpretation von Therapieeffekten erschwert wird. (42) Ebenso führt Tabakkonsum zu zellulären Schäden, aktiviert neuroinflammatorische Prozesse und führt durch vaskuläre Veränderungen zu einer zerebralen Hypoperfusion, was zu einer beschleunigten Atrophie führen kann. (43, 44) Erhöhte Körperfettanteile sind mit systemischer Entzündung und metabolischen Veränderungen assoziiert, die ebenfalls das Gehirnvolumen beeinflussen (45). Auch physiologische Faktoren spielen eine wichtige Rolle. So sind fortschreitendes Alter sowie männliches Geschlecht assoziiert mit einem erhöhtem Verlust an Gehirnvolumen.(46) Genetische Faktoren, wie bestimmte APOE-Allele, beeinflussen das Risiko für neurodegenerative Veränderungen.(47) Auch vaskuläre Faktoren, Schlafqualität(48) und systemische Entzündungsmarker wirken sich auf das Hirnvolumen aus. (49) Zusätzlich muss bei der Messung der Atrophie auch die sogenannte Pseudoatrophie berücksichtigt werden. Diese tritt auf, wenn es zu einer Verschiebung des Flüssigkeitshaushaltes im Gehirn kommt, was eine Änderung des Wasserhaushaltes in den Zellen zur Folge hat und somit zu einer induzierten Atrophie führen kann.(50) Ein solches Phänomen wird unter anderem bei der Therapie mit Natalizumab (NTZ) beobachtet. Durch den entzündungshemmenden Effekt von NTZ kommt es zu einer Reduktion des entzündungsbedingten Ödems im Gehirn und kann damit zu einer Pseudoatrophie führen. (51)

Eine alternative prognostische Methode für den Krankheitsprogress ist die Atrophie des Rückenmarks (RM).(52, 53) Eine Querschnittsstudie mit 231 MS-Patienten zeigte über einen Zeitraum von sechs Jahren, dass die Krankheitsdauer mit dem Rückenmarksvolumen (SCV) korreliert, nicht jedoch mit der Atrophie des Rückenmarks in diesem Zeitraum. Patienten mit einer diagnostizierten SPMS wiesen insgesamt ein geringeres SCV auf, jedoch keine stärkere Atrophie als Patienten mit RRMS. Schübe bei Patienten mit einer RRMS sind mit einer stärkeren Atrophie des Rückenmarks assoziiert, jedoch nicht mit dem Gesamtvolumen des Rückenmarks. (54)

Über die Dynamik der Atrophie in den unterschiedlichen Krankheitsstadien ist bisher wenig bekannt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Atrophie bis zu vier Jahre vor Umwandlung einer RRMS in eine SPMS deutlich stärker war (RRMS→RRMS: -0,88%/Jahr, RRMS→SPMS: -2,2%/Jahr) und sich dann bei Umwandlung in die SPMS verlangsamte und der Atrophie von anderen SPMS-Patienten anglich. (3)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Patienten mit Krankheitsprogress die Atrophierate des Rückenmarks signifikant höher ist als bei Patienten ohne Krankheitsprogress. Die Hirnatrophierate war währenddessen nicht signifikant erhöht.(53)

Eine Untersuchung des Rückenmarks gehört nicht routinemäßig zu den Verlaufskontrollen bei MS. Gründe hierfür sind die zusätzlichen Kosten, der Zeitaufwand und auch technische Ressourcen.(55, 56) Das zervikale Rückenmark auf Höhe des zweiten und dritten Wirbelkörpers (C2/C3) ist im Standard-Schädel-MRT-Protokoll nicht enthalten. Das Foramen magnum auf Höhe des ersten Wirbelkörpers (C1) wird jedoch mit der sagittalen T1-gewichteten Aufnahme erfasst (57) und korreliert deutlich stärker mit dem zervikalen Rückenmark als mit dem Hirnvolumen.(58) Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass die Atrophie des zervikalen Rückenmarkes zuverlässiger mit der klinischen Beeinträchtigung des Patienten korreliert, als die Läsionslast oder die Hirnatrophie.(52)

1.2.2 Digitale Gesundheitsüberwachung mittels Smartwatch

In der Medizin und damit auch in der Neurologie gewinnt die digitale Gesundheitsüberwachung der Patienten zunehmend an Bedeutung. Dabei kann man zwischen aktivem und passivem Monitoring unterscheiden. Beim aktiven Monitoring müssen die Patienten selber mit dem System interagieren, beispielsweise indem krankheitsspezifische Messungen erfasst oder eingegeben werden. Beim passiven Monitoring wird kein aktives Handeln des Patienten benötigt, die Patientendaten werden ohne weiteres Zutun erfasst.(59) Beispielsweise können mittels eines Fitnesstrackers (Smartwatch) kontinuierlich Daten wie die Schrittzahl, Herzfrequenz oder Schlafparameter aufgezeichnet

werden. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass objektive Echtzeitdaten kontinuierlich erfasst werden, ohne dass der Patient zusätzlich belastet wird.(59)

Digitale Gesundheitstechnologien (DGT) werden von der US-amerikanischen Food and Drug Administration definiert als umfassende Technologien, die „Computerplattform“, „Konnektivität“ im Sinne von Datenübertragung, die „Software“ und „Sensoren“ als wesentliche Merkmale nutzen, um sie im gesundheitsbezogenen Kontext einzusetzen.(60)

DGTs könnten genutzt werden um individuelle Patientendaten zu monitoren und zu bewerten, um daraus letztendlich Rückschlüsse für Therapieentscheidungen oder die Prognose zu ziehen. Beispielsweise ist die MS ein sehr heterogenes Krankheitsbild, das sich stetig verändert. Insbesondere bei solchen Erkrankungen ist es wichtig auch kleine Veränderungen frühzeitig erfassen zu können.(61) DGTs haben darüber hinaus das Potenzial, neurologische und neurokognitive Beschwerden zu erfassen, für die bisher keine klinischen Biomarker existieren.(62) Ein Beispiel ist das EOD-Phänomen, das unter NTZ-Therapie auftreten kann. Es gibt derzeit keine objektiven Parameter zur Detektion des EOD. Klinische und therapeutische Entscheidungen müssen bislang auf der Grundlage subjektiver Patientenberichte getroffen werden.(63)

1.3 Behandlungsansätze der Multiplen Sklerose

Zur Behandlung der MS unterscheidet man zum einen die akute Schubtherapie, welche aus einer Stoßtherapie mit Hochdosis-Glukokortikoiden oder einer Plasmapherese besteht.(64, 65) Zum anderen gibt es krankheitsmodifizierende Therapien (DMT= disease-modifying-therapy), die darauf abzielen, akute Schübe, den Krankheitsprogress sowie die kernspintomographisch messbare Aktivität der Erkrankung zu reduzieren.(66) Die Wahl der Therapie hängt dabei von der Verlaufsform der Erkrankung sowie der klinischen Aktivität des Patienten ab.

Es wird unterschieden zwischen einer milden, moderaten und hochaktiven Verlaufsform.(6) Von der hochaktiven Verlaufsform spricht man unter anderem, wenn ein Schub mit schweren alltagsrelevanten Defiziten einhergeht, die

Schubsymptome nur gering regressiv sind, eine hohe Schubfrequenz vorliegt oder eine hohe Läsionslast in der MRT festgestellt wird.(6)

In Abhängigkeit von der Schubaktivität, der Läsionsdynamik in der MRT, Erkrankungsprogression sowie individuellen Risikofaktoren(67) erfolgt eine Monotherapie mit Immunmodulatoren oder Immunsuppressiva, die je nach Schubratenreduktion in die Kategorien 1 bis 3 eingeteilt werden. Ein Beispiel ist NTZ, ein Wirkstoff der Kategorie 3, welcher bei hochaktiven Verlaufsformen eingesetzt wird.(4, 6)

1.3.1 Einsatz von Natalizumab bei Multipler Sklerose

2006 wurde NTZ als erster monoklonaler Antikörper für die Behandlung der RRMS zugelassen.(68) Er richtet sich gegen den VLA-4-Rezeptor auf der Oberfläche von Lymphozyten. Dadurch hemmt NTZ die Interaktion zwischen dem VLA-4-Rezeptor und dem Gehirndothel, wodurch die Migration von Entzündungszellen in das ZNS blockiert wird.(69) Durch diese Wirkweise reduziert sich die effektive Anzahl der neuen entzündlichen Läsionen und das Risiko klinischer Schübe.(70) Im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe konnte die Schubrate um 67% verringert werden, bei 96% der Teilnehmer unter NTZ Therapie kam es nicht zu neuen Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen, während in der Kontrollgruppe lediglich bei 68% keine neuen Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen detektiert werden konnten. (11, 68) NTZ wird entweder alle vier Wochen oder in einem verlängerten Intervall alle sechs Wochen verabreicht.(71) Die Standarddosis beträgt 300mg, die entweder subkutan (s.c) oder intravenös (i.v) appliziert wird.(71)

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen mit einer von zehn betroffenen Behandelten, gehören Kopf- und Gelenkschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Fatigue und eine erhöhte Infektionsneigung.(72) Ein relativ seltenes, jedoch wichtiges Risiko unter NTZ-Therapie ist das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), mit einer Gesamtinzidenz von 34,8 pro 10.000 Patienten (Stand: 01.08.2023).(6)

PML ist eine opportunistische Infektion, die durch die Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird. Zur Risikostratifizierung einer PML wurde

ein Algorithmus entwickelt, der die Therapiedauer, vorangegangene Behandlungen mit Immunsuppressiva sowie die Höhe des Anti-JCV-Antikörper-Index-Wertes berücksichtigt.(73) Die regelmäßige klinische Überwachung auf die Symptome einer PML ist dennoch essenziell.(74)

Einige Patienten berichten zudem am Ende des Infusionsintervalls über das sogenannte EOD-Phänomen. Dieses zeichnet sich aus durch verstärkte Fatigue und passagere Verschlechterung bereits bestehender neurologischer Defizite.(75, 76)

1.3.2 Das End-of-Dose Phänomen unter Natalizumab Therapie

Der genaue Pathomechanismus des EOD-Phänomens ist noch nicht vollständig geklärt, unterscheidet sich jedoch pathophysiologisch von der Krankheitsaktivität, die sich durch klinische Symptome oder neue kontrastmittelaufnehmende Läsionen im MRT äußert.(77)

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass es zu einer Entsättigung des VLA-4-Rezeptors gegen Ende des Behandlungsintervalls kommt, was zu einer verstärkten Migration von Zytokin-produzierenden Leukozyten führen könnte. Die subklinischen Veränderungen können sich symptomatisch als EOD manifestieren. (77) Frühere Studien konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von NTZ oder der alpha4-Integrin-Sättigung und dem Auftreten des EOD-Phänomens nachweisen, sodass die zugrunde liegenden Mechanismen weiterhin unklar sind. (75, 78)

Darüber hinaus werden auch demographische Parameter, wie erhöhtes Körpergewicht, und die beschleunigte Ausscheidung von Natalizumab und damit das begünstigte Auftreten von EOD diskutiert.(77)

Auch individuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik können die Verfügbarkeit und Wirksamkeit von Natalizumab während des Infusionszyklus beeinflussen.(79)

Eine Verkürzung des Therapieintervalls würde zwar theoretisch den Zeitraum mit partiell abnehmender Rezeptorblockade verkürzen, gleichzeitig würde der Wirkstoffspiegel sich deutlich erhöhen und damit auch das Risiko für

schwerwiegende Nebenwirkungen wie der PML. Daher wird eine vorgezogene Dosierung nicht als sinnvoll angesehen.(80)

2 Forschungslücke und Ziel der Arbeit

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität und des EOD-Phänomens bei Patienten mit MS stützt sich bislang auf klinischer und anamnestischer Einschätzung sowie die Anwendung etablierter Biomarker wie der Kernspintomographie oder des EDSS. Diese Methoden reichen jedoch nicht aus, um die komplexen, dynamischen und häufig subklinisch verlaufenden Krankheitsmechanismen adäquat abzubilden. Insbesondere fluktuierende Symptome wie Fatigue und funktionelle Einschränkungen entziehen sich häufig der objektiven Erfassung. Vor dem Hintergrund der ausgeprägten interindividuellen Heterogenität der MS, besteht ein hoher Bedarf an sensitiven, kontinuierlichen und individuellen Messmethoden, um Veränderungen möglichst frühzeitig zu erfassen.

Digitale Gesundheitstechnologien, insbesondere Aktivitätsmessungen mittels Smartwatch, ermöglichen neue Optionen zur objektiven Erfassung funktioneller Parameter im Alltag der Patienten. Ergänzt wird dies durch multimodale MRT-Messungen, welche unter Anderem quantitative Analysen der spinalen Atrophie sowie der Läsionslast zulassen. Diese ermöglichen eine differenzierte Beurteilung inflammatorischer und neurodegenerativer Prozesse. Die kombinierte Anwendung kontinuierlich erhobener digitaler Biomarker und multimodaler MRT-Parameter zur systematischen Untersuchung des EOD-Phänomens und der Krankheitsaktivität, wurde bisher noch nicht in einem Studienansatz untersucht. Dazu zählt insbesondere der Zusammenhang zwischen objektivierbaren Veränderungen der körperlichen Aktivität im Alltag, subjektiven Symptomen wie Fatigue und radiologischen Markern.

Vor diesem Hintergrund wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Auftreten von EOD-Phänomenen bei MS-Patienten unter NTZ-Therapie nicht ausschließlich subjektive Symptomfluktuationen widerspiegelt, sondern auch Ausdruck von subklinischer inflammatorischer oder neurodegenerativer Krankheitsaktivität ist.

Diese könnte sich in messbaren Veränderungen der spinalen Atrophie, einer Dynamik der Läsionslast sowie Veränderungen diffusionsgewichteter MRT-Parameter, widerspiegeln und mit digitalen Aktivitätsparametern sowie klinischen und subjektiven Symptommustern korrelieren. Es wurde zudem angenommen, dass dynamische Aktivitätsparameter aus kontinuierlichem Monitoring der Smartwatches sensitive Marker für funktionelle Einschränkungen darstellen, die mit strukturellen ZNS-Veränderungen und EOD assoziiert sind und somit zur verbesserten Detektion subklinischer Krankheitsprozesse beitragen können.

Ziel dieser Dissertation war es, das EOD-Phänomen systematisch mithilfe eines integrierten multimodalen Ansatzes zu charakterisieren. Hierzu sollten MRT-Parameter und Smartwatch-basierte Aktivitätsparameter longitudinal analysiert und zu klinischen Skalen und standardisierten Fatigue-Instrumenten in Beziehung gesetzt werden. Ein zentrales Ziel bestand darin zu prüfen, ob EOD mit objektivierbaren strukturellen Veränderungen des ZNS assoziiert ist. Darüber hinaus wurde untersucht inwieweit digitale Aktivitätsparameter als sensibler Marker für subtile Veränderungen dienen und einen zusätzlichen diagnostischen Mehrwert gegenüber etablierten klinischen und radiologischen Verfahren bieten.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag dabei auf der Analyse der radiologischen und Smartwatch-basierten Daten und deren Integration in ein multimodales Modell zur verbesserten Charakterisierung des EOD-Phänomens und der subklinischen Krankheitsaktivität bei MS.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie wurde in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Deutschland durchgeführt. Insgesamt wurden 34 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon stammten fünf Patienten aus externen Zuweisungen von neurologischen Praxen in Düsseldorf, während 28 Patienten regulär am Universitätsklinikum in Düsseldorf behandelt wurden. Die Kohorte wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet. Für die Durchführung der Studie wurde ein Ethikvotum gemäß den Vorgaben der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf beantragt und am 28.10.2022 unter der Studiennummer 2022-2035 erteilt. Bei clinical trials ist die Studie unter der NCT-Nummer 05701423 zu finden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die zentralen Einschlusskriterien für die Studie waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, eine RRMS-Diagnose gemäß den McDonald-Kriterien von 2017 sowie eine Behandlung mit subkutanem oder intravenösem Natalizumab.

Ausschlusskriterien umfassten einen akuten MS-Schub und/ oder eine Kortikosteroid Behandlung innerhalb der letzten sechs Wochen, eine bestehende Schwangerschaft, sowie jegliche Komorbiditäten, die das Verständnis oder die erfolgreiche Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten. Zudem wurden Patienten mit einer Diagnose einer primären oder sekundären chronischen progredienten MS, sowie eine zusätzliche Immunsuppression (mit Ausnahme von Natalizumab) ausgeschlossen.

3.3 Studienprotokoll

Die Therapiefrequenz variierte je nach individueller Einstellung zwischen einem vier- oder sechs-Wochen-Intervall. An jedem Therapietermin wurde eine standardisierte Visite durchgeführt (siehe Abb. 1).

Während jeder Visite füllten die Probanden validierte Fragebögen aus, die verschiedene Aspekte der Krankheitsaktivität und Lebensqualität erfassten. Zusätzlich wurden zu festgelegten Zeitpunkten weiterführende klinische und bildgebende Untersuchungen durchgeführt. In der ersten Visite (V1) sowie in der letzten Visite (je nach Intervall V5 oder V7) wurde eine multimodales zerebrales MRT durchgeführt.

Die neurologische Funktionsbewertung mittels EDSS und MSFC erfolgte zu drei Zeitpunkten: zu Beginn der Studie (V1), in der mittleren Visite (V3/4) sowie bei der Abschlussuntersuchung (V5/7). An diesen drei Visiten wurde zudem peripheres Blut abgenommen, um mononukleäre Blutzellen (PBMCs) für immunologische Analysen zu isolieren, die nicht Bestandteil dieser Promotionsarbeit waren.

Während des gesamten Studienzeitraums trugen die Probanden kontinuierlich eine Smartwatch, die das tägliche Aktivitätsniveau wie z.B. die Schrittzahl, Schlafdauer sowie Herzfrequenzparameter erfassten. Die kontinuierliche digitale Datenerhebung diente der Erfassung individueller Verläufe und der Identifikation potenzieller digitaler Biomarker zur frühzeitigen Erkennung von Krankheitsveränderungen oder therapieassoziierten Effekten wie dem EOD.

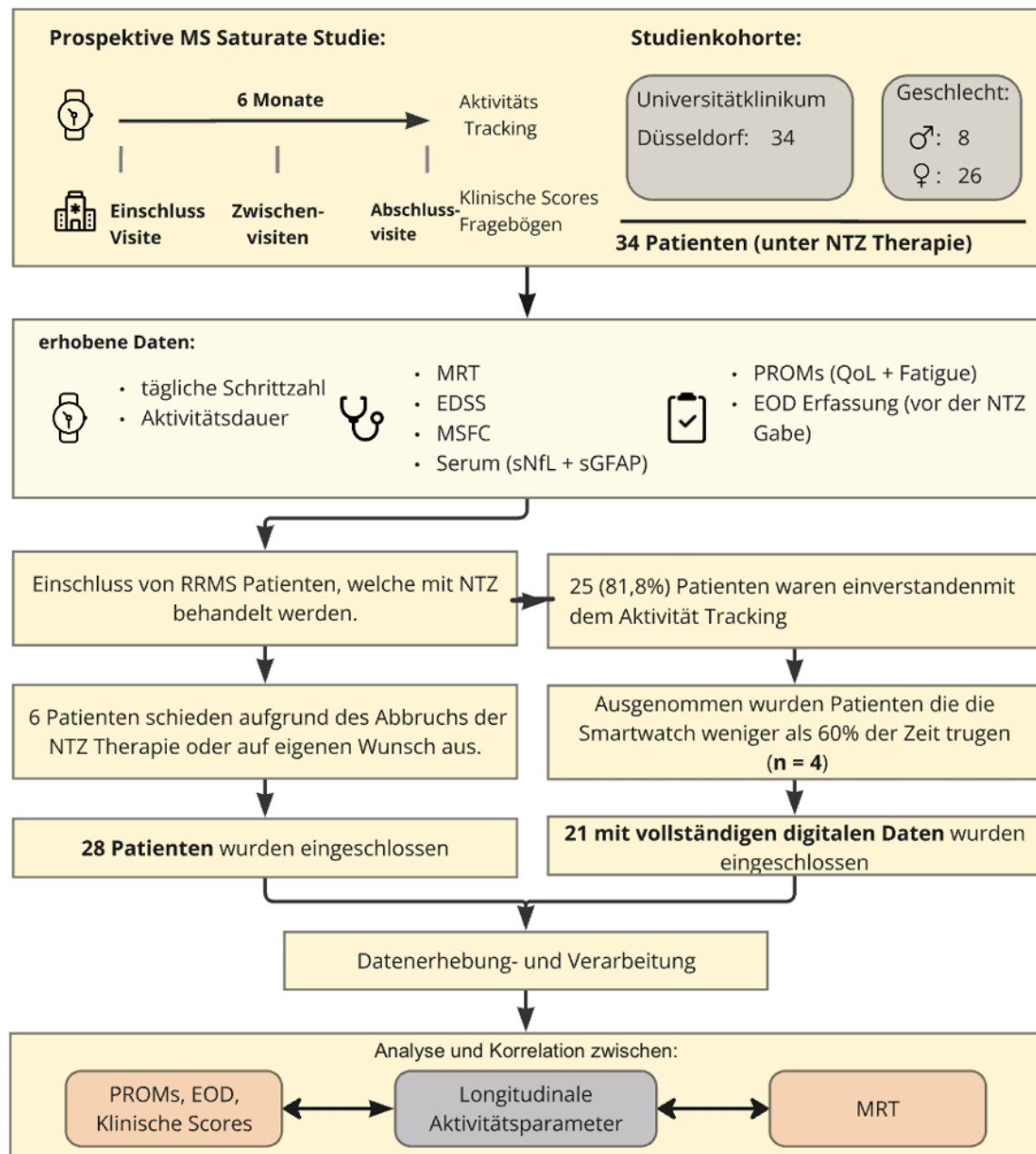


Abb. 1: Studiendiagramm, welches das Studiendesign der MS-Saturate-Studie zusammenfasst, einschließlich der Patienten-Kohorte, Datenerhebung und Analyse. RRMS-Patienten, die mit NTZ behandelt wurden, wurden mittels Smartwatches, Serum-Biomarkern, MRT-Messungen und klinischen Bewertungen überwacht. EDSS= Expanded Disability Status Scale, EOD= End of Dose, FSMC= Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, FSS= Fatigue Severity Scale, MRT= Magnetresonanztomographie, MSFC= Multiple Sklerosis Functional Composite, NTZ= Natalizumab, PBMC= periphere Blut mononukleäre Zellen. PROM=Patient reported outcome measures

3.3.1 Klinische Untersuchung und Fragebögen

Expanded Disability Status Scale

Der EDSS stellt bislang den international anerkannten Goldstandard zur systematischen Erfassung neurologischer Beeinträchtigungen bei Patienten mit MS dar. Die Bewertung erfolgt durch eine umfassende klinisch-neurologische Untersuchung, die sowohl eine körperliche Untersuchung als auch eine Anamnese einschließt. Es werden mehrere spezifische Funktionssysteme beurteilt, darunter die Pyramidenbahnzeichen, die Sensibilität, das Kleinhirn, der Hirnstamm, die zerebralen Funktionen, die Sehfunktion sowie die Kontrolle von Blasen und Mastdarmfunktion. Jeder dieser Bereiche wird einzeln bewertet und anschließend in einem Gesamtscore miteinander verrechnet, sodass ein differenziertes Bild des neurologischen Zustands entsteht.(23)

Die Skala reicht dabei von 0 (keine neurologischen Auffälligkeiten) bis 10 (Tod infolge der MS) und ermöglicht damit eine abgestufte Quantifizierung des Krankheitsprogresses.

Besonders im mittleren Bereich der Skala stehen Mobilität und Gehfähigkeit im Vordergrund, wodurch Veränderungen in der Alltagsfunktion und körperlichen Leistungsfähigkeit sehr sensitiv erfasst werden.(81) Trotz bekannter Limitationen, wie der starken Gewichtung motorischer Fähigkeiten und geringer Sensitivität für kognitive oder fatiguebezogene Symptome, bleibt der EDSS aufgrund seiner weit verbreiteten Nutzung und guten Vergleichbarkeit ein zentrales Instrument in der klinischen Praxis sowie in der Erforschung der MS.(82)

Multiple Sclerosis Functional Composite

Der MSFC wurde als ergänzendes und sensitives Instrument zum EDSS entwickelt, um funktionelle Beeinträchtigungen infolge der MS objektiv und multidimensional zu erfassen.(83) Während der EDSS stark auf motorische Funktionen und insbesondere die Gehfähigkeit fokussiert ist, bietet der MSFC eine Bewertungsmöglichkeit die breiter angelegt ist. Es werden verschiedene Domänen wie die grobmotorische Funktion, Feinmotorik und kognitive Leistungsfähigkeit erfasst.(84) Er wurde initial entwickelt, um Veränderungen des MS-Verlaufes früher

abbilden zu können als der EDSS, der insbesondere in niedrigen und mittleren Behinderungsgraden eine geringe Sensitivität für Veränderungen aufweist.(85)

Der MSFC setzt sich aus drei Subtests zusammen die eine differenzierte Bewertung motorischer und kognitiver Funktionen ermöglichen: (22, 24)

1. Timed 25-Foot Walk Test: Dieser Test misst die Gehgeschwindigkeit über eine definierte Strecke (25 Fuß= 7,62m). Dieser Subtest gilt als sensitiver Indikator für die grobmotorischen Fähigkeiten und detektiert subtile Verschlechterungen der Mobilität. Der Test ist leicht durchführbar, objektiv messbar und gut reproduzierbar.(86)
2. 9-Hole Peg Test: Der 9HPT erfasst die Feinmotorik und Handgeschicklichkeit durch das Einsetzen und Entfernen von neun Stiften in eine vorgegebene Unterlage auf Zeit. Mit diesem Test lassen sich Veränderungen der oberen Extremität frühzeitig erkennen, da motorische Einschränkungen der Hände einen erheblichen Einfluss auf die Alltagsaktivität haben.(87)
3. Paced Auditory Serial Addition Test: Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses mittels auditiv präsentierter Rechenaufgaben unter Zeitdruck. Dieser Test ist besonders sensitiv für kognitive Beeinträchtigungen, die im EDSS kaum abgebildet werden.(88)

Fatigue Skala für Motorik und Kognition

Der FSMC wurde entwickelt, um Fatigue, als eines der häufigsten und belastendsten Symptome bei Patienten mit MS, differenziert zu erfassen. Dazu wird Fatigue in zwei Dimensionen unterteilt. Die motorische und kognitive Erschöpfung. Es handelt sich bei dem FSMC um ein Selbstbeurteilungsinstrument und besteht aus 20 Items. (89)

Fatigue Severity Scale

Der FSS dient der quantitativen Erfassung der Fatigue und besteht aus insgesamt 9 Items, die auf einer 7-stufigen Likert-Skala (1= stimme überhaupt nicht zu bis 7= stimme voll zu) bewertet werden. Der Gesamtscore wird als Mittelwert der Antworten berechnet, ein Mittelwert von ≥ 4 gilt als Indikator für eine klinisch relevante Fatigue. Der FSS ist ein international anerkanntes, leicht anwendbares Instrument und ermöglicht eine standardisierte Beurteilung der Fatigue-Schwere.(90)

Brief Fatigue Inventory

Der BFI dient der raschen Einschätzung von Fatigue sowie ihrer Auswirkung auf den Alltag. In Bezug auf die letzten 24h werden drei Fragen auf einer Skala von 0 bis 10 zur Intensität der Fatigue und sechs Fragen zu deren funktionellen Auswirkung auf das tägliche Leben gestellt. Der Mittelwert ermöglicht eine Klassifizierung in leichte (1-3), moderate (4-6) oder schwere (7-10) Fatigue.(91)

WHOQOL-BREF-Fragebogen

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der WHOQOL-BREF-Fragebogen von der WHO entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Erfasst wird die subjektive Einschätzung des physischen und psychischen Wohlbefindens ebenso wie die sozialen Beziehungen und Umweltfaktoren (wie etwa Sicherheit und Zugang zur Gesundheitsversorgung). Die Bewertung erfolgt über eine 5-stufige Likert-Skala, welche aufsummiert werden. Höhere Werte entsprechen dabei einer höheren Lebensqualität.(92)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Ebenfalls ein zentrales Symptom bei der MS ist die Schlafqualität. In vergangenen Studien konnte gezeigt werden, dass bis zu 60% aller MS-Patienten pathologische

PSQI-Werte aufweisen. Schlechter Schlaf korreliert dabei signifikant mit erhöhter Fatigue, kognitiven Einschränkungen und depressiven Symptomen.(93)

Der PSQI erfasst verschiedene Dimensionen wie subjektive Schlafqualität, Einschlafzeit, Gesamtdauer, Schlafunterbrechungen, Schlafmittelgebrauch und die Tagesbefindlichkeit. Scores über 5 gelten als Hinweis auf eine klinisch relevante Schlafstörung. (94)

3.3.2 Datenanalyse der Smartwatch Parameter

Nach Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligungserklärung erhielten die Patienten eine Smartwatch der Marke Withings (Modell HWA09, 1-All-Int, 2021), die mit dem Smartphone des Patienten gekoppelt wurde. Die erfassten Daten wurden an den DSGVO-konformen Server von Withings übertragen. Die Patienten wurden angewiesen, die Smartwatch während der gesamten Studiendauer kontinuierlich zu tragen, sowohl tagsüber als auch nachts. Eine Übersicht des Studienablaufs ist in Abb. 1 dargestellt.

Die Smartwatch erfasste im Verlauf der Studie verschiedene Aktivitätsparameter, darunter die Anzahl der täglich zurückgelegten Schritte sowie die geschätzte Dauer von leichter, moderater und intensiver (starker) körperlicher Aktivität (in Sekunden). Diese Einteilung basiert auf den Physical Activity Guidelines for Americans(95) und dem Compendium of Physical Activities.(96)

Zudem wurden Schlaf- und Herz-Kreislauf-Daten erfasst, die jedoch nicht Teil der vorliegenden Analyse sind.

Eine Untergruppe der Studienteilnehmenden trug während des gesamten Beobachtungszeitraums kontinuierlich eine Smartwatch um alltagsnahe Bewegungsdaten zu erfassen.

Für die Analyse der Aktivitätsdaten wurden die Trageadhärenz definiert als Nutzung der Smartwatch an mindestens 60% der vorgegebenen Wachstunden (6:00-23:00Uhr). Die Wachzeiten wurden an die individuellen Schlafberichte und die jeweilige Zeitzone angepasst. Nur Tage, die dieses Kriterium erfüllten, flossen in die Analyse ein. Teilnehmende, die die Adhärenz an mehr als 40% der Studientage

nicht erreichten oder insgesamt weniger als 30 Tage Daten bereitstellten, wurden ausgeschlossen.

Die Rohdaten wurden zunächst zu täglichen Gesamtschritten aggregiert, um interindividuelle Unterschiede in der allgemeinen körperlichen Aktivität zu erfassen. Für zyklische Auswertungen, beispielsweise im Zusammenhang mit den Verabreichungsintervallen der Therapie, wurden alle Aktivitätsvariablen innerhalb der jeweiligen Person Z-Score-normalisiert (Subtraktion des individuellen Mittelwerts und Division durch die individuelle Standardabweichung). Auf diese Weise konnten individuelle Grundaktivitätsniveaus berücksichtigt und intraindividuelle Muster vergleichbar dargestellt werden. Zusätzlich wurden für jede Kennzahl Median, 10. Perzentil (Q10) und 90. Perzentil (Q90) berechnet.

Für die statistische Datenanalyse wurden mehrere Verfahren herangezogen, um Veränderungen über die Zeit sowie Unterschiede zwischen den Behandlungsphasen bewerten zu können.

Um darüber hinaus systematisch zu analysieren, wie sich die verschiedenen Phasen des Behandlungszyklus auf die untersuchten Parameter auswirken, wurden adjustierte lineare Modelle berechnet. In diesem Modell konnten potenzielle Einflussgrößen, wie etwa Alter, Geschlecht oder Ausgangswerte, einbezogen werden. Ergänzend wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen den Wearable-Daten und klinischen Parametern (z.B. EDSS, MSFC, Serum-Biomarker) zu untersuchen.

3.3.3 MRT-Analysen

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 3T-Scanner (MAGNETOM Trio, Tim System, Siemens Healthineers AG, Forchheim, Deutschland) am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt.

Die MRT-Untersuchungen fanden zu Beginn der Studie sowie nach sechs Monaten, jeweils vor NTZ-Gabe statt. Neben den standardisierten MS-Sequenzen, darunter T1-gewichtete, T2-gewichtete und FLAIR-Sequenzen, die klassische Läsionen, Entzündungsherde und strukturelle Veränderungen der grauen und weißen Substanz darstellen, kamen im Rahmen der Studie auch spezialisierte, erweiterte

Sequenzen zum Einsatz, um detaillierte Einblicke in die strukturelle und funktionelle Integrität des Gehirns zu erhalten.(25)

Hierzu zählt insbesondere die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), eine Methode mit der die Integrität der weißen und grauen Substanz beurteilt wird. DTI misst die Beweglichkeit von Wassermolekülen in dem Gewebe und erlaubt die mikroskopische Darstellung von Veränderungen, wie etwa Schäden oder Umstrukturierungen in neuronalen Verbindungen, die mit konventionellen MRT-Sequenzen häufig nicht sichtbar sind.(97, 98)

Die Kombination dieser spezialisierten Bildgebungstechniken mit den Standard-MRT-Protokollen ermöglicht eine umfassende Analyse der strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn der Studienteilnehmer. Zusätzlich wurde explorativ die spinale Atrophie untersucht, um auch degenerative Veränderungen im Rückenmark zu erfassen und damit ein ganzheitliches Bild der neurodegenerativen Prozesse bei MS zu erhalten.(99)

3.3.4 Datenanalyse der Magnetresonanztomographie

Auflistung der durchgeführten Sequenzen:

- Localizer
- t2_tse_sag_loc
- t2_space_dark-fluid_sag
- T1w_mprage_tra
- Resting_State
- gre_field_map
- DTI_B0
- DTI_b1000_64dir_24mm
- DTI_b1000_64dir_24mm_ADC
- DTI_b1000_64dir_24mm_TRACEW
- DTI_b1000_64dir_24mm_FA
- DTI_b1000_64dir_24mm_ColFA
- t2_stern_fl2d_tra
- t2_spc_ns_sag_p2_iso

Bestimmung der Läsionslast

Im Rahmen der Studie wurden, in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Facharzt für Neuroradiologie, bei den MS-Patienten die Entmarkungsherde zu Beginn der Studie (V1) sowie am Ende des Beobachtungszeitraums (V5/7) mittels der T2-gewichteten MRT-Sequenz ohne Kontrastmittel (T2_Space_Dark_Fluid_Sag) erfasst. Diese Bildgebung ermöglicht eine detaillierte Analyse der Läsionen im Gehirn der Patienten. Zur weiteren Auswertung wurden die Patienten entsprechend der Anzahl der identifizierten Läsionen in die Kategorien 1 bis 10 Läsionen und mehr als 10 Läsionen eingeteilt. Diese Kategorisierung ermöglichte eine differenzierte Betrachtung der Läsionslast im Verlauf der Studie.

Bestimmung der spinalen Atrophie

Zur Bestimmung der spinalen Atrophie wurde die T1-gewichtete sagittale MRT-Aufnahme herangezogen. An beiden Messzeitpunkten wurde die Fläche des Rückenmarks sowie des Foramen magnum als konstante Referenzstruktur bestimmt. Um sicherzustellen, dass die Ausrichtung zwischen den Patienten und den einzelnen Messungen konstant bleibt, wurde eine bereits in früheren Studien verwendete Methode angewendet.(3, 58) Die Bilder wurden senkrecht zur Längsachse des zervikalen Rückenmarks ausgerichtet und zentriert, um Unterschiede in der Kopfhaltung des Patienten auszugleichen. Es wurden drei axiale Messungen des Rückenmarks und des Foramen magnums im Abstand von 1mm auf Höhe der Spitze des Dens axis (C1) durchgeführt. Die durchschnittliche Querschnittsfläche wurde aus diesen drei Messungen berechnet. Diese durchschnittliche Querschnittsfläche des Rückenmarks wurde durch das Foramen magnum normiert, um Verzerrungen durch Messungsunterschiede und den nicht linearen Gradienten, die durch die Position im Randbereich des Messfeldes entstehen, zu korrigieren.(100)

Für die Normierung des Rückenmarks (vkC1A) wurde die nicht verzerrungskorrigierte Rückenmarksfläche (nvkC1A) durch das Foramen magnum Areal (FMA) geteilt, da das FMA auch bei Bewegung des Patienten oder Positionswechsel des Scanners konstant bleibt. Um die interindividuelle Variabilität zu minimieren, wurde die FMA-Messung über alle Personen und Zeitpunkte

gemittelt, wodurch Schwankungen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten eliminiert werden. Diese Normierung dient dazu, sowohl den Effekt der Gradienten-Nichtlinearität als auch technik- oder protokollbedingten Fehler zu reduzieren.(3) Zur Bestimmung der Atrophie des zervikalen Rückenmarks wurde folgende Formel verwendet:

$$Atrophie (\%) = \left(\frac{vkC1A V1 - vkC1A V5/7}{vkC1A V1} \right) \times 100$$

Verarbeitung der diffusionsgewichteten (DWI) MRT-Daten

Die Verarbeitung der DWI-Daten erfolgte in mehreren aufeinander abgestimmten Schritten zur Sicherstellung einer hohen Datenqualität. Zunächst wurden die Rohdaten mithilfe von dwidenoise(101) aus dem MRtrix3-Softwarepaket(102) entrauscht, gefolgt von einer Entfernung typischer Gibbs-Artefakte mittels mrdegibbs.(103)

Im Anschluss daran wurden sämtliche Diffusionsdaten in der Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library (FSL, Version 6.0.6.4; Oxford, UK) weiterverarbeitet. Die FSL-Tools topup und eddy dienten hierbei der Korrektur von geometrischen Verzerrungen durch Magnetfeldinhomogenitäten sowie von Artefakten, die durch Eddy-Ströme und Kopfbewegungen entstehen können.(104, 105)

Nach diesen Korrekturen wurden die diffusionsbasierten Parameterkarten erstellt. FA (fractional anisotropy), MD (mean diffusivity) und AD (axial diffusivity) wurden mit dem FSL-Modul dtifit berechnet, alle resultierenden Bilder wurden anschließend mit fsImaths als Mittelwert der zweiten und dritten Eigenwerte des Diffusionstensors abgeleitet.(106)

FA beschreibt die gerichtete Diffusion von Wassermolekülen und dient als Maß für die Integrität der Nervenfasern in der weißen Substanz. MD gibt die durchschnittliche Diffusionsbewegung aller Wassermoleküle an und reflektiert allgemein mikroskopische Gewebeveränderungen. AD misst die Diffusion entlang der Hauptachse der Nervenfasern und liefert Hinweise auf axonale Schäden, während RD die Diffusion quer zur Faserachse beschreibt und Veränderungen des Myelins sichtbar machen kann.(107, 108)

Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)-Analyse

Zur Beurteilung der Mikrostruktur der weißen Substanz wurde das TBSS-Verfahren angewendet. (90) Die Verarbeitung erfolgte entsprechend der Standardpipeline der FMRIB Software Library (FSL) (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/docs/index.html>). (109)

Vor der Analyse wurden alle Datensätze in den MNI-Standardraum überführt, wobei die FMRIB58_FA-Vorlage als Referenz diente, um anatomische Unterschiede zwischen den Teilnehmern auszugleichen. (110) Die Auswertung der Daten erfolgte voxelweise auf den Karten von FA (fractional anisotropy), MD (mean diffusivity), AD (axial diffusivity) und RD (radial diffusivity). Um statistisch signifikante Unterschiede zu identifizieren, wurde ein nichtparametrisches Permutationstestverfahren mit 10.000 Wiederholungen durchgeführt. Zusätzlich kam Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE) zum Einsatz, um auch kleine, aber konsistente Effekte zuverlässig zu erkennen. (111)

Zur Abbildung von Veränderungen über die Zeit wurden für alle Teilnehmende Differenzkarten zwischen Baseline und dem sechsmonatigen Follow-up berechnet und mithilfe von One-Sample-t-Tests ausgewertet. Die visuelle Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit der Software FSLeves (Version 1.6.1, Oxford, UK).

Darüber hinaus wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den DWI-Parametern und klinischen Variablen besteht. Hierfür wurde ein generalisiertes lineares Modell (GLM) verwendet, wobei das Alter zu Studienbeginn als Kovariable berücksichtigt wurde.

3.3.5 Statistische Auswertung

Analyse des EOD-Phänomens in Abhängigkeit von Basismerkmalen

In einem ersten Analyseschritt wurde geprüft, ob sich die Ausprägung der EOD in Abhängigkeit zentraler demographischer und klinischer Ausgangsmerkmale unterscheidet. Die kontinuierlichen Variablen BMI und Alter wurden jeweils anhand des Medians der Studienpopulation dichotomisiert, um vergleichbar große Gruppen zu erhalten und einfache Gruppenvergleiche zu ermöglichen. Auf diese Weise

konnten Unterschiede in der EOD-Rate zwischen Teilnehmenden mit niedrigen vs. hoher Ausprägung dieser Merkmale systematisch untersucht werden.

Die resultierenden Gruppen wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Entsprechende Analysen wurden zusätzlich durchgeführt, um potenzielle Unterschiede der EOD-Rate in Abhängigkeit vom Applikationsweg von NTZ (i.v vs. s.c) sowie von der Behandlungsfrequenz (Applikation alle vier Wochen vs. alle sechs Wochen) zu identifizieren. Diese Vergleiche dienten einer ersten, univariaten Einschätzung möglicher Einflussfaktoren auf die EOD-Symptomatik.

Um darüber hinaus den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Kovariablen zu berücksichtigen und potenziellen Störfaktoren zu kontrollieren, wurde ein multiples lineares Regressionsmodell berechnet. In diesem Modell wurde die EOD-Rate als abhängige Variable definiert. Als unabhängige Variable gingen BMI und Alter zum Studienbeginn, Krankheitsdauer, der EDSS, der Applikationsweg sowie die Behandlungsfrequenz in die Analyse ein. Da bei klinischen Daten häufig keine konstante Varianz der Residuen angenommen werden kann, wurden Heteroskedastizität robuste Standardfehler nach dem HC3-Verfahren verwendet, um robuste und verlässliche Inferenzstatistiken zu gewährleisten.

Korrelationsanalysen zwischen Wearable-Daten und klinischen Parametern

Ein weiterer Analyseschwerpunkt lag auf der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen objektiv erhobenen Aktivitätsparametern aus Smartwatch-Daten und etablierten klinischen Skalen. Diese Analysen verfolgten einen explorativen Ansatz und dienten der Identifikation potenziell relevanter Assoziationen. Die Beziehungen zwischen den einzelnen Variablen wurde zunächst visuell mithilfe von Scatterplots dargestellt, die in Mehrfachanordnung organisiert waren, um mehrere Zusammenhänge parallel beurteilen zu können. Ergänzend wurden Korrelationsheatmaps erstellt, um übergeordnete Muster zwischen den Variablen übersichtlich darzustellen. Fehlende Werte wurden durch paarweisen Fallausschluss berücksichtigt, sodass jeweils alle verfügbaren Datenpaare in die Berechnung der einzelnen Korrelationen einfließen konnten. Aufgrund des ordinalen Skalenniveaus des EDSS sowie teilweise ungleicher Verteilung einzelner Smartwatch-Variablen wurden auf parametrische Korrelationsmaße verzichtet.

Stattdessen wurden durchgängig zweiseitige Spearman-Rangkorrelationen berechnet, da diese robuster gegenüber Ausreißern und Verteilungsannahmen sind. In den Scatterplots wurden die jeweiligen Korrelationskoeffizienten ausgewiesen und lineare Trendlinien ergänzt, um die Richtung und Stärke der Zusammenhänge anschaulich zu visualisieren.

Um der Problematik multipler Test in diesem explorativen Kontext Rechnung zu tragen, wurden die resultierenden p-Werte einer Adjustierung mittels Kontrolle der Falschentdeckungsrate nach Benjamin und Hochberg unterzogen. In den heatmaps wurden ausschließlich Korrelationen dargestellt, die auch nach dieser Korrektur statistisch signifikant waren. Das allgemeine Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) festgelegt.

Korrelationsanalysen zwischen MRT-Daten und klinischen Parametern

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen bildgebenden Parametern und klinischen, demographischen sowie therapiebezogenen Variablen wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße, des Vorliegens nicht normalverteilter Daten sowie der Einbeziehung ordinalskaliert Variablen (z.B. EDSS) wurden primär nichtparametrische Korrelationsanalysen nach Spearman (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient, ρ) verwendet. Dieses Verfahren erlaubt eine Analyse von Zusammenhängen ohne die Voraussetzung einer Normalverteilung.

Ergänzend wurden explorativ Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) berechnet, um mögliche lineare Zusammenhänge zu prüfen und die Ergebnisse der nichtparametrischen Analysen zu kontextualisieren. Die Interpretation der Korrelationen erfolgte primär auf Basis der Spearman-Koeffizienten.

Für jede Analyse wurden der Korrelationskoeffizient (ρ bzw. r), der zugehörige p-Wert sowie die Fallzahl (N) angegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Die Stärke der Zusammenhänge wurde anhand etablierter Grenzwerte interpretiert ($\rho \approx 0,1$: schwach, $\approx 0,3$: moderat, $\geq 0,5$: stark). In die Analysen wurden klinische und demographische Parameter (Alter, BMI, Erkrankungsdauer, EDSS,

Applikationsform, Behandlungsintervall sowie die Schrittzahl einbezogen. Darüber hinaus wurde das Auftreten von EOD als klinischer Parameter berücksichtigt.

Software und technische Umsetzung

Die Analysen wurden mit Python 3.12.9 (Python Software Foundation, Delaware, USA) durchgeführt, unter Verwendung der Pakete SciPy Version 1.15.3, Pandas Version 2.2.3, Statsmodels Version 0.14.4, Scikit-posthocs Version 0.11.4 sowie NumPy Version 2.2.5. Die Visualisierung der Ergebnisse erfolgte mit matplotlib Version 3.10.3. Eine Web-Applikation zur Synchronisierung, Organisation und Visualisierung der Daten wurde auf Basis des Dash-Frameworks Version 2.6.1 eingerichtet.

Die Auswertung der MRT-Daten erfolgte unter Verwendung etablierter neuroimaging-spezifischer Softwarepakete. Die Verarbeitung diffusionsgewichteter Bilddaten wurde mit der Software MRtrix3 sowie der Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library (FSL, Version 6.0.6.4, Oxford, UK) durchgeführt. Hierbei kamen standardisierte Verfahren zur Artefaktkorrektur, Tensorberechnung und Ableitung diffusionsbasierter Parameter zum Einsatz. Für die voxelweise Analyse der weißen Substanz wurde das TBSS-Verfahren innerhalb der FSL-Umgebung verwendet. Die visuelle Inspektion und Darstellung der MRT-Daten erfolgte mit FSLeves (Version 1.6.1, Oxford, UK).

Die Quantifizierung struktureller MRT-Parameter, einschließlich der Läsionslast in T2-gewichteten Sequenzen sowie der Rückenmarksquerschnittsfläche erfolgte auf Basis standardisierter Auswertungsprotokolle. Die Berechnung der spinalen Atrophie basierte auf longitudinalen Messungen und normierten Flächenparametern.

Die Zusammenführung und statistische Analyse der bildgebenden, klinischen und digitalen Daten erfolgte mit SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation und Datengrundlage

Insgesamt wurden 34 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 28 über ausreichend vollständige Datensätze verfügten und in die Analysen einbezogen werden konnten. Die Basischarakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Sämtliche klinischen, bildgebenden und serologischen Auswertungen basieren auf den Daten dieser 28 Studienteilnehmenden. Von diesen 34 Studienteilnehmenden waren 26 (76,4%) weiblich und 8 (23,5%) männlich. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug das mittlere Alter $37,6 \pm 12,7$ Jahre, die Krankheitsdauer seit MS-Diagnose lag im Mittel bei 10 Jahren, und der mediane EDSS-Wert betrug 2 [1,5–2,5].

Die Patienten erhielten entweder subkutan (s.c) oder intravenös (i.v) appliziertes NTZ in einem Dosierungsintervall von 4 oder 6 Wochen. Die Entscheidung über Applikationsform und Dosierungsintervall wurde vor Studienbeginn durch die behandelnden Ärzte unter Berücksichtigung der individuellen Patientenpräferenzen getroffen. Insgesamt wurden 19 Patienten (67,9%) alle 4 Wochen und 9 Patienten (32,1%) alle 6 Wochen behandelt. Dabei erhielten 12 Patienten (42,9%) NTZ s.c. und 16 (57,1%) i.v. Die mediane Dauer der vorangegangenen NTZ-Therapie betrug 77 Monate [24–158]. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei 23 kg/m² [21,6–27,4].

Die Adhärenz hinsichtlich der Nutzung der Smartwatch war über den gesamten Studienzeitraum hinweg hoch. Von den Patienten, die am Smartwatch-basierten Monitoring teilnahmen, trugen 25 die Smartwatch über den sechsmonatigen Beobachtungszeitraum. Davon erreichten 21 Teilnehmende (84%) die vordefinierte Trageadhärenz von über 75% der Zeit. Entsprechend konnten Smartwatch-basierte Analysen bei 21 Patienten mit ausreichender Datenqualität durchgeführt werden (Tabelle 1).

Alle eingeschlossenen Patienten berichteten, bereits vor Studieneinschluss unter einer NTZ-Therapie ein EOD-Phänomen erlebt zu haben. Während des Studienzeitraums gaben 19 der 28 Teilnehmenden (68%) mindestens eine EOD-Episode an. Bezogen auf die insgesamt 158 dokumentierten Studienvisiten bzw. Applikationen wurden in 63 Visiten (39,9%) ein EOD-Phänomen berichtet. Die am häufigsten angegebenen EOD-Symptome betrafen eine Zunahme von Fatigue,

kognitive Einschränkungen, Schmerzen, Schlafstörungen sowie motorische Beschwerden wie Spastik oder Gangstörungen.

Im Verlauf der Studie zeigte sich auf Gruppenebene keine klinische Verschlechterung. Weder im EDSS noch in den (Sub-)Scores des MSFC fanden sich relevante Veränderungen über den Beobachtungszeitraum hinweg (Tabelle 2). Entsprechend blieben der Behinderungsgrad, motorische Funktion einschließlich Feinmotorik und Gehgeschwindigkeit sowie die Fatigue über den Studienzeitraum stabil und zeigten keine signifikante Veränderung, auch nicht nach Korrektur für multiples Testen. Demgegenüber zeigte sich eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit im PASAT, die statistisch signifikant war und auch nach entsprechender Korrektur Bestand hatte (Tabelle 2).

Im Verlauf wurde lediglich bei einem Patienten eine neue MRT-Läsion festgestellt, ohne dass ein klinischer Schub berichtet wurde.

		Fehlend / n	Gesamt
Abgeschlossene Studie und vollständige Datensatz-in die Studie eingeschlossen, n (%)		0 / 34	28 (82,4)
Geschlecht, n (%)	weiblich	0 / 22	26 (76,4)
	Männlich	0 / 6	8 (23,5)
Alter bei Studieneinschluss [J], Mittelwert (SD)		0 / 28	37,6 (12,7)
Alter bei Diagnosestellung [J], Mittelwert (SD)		0 / 28	25,2 (6,8)
Krankheitsdauer [J], Mittelwert (SD)		0 / 28	10,0 (2,75-21,5)
Baseline-EDSS, Mittelwert [Q1,Q3]		0 / 28	2 [1,5-2,5]
Positive Anti-JC Virus Serologie, n (%)		0 / 28	9 (32,1)
Dauer der Natalizumab Behandlung [Monate], Median [Q1, Q3]		0 / 28	77 [24,158]
Natalizumab Intervall, n (%)	4W	0 / 28	19 (67,9)
	6W		9 (32,1)
Natalizumab Applikation, n (%)	s.c.	0 / 28	12 (42,9)
	i.v.		16 (57,1)
Anzahl der vorangegangenen DMTs, Median [Q1, Q3]		0 / 28	1 [1-2]
BMI (kg/m²), Mittelwert (SD)		0 / 28	23 [21,6-27,4]
Visiten mit berichteten EOD-Phänomenen, n (%)		2/ 158	63 (39,0)

Patienten, die mit optionaler Smartwatch die Studie beendeten, n (%)		0 / 25	25 (89.2)
Stündliche Adhärenz Rate der Smartwatch (%), Median [Q1, Q3]		0 / 25	98.8 [99.3,82.6]
Patienten die das Smartwatch Adhärenzziel erfüllten, n (% von allen Smartwatch Patienten)		0/25	21 (84.0)

Tabelle 1: Demographische Analysen 4W= alle 4 Wochen, 6W= alle 6 Wochen, M=Monat, J= Jahr, BMI= Body Mass Index, DMT=krankheitsmodifizierende Therapie, EDSS= Expanded Disability Status Scale, Q= Quartil, SD= Standardabweichung

Messgröße	N	Baseline	EOD	Mittlere Differenz	Test	Teststatistik	p-Wert	p-Wert (Holm-korrigiert)	Effektstärke	Signifikanz	Signifikanz (Holm-korrigiert)
EDSS, median [Q1, Q3]	28	2.00 (2.50-2.62)	2.00 (2.50-2.62)	0.09	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-test	30.000	0.244	0.977	0.22	n.s.	n.s.
MSFC Z-Score, Mittelwert (SD)	28	0.09±0.68	0.32±0.79	0.23	Gepaarter t-Test	-2.816	0.009	0.063	0.53	**	n.s.
PASAT, Z-Score, Mittelwert (SD)	28	0.06±0.99	0.80±1.48	0.74	Gepaarter t-Test	-3.629	0.001	0.009	0.69	**	**
9-HPT, Z-Score, Mittelwert (SD)	28	0.04±0.96	0.20±1.03	0.17	Gepaarter t-Test	-1.894	0.069	0.392	0.36	n.s.	n.s.
T25FW, Z-Score, Mittelwert (SD)	28	0.22 (0.11-0.56)	0.11 (-0.12-0.39)	-0.22	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-test	32.500	0.065	0.392	-0.35	n.s.	n.s.
FSMC gesamt, Mittelwert (SD)s	28	62.39±19.31	62.96±21.33	0.57	Gepaarter t-Test	-0.337	0.739	0.977	0.06	n.s.	n.s.

Tabelle 2: Vergleich klinischer Marker zwischen Studienbeginn und Studienende, EDSS= Expanded Disability Status Scale, MSFC= Multiple Sclerosis Functional Composite, PASAT= Paced Auditory Serial Addition Test, 9-HPT= 9-Hole Peg Test, T25FW= Timed 25-Foot Walk, FSMC= Fatigue Skala für Motorik und Kognition

4.2 Auftreten und Charakterisierung des End-of-Dose Phänomens

Zur quantitativen Analyse des EOD-Phänomens wurden sowohl patienten- als auch applikationsbezogene Angaben herangezogen. Während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums berichteten 19 der 28 Patienten mindestens eine EOD-Episode (68%). Auf Ebene der einzelnen NTZ-Applikationen traten EOD-Symptome bei 63 von insgesamt 158 Gaben (39,9%) auf.

Die symptomatische Ausprägung des EOD betraf mehrere Funktionsdomänen. Am häufigsten wurde eine Zunahme der Fatigue berichtet (68%, n=19), gefolgt von kognitiven Einschränkungen (61 %, n = 17), Schmerzen (57 %, n = 16) und Schlafstörungen (54 %, n = 15). Motorische Symptome wie eine Verschlechterung der Spastik (39 %, n = 11) oder der Gehfähigkeit (36 %, n = 10) wurden ebenfalls angegeben (Abb. 2).

In univariaten Analysen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der individuellen EOD-Rate und dem Alter der Patienten ($t(26) = 0,43$; $p = 0,668$), dem Body-Mass-Index ($t(26) = 0,86$; $p = 0,397$) oder dem Behandlungsintervall ($t(26) = -0,58$; $p = 0,574$). Dagegen war die EOD-Rate bei Patienten mit subkutaner Applikation von NTZ im Vergleich zur intravenösen Gabe signifikant niedriger ($0,188 \pm 0,193$ vs. $0,489 \pm 0,398$; $t(26) = 2,64$; $p = 0,015$).

Zur Adjustierung potenzieller Einflussfaktoren wurde ein multivariabes lineares Regressionsmodell berechnet, in das Alter, BMI, Krankheitsdauer, Behinderungsgrad (EDSS), Applikationsweg sowie Behandlungsfrequenz aufgenommen wurden. In diesem Modell blieb ausschließlich der Applikationsweg signifikant mit der EOD-Rate assoziiert ($\beta = -0,396$; $p = 0,038$; $R^2 = 0,361$).

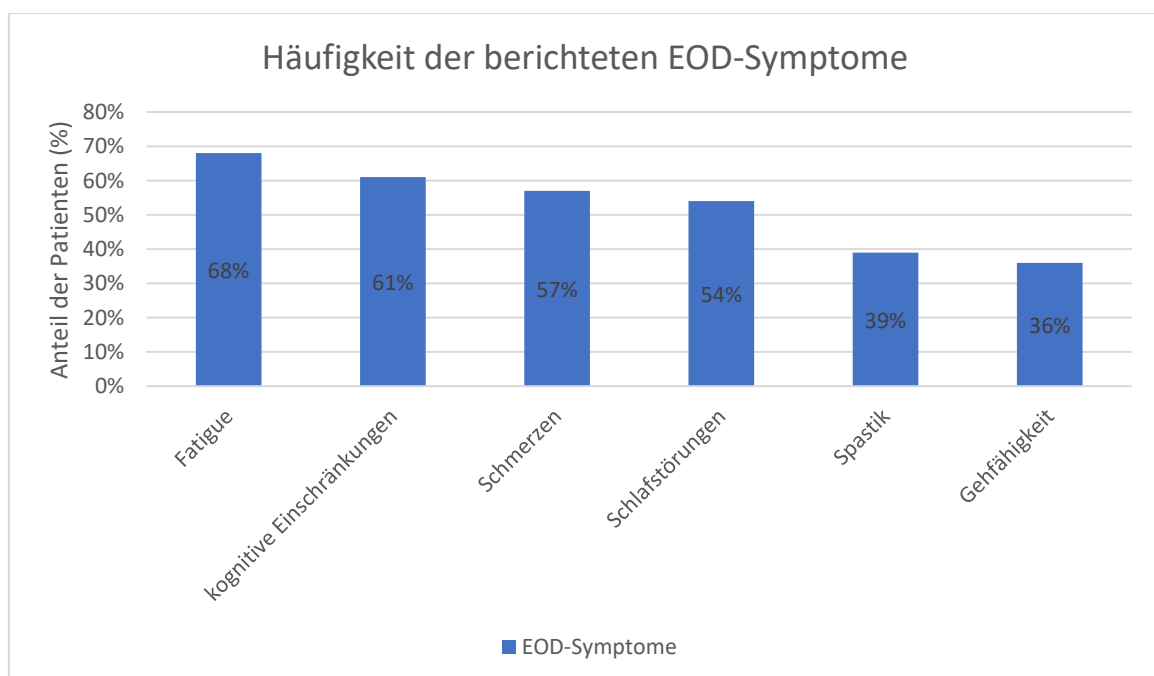


Abb. 2: Häufigkeit berichteter End-of-Dose-(EOD-)Symptome während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, die die jeweiligen Symptome mindestens einmal berichteten. Mehrfachnennungen pro Patient waren möglich.

4.3 Fatigue als zentraler Indikator für EOD

Aufbauend auf der qualitativen Erfassung der EOD-Häufigkeit und der Analyse möglicher klinischer Einflussfaktoren wurde im nächsten Schritt der Zusammenhang zwischen der individuellen EOD-Rate und der Ausprägung von Fatigue untersucht. Dabei zeigte sich über alle Erhebungszeitpunkte hinweg eine deutliche und konsistente Assoziation zwischen der Häufigkeit von EOD-Episoden und subjektiven Fatigue-Maßen. Patienten mit einer höheren EOD-Rate berichteten signifikant stärkere Fatigue-Symptome in allen verwendeten Skalen, einschließlich des BFI, der FSMC sowie der FSS.

Im Gegensatz dazu ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den EOD-Häufigkeiten und objektiven klinischen Parametern feststellen. Weder der EDSS ($R = 0,18$; $p = 0,43$) noch der MSFC ($R = 0,28$; $p = 0,21$) korrelierten signifikant mit der EOD-Rate.

Die longitudinale Betrachtung klinischer und paraklinischer Parameter über den sechsmonatigen Beobachtungszeitraum zeigte insgesamt eine stabile Krankheitskonstellation. Der EDSS blieb unverändert bei im Median 2,0 zu Baseline und Studienende. Im MSFC-Z-Score zeigte sich zwar eine Verbesserung im unkorrigierten Vergleich, diese verlor jedoch nach Holm-Korrektur ihre statistische Signifikanz. Eine signifikante Verbesserung bestand ausschließlich im PASAT-Z-Score, was am Ehesten auf Übungs- und Lerneffekte zurückzuführen ist. Die Fatigue-Gesamtausprägung, gemessen am FSMC-Total-Score, blieb über den Beobachtungszeitraum stabil.

4.4 Bildgebende Analysen

Zur Untersuchung möglicher bildgebender Korrelate des EOD-Phänomens und der Fatigue wurden longitudinale MRT-Daten analysiert. Zunächst wurden konventionelle MRT-Auswertungen durchgeführt, um Veränderungen der zerebralen Läsionslast über den Beobachtungszeitraum zu erfassen. Dabei zeigte sich, dass die Gesamtzahl der Läsionen über sechs Monate hinweg stabil blieb,

ohne relevante Zunahme oder Abnahme. Von 28 untersuchten Patienten wiesen 20 (71%) ≥ 10 MS-typische Läsionen in der T2 Sequenz auf, während 8 (29%) weniger als 10 Läsionen hatten.

Darüber hinaus wurden strukturelle Messungen der Rückenmarksquerschnittsfläche auf Höhe des Foramen magnum durchgeführt. Im Mittel zeigte sich über den Zeitraum von sechs Monaten eine leichte Abnahme der Rückenmarksquerschnittsfläche um 0,84%, was auf eine milde Rückenmarksatrophie auf Gruppenebene hindeutet.(112) Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Rückenmarksquerschnittsfläche beziehungsweise deren Veränderungen und klinischen Parametern wie dem Behinderungsgrad, gemessen anhand des EDSS, Alter, Erkrankungsdauer oder BMI festgestellt werden. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Assoziationen mit therapiebezogenen Faktoren oder der Schrittzahl.

Für das Ausmaß der Rückenmarksatrophie zeigte sich hingegen eine signifikante positive Korrelation mit der Erkrankungsdauer der MS. Für den EDSS, Alter, BMI, EOD-Phänomen, Verabreichungsmethode sowie Aktivitätsparameter ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge nachweisen (Tabelle 3).

Zusätzlich wurden diffusionsgewichtete MRT-Daten analysiert, um mikroskopische Veränderungen der weißen Substanz zu erfassen. Die untersuchten Diffusionsparameter MD, RD, AD und FA, zeigten im Gesamtkollektiv über die sechs Monate keine signifikanten Veränderungen.

Es wurde zudem untersucht, ob die Häufigkeit von EOD-Episoden oder die Ausprägung von Fatigue, gemessen mit den Skalen BFI, FSMC und FSS, mit den diffusionsbildgebenden Parametern korrelieren (Abbildung 3). Weder zu Beginn der Studie noch nach sechs Monaten ließen sich signifikante Zusammenhänge feststellen. Auch eine Analyse von longitudinalen Veränderungen der Diffusionsparameter in Bezug auf höhere EOD-Raten oder stärkere Fatigue zeigte keine statistisch relevanten Assoziationen.

Bildgebende Parameter	Klinische/ demographische Variablen	P	rho	R	N	Signifikanz
Rückenmark- querschnittsfläche	EDSS	0,843	0,038	0,061	29	n.s.
	Alter	-0,091	0,438	-0,15	29	n.s.
	Erkrankungsdauer	0,379	-0,17	-0,166	29	n.s.
	BMI	0,991	-0,002	-0,401	29	n.s.
	Rückenmarksatrophie	0,628	0,094	0,008	29	n.s.
	EOD-Phänomen	0,719	0,07	0,038	29	n.s.
	Applikationsform	0,093	0,318	0,369	29	n.s.
	Behandlungsintervall	0,419	-0,156	-0,007	29	n.s.
	Maximum Schritte	0,716	-0,084	-0,073	22	n.s.
	Median Schritte	0,638	-0,109	-0,063	22	n.s.
	Mittelwert Schritte	0,969	0,009	-0,005	22	n.s.
Rückenmarks- atrophie	EDSS	0,718	-0,07	0,29	29	n.s.
	Alter	0,171	0,261	0,16	29	n.s.
	Erkrankungsdauer	0,044	0,376	0,226	29	*
	BMI	0,486	-0,135	0,06	29	n.s.
	EOD-Phänomen	0,263	0,215	-0,113	29	n.s.
	Applikationsform	0,603	-0,1	-0,225	29	n.s.
	Behandlungsintervall	0,032	0,4	0,137	29	*
	Maximum Schritte	0,752	0,073	-0,117	22	n.s.
	Median Schritte	0,987	-0,004	-0,016	22	n.s.
	Mittelwert Schritte	0,883	-0,034	-0,111	22	n.s.

Tabelle 3: Zusammenhänge der Rückenmarksfläche und der Rückenmarksatrophie mit klinischen und therapiebezogenen Variablen. Die Werte sind Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (p), p<0,05, n.s.= nicht signifikant. R=Pearson, N= Anzahl, P= Spearman, rho= Spearman's rho, EDSS= Expanses-Disability-Status-Scale, BMI= Body-Mass-Index, EOD= End-of-dose

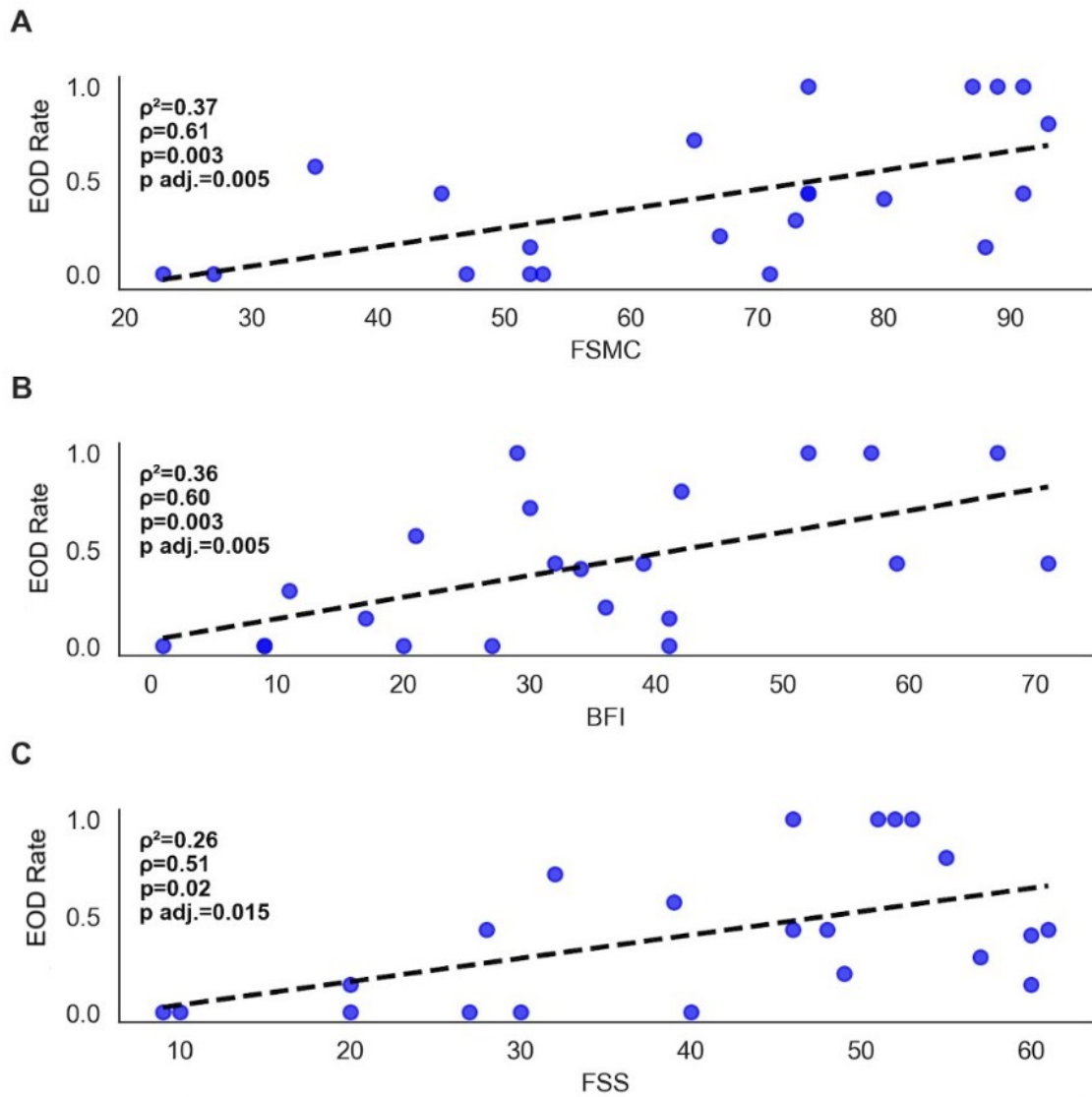


Abb. 3: Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von EOD-Symptomen und den Fatigue-Scores, BFI= Brief Fatigue Inventory; FSS= Fatigue Severity Scale; FSMC= Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions; WoS= Wearing-off Symptoms

5 Diskussion

EOD-Phänomene stellen unter der Therapie mit NTZ einen häufig berichteten und klinisch relevanten Symptomkomplex dar.(75) In der Versorgungspraxis werden sie sowohl von Behandelnden als auch von Betroffenen nicht selten als Ausdruck einer nachlassenden therapeutischen Wirksamkeit oder als Frühzeichen einer subklinischen Krankheitsaktivität interpretiert.(77) Diese Annahmen können zu Verunsicherung führen und haben potenziell weitreichende Konsequenzen für therapeutische Entscheidungen, etwa in Form von Therapieanpassungen oder -wechseln.(113) Vor diesem Hintergrund zielte die Arbeit darauf ab, EOD systematisch und umfassend zu erfassen und deren klinische Bedeutung mithilfe eines multimodalen Ansatzes einzuordnen, der klinische, bildgebende sowie digitale Parameter integriert.

Die Gesamtheit der erhobenen klinischen und paraklinischen Daten ergab keine Hinweise darauf, dass das Auftreten von EOD mit einer inflammatorischen oder neurodegenerativen Krankheitsprogression assoziiert ist. Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg blieb der klinische Zustand der Patienten stabil, ohne Hinweis auf eine Zunahme der Behinderung oder auf neue neurologische Defizite. Parallel zeigten sich auch keine Hinweise auf eine erhöhte radiologische Krankheitsaktivität. Diese Befunde sprechen deutlich dagegen, EOD als Surrogat-Marker einer fortschreitenden Erkrankung oder als Ausdruck subklinischer entzündlicher Aktivität zu interpretieren.

Besondere Relevanz kommt in diesem Zusammenhang den bildgebenden Ergebnissen zu. Die konventionelle Magnetresonanztomographie zeigte keine relevanten Veränderungen der Läsionslast oder -aktivität im zeitlichen Verlauf. Darüber hinaus ergaben diffusionsgewichtete Analysen der weißen Substanz keine Hinweise auf mikrostrukturelle Veränderungen, die mit dem Auftreten oder der Häufigkeit von EOD in Zusammenhang standen. Diffusionsbasierte Parameter gelten als besonders sensitiv gegenüber diffusen axonalen Schäden, die konventionell sichtbaren Läsionen zeitlich vorausgehen können. Dass selbst diese sensitiven Verfahren keine Assoziation mit EOD erkennen ließen, spricht gegen eine subklinische Gewebeschädigung als zugrundeliegenden Mechanismus und

stärkt die Annahme, dass EOD nicht Ausdruck einer strukturellen Krankheitsprogression sind.

Ergänzend wurde eine geringe Abnahme der Rückenmarksquerschnittsfläche auf Höhe des Foramen magnum über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet. Rückenmarksatrophie wird grundsätzlich als potenzieller Marker neurodegenerativer Prozesse bei MS diskutiert. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dieser strukturellen Veränderung und dem klinischen Behinderungsgrad oder dem Auftreten von EOD. Angesichts der kurzen Beobachtungsdauer, der geringen Ausprägung der Veränderung und der klinischen Stabilität der Kohorte ist dieser Befund daher eher als unspezifisch zu werten und nicht geeignet, EOD kausal zu erklären. Auch zwischen der Rückenmarksquerschnittsfläche und klinischen Parametern, einschließlich EDSS, Alter, BMI oder EOD ergaben sich keine relevanten Assoziationen. Für das Ausmaß der Rückenmarksatrophie zeigte sich hingegen eine signifikante positive Korrelation mit der Erkrankungsdauer. Dies spricht dafür, dass spinale Atrophie vor allem kumulative Krankheitsprozesse widerspiegelt und weniger mit kurzfristigen klinischen Fluktuationen oder subjektiven Symptomveränderungen verknüpft ist.

Im Gegensatz dazu erwies sich der Applikationsweg als relevanter Einflussfaktor. Patienten unter subkutaner Applikation berichteten seltener über EOD als intravenös behandelte Teilnehmende, auch nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren. Dieser Befund deutet darauf hin, dass Unterschiede in der Art der Wirkstoffgabe, etwa in Bezug auf Resorptionsdynamik, Schwankungen der Wirkstoffspiegel oder auch die subjektive Wahrnehmung der Therapie, eine Rolle spielen können. Da die Studie nicht primär darauf ausgelegt war, diese Mechanismen detailliert zu untersuchen, bleibt die Interpretation dieses Zusammenhangs bewusst vorsichtig und sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Ein zentrales Ergebnis der Arbeit ist die enge Beziehung zwischen dem EOD und Fatigue. Über mehrere validierte Fatigue-Instrumente hinweg zeigte sich konsistent, dass eine höhere Fatigue-Belastung mit einer höheren Häufigkeit von EOD assoziiert war. Gleichzeitig bestanden keine vergleichbaren Zusammenhänge mit objektiven Behinderungsmaßen wie EDSS oder MSFC. Dies spricht dafür, dass EOD weniger mit stabilen neurologischen Defiziten als vielmehr mit fluktuierenden, subjektiv wahrgenommenen Belastungssymptomen verknüpft sind. Fatigue zählt zu

den häufigsten und zugleich am schwierigsten objektivierbaren Symptomen der MS und ist durch eine ausgeprägte tageszeitliche sowie interindividuelle Variabilität gekennzeichnet.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass ein integrierter multimodaler Ansatz eine differenzierte Einordnung von EOD-Phänomen unter NTZ ermöglicht. Während klassische klinische und bildgebende Marker keinen Hinweis auf eine Krankheitsprogression liefern, spiegeln sich EOD vor allem in subjektiven Symptomen die eng mit der Fatigue-Belastung verknüpft sind wider. Diese Ergebnisse tragen dazu bei, EOD von krankheitsrelevanter Aktivität abzugrenzen und können dazu beitragen, sowohl ärztliche als auch patientenseitige Unsicherheiten im klinischen Alltag zu reduzieren.

5.1 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit sind mehrere methodische und konzeptionelle Einschränkungen zu berücksichtigen. Eine zentrale Limitation stellt die vergleichsweise geringe Stichprobengröße in Verbindung mit dem monozentrischen Studiendesign dar. Dies kann die Generalisierbarkeit der Befund auf andere Patientenkollektive, Versorgungsstrukturen oder therapeutische Settings einschränken. Gleichzeitig spiegelt diese Limitation die Komplexität des gewählten Studiendesigns wider. Die vorliegende Untersuchung basiert auf einem engmaschigen multimodalen Monitoring, das klinische Untersuchungen, hochauflösende MRT-Verfahren sowie kontinuierliches, über mehrere Monate hinweg durchgeführtes digitales Aktivitätsmonitoring umfasste. Der damit verbundene personelle, zeitliche und technische Aufwand begrenzt zwangsläufig die Zahl der einschließbaren Teilnehmenden, ermöglicht jedoch eine besonders detaillierte Charakterisierung individueller Symptomverläufe.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass trotz statistischer Adjustierung für ausgewählte klinische Variablen eine Residualverzerrung durch nicht oder nur unvollständig erfasste Einflussfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann. EOD-Phänomene sind komplexe, subjektiv wahrgenommene Symptome, deren Auftreten und Intensität von einer Vielzahl individueller Faktoren beeinflusst werden können.

Dazu zählen unter anderem das Ausmaß der Baseline-Fatigue, Schlafqualität, psychische Belastung, Schmerzsymptomatik, berufliche und soziale Anforderungen sowie tageszeitliche Schwankungen der Leistungsfähigkeit oder der Medikamenteneinnahme. Diese Faktoren wurden in der vorliegenden Studie nicht in allen Dimensionen systematisch oder kontinuierlich erfasst und könnten daher zu einer zusätzlichen Variabilität der berichteten EOD beigetragen haben.

Ein weiterer Aspekt betrifft das beobachtende Studiendesign, das keine kausalen Schlussfolgerungen zulässt. Auch wenn konsistente Assoziationen zwischen EOD-Phänomen, Fatigue und Veränderungen der motorischen Aktivität identifiziert wurden, bleibt offen, in welche Richtung diese Zusammenhänge bestehen. Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob eine erhöhte Fatigue das Auftreten von EOD begünstigt, ob EOD zu einer verstärkten Wahrnehmung von Fatigue führen oder ob beide Phänomene Ausdruck eines gemeinsamen zugrunde liegenden Mechanismus sind. Zur Klärung dieser Fragestellung sind interventionelle Studien erforderlich, beispielsweise mit gezielten Fatigue-modulierenden Maßnahmen oder mit pharmakokinetisch stratifizierten Therapieansätzen.

Schließlich ist zu beachten, dass die vorliegende Arbeit auf Patienten unter einer stabilen Therapie mit Natalizumab fokussiert war. Inwieweit die gewonnenen Erkenntnisse auf andere krankheitsmodifizierende Therapien oder auf Patientengruppen mit aktiverer Erkrankung übertragbar sind, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

Zukünftige Studien sollten daher untersuchen, ob vergleichbare EOD-Phänomene auch unter andere Therapien auftreten und ob deren klinische und digitale Signaturen ähnlich oder unterschiedlich ausgeprägt sind.

5.2 Zusammenfassung

Die vorliegende Monographie widmet sich der systematischen Untersuchung von EOD-Phänomen unter einer Therapie mit NTZ bei Patienten mit MS. EOD wird in der klinischen Praxis häufig beobachtet und sind nicht selten mit der Sorge vor einer nachlassenden Wirksamkeit der Therapie oder einer subklinischen Krankheitsaktivität verbunden. Ziel der Arbeit war es, diese Phänomene mithilfe

eines multimodalen Ansatzes differenziert einzuordnen und ihre Beziehung zu klinischen, bildgebenden, und digitalen Parametern zu untersuchen.

Im untersuchten Kollektiv berichtete ein Großteil der Patienten (68%) innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums mindestens einmal vom EOD-Phänomen. Auf Ebene der einzelnen Applikation traten entsprechende Symptome bei etwa 40% der NTZ-Gaben aus. Die Symptomatik war heterogen und betraf insbesondere Fatigue, gefolgt von kognitiven Einschränkungen, Schmerzen und Schlafstörungen. Motorische Symptome traten seltener auf.

In der Analyse potenzieller Einflussfaktoren zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem EOD-Phänomen und patientenspezifischen Parametern wie Alter, BMI oder Krankheitsdauer. Auch klinische Verlaufsparemeter, einschließlich des Behinderungsgrades gemessen mittels EDSS sowie MSFC standen nicht in signifikanter Beziehung zur Häufigkeit von EOD. Lediglich der Applikationsweg von NTZ erwies sich als relevanter Einflussfaktor, wobei unter s.c. Gabe eine geringe EOD-Rate beobachtet wurde.

Ein zentraler Befund der Arbeit ist die konsistente Assoziation zwischen der individuellen EOD-Häufigkeit und der subjektiv berichteten Fatigue. Patienten mit häufigerem Auftreten von EOD zeigten über alle Erhebungszeitpunkte hinweg signifikant höhere Werte in etablierten Fatigue-Skalen (BFI, FSMC, FSS). Demgegenüber ließ sich kein Zusammenhang mit objektiven klinischen Parametern nachweisen, was darauf hinweist, dass EOD-Phänomene primär die subjektive Symptomwahrnehmung widerspiegeln.

Die longitudinale Betrachtung über den Beobachtungszeitraum ergab insgesamt eine stabile Krankheitskonstellation. Weder der EDSS noch der MSFC zeigten klinisch relevante Veränderungen.

Auch bildgebend fanden sich keine Hinweise auf eine erhöhte Krankheitsaktivität. Die Läsionslast blieb konstant, diffusionsbildgebende Parameter der weißen Substanz zeigten keine signifikanten Veränderungen, und auch die gemessene Rückenmarksatrophie stand nicht in Zusammenhang mit EOD oder Fatigue. Insgesamt ergaben sich weder für konventionelle noch für fortgeschrittene MRT-Parameter signifikante Korrelation mit der Häufigkeit von EOD.

Die Ergebnisse zeigen übereinstimmend, dass EOD-Phänomene in der untersuchten Kohorte nicht mit objektivierbaren Markern einer Krankheitsprogression assoziiert waren. Weder klinische Untersuchungen noch

konventionelle oder fortgeschrittene bildgebende Verfahren lieferten Hinweise auf eine erhöhte inflammatorische oder neurodegenerative Aktivität im Zusammenhang mit EOD. Diese Befunde sprechen dafür, dass EOD unter stabiler NTZ-Therapie nicht als verlässlicher Indikator für subklinische Krankheitsaktivität herangezogen werden sollte, sondern primär im Kontext patientenberichteter Symptome interpretiert werden muss.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Lo J, Chan L, Flynn S. A Systematic Review of the Incidence, Prevalence, Costs, and Activity and Work Limitations of Amputation, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Back Pain, Multiple Sclerosis, Spinal Cord Injury, Stroke, and Traumatic Brain Injury in the United States: A 2019 Update. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(1):115-31.
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlet H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-4.
3. Bischof A, Papinuto N, Keshavan A, Rajesh A, Kirkish G, Zhang X, et al. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2022;91(2):268-81.
4. Glocker AHSRFX. *Neurologie compact*: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2022. 291 -4 p.
5. Macias Islas MA, Ciampi E. Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. *Biomedicines.* 2019;7(1).
6. Prof. Dr. Bernhard Hemmer KLdDGfRN. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica - Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. AWMF online 2023:24-35.
7. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlet H. Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:817238.
8. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003;206(2):135 -7.
9. Dimitriou NG, Meuth SG, Martinez-Lapiscina EH, Albrecht P, Menge T. Treatment of Patients with Multiple Sclerosis Transitioning Between Relapsing and Progressive Disease. *CNS Drugs.* 2023;37(1):69-92.
10. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):343-54.
11. Kleinschnitz C, Meuth SG, Kieseier BC, Wiendl H. [Update on pathophysiologic and immunotherapeutic approaches for the treatment of multiple sclerosis]. *Nervenarzt.* 2007;78(8):883-911.
12. Zivadinov R, Bergsland N. Cervical Spinal Cord Lesions and Atrophy versus Brain Measures in Explaining Physical Disability in Multiple Sclerosis. *Radiology.* 2020;296(3):616 -8.
13. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:257-81.
14. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology.* 2021;97(8):378 -88.
15. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6(10):903-12.
16. Lublin FD, Haring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Cuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022;145(9):3147 -61.
17. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(12):672 -82.

18. Ladeira F, Soares M, Faustno P, Leal Rato M, Gomes I, Caetano A, et al. Multiple sclerosis relapse incomplete recovery and associated factors - a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2025;100:106507.
19. Conway BL, Zeydan B, Uygungoglu U, Novotna M, Siva A, Pitock SJ, et al. Age is a critical determinant in recovery from multiple sclerosis relapses. *Mult Scler*. 2019;25(13):1754-63.
20. Gobbin F, Zanoni M, Marangi A, Orlandi R, Crestani L, Benedet MD, et al. 2017 McDonald criteria for multiple sclerosis: Earlier diagnosis with reduced specificity? *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:23-5.
21. Aktas O, Watjes MP, Stangel M, Hartung HP. [Diagnosis of multiple sclerosis: revision of the McDonald criteria 2017]. *Nervenarzt*. 2018;89(12):1344-54.
22. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14:58.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
24. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999;122 (Pt 5):871-82.
25. Reith W, Hausmann A, Ketner M. [New MRI guidelines for multiple sclerosis]. *Radiologe*. 2022;62(4):322-6.
26. Lukas. Accumulation of Gadolinium -based Contrast Agents in the Brain Due to Repetitive Contrast -enhanced MRI: Implications for the Use of MRI in the Diagnosis and Follow-up of Multiple Sclerosis Patients? Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York. 2016.
27. Schafer N, Schonberg P, Stephan J, Stellmann JP, Gold SM, Heesen C. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(2):114-21.
28. McKenna SP, Doward LC, Twiss J, Hagell P, Oprandi NC, Fisk J, et al. International development of the patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). *Value Health*. 2010;13(8):946-51.
29. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5):449 -58.
30. Neurologie KLdDGf. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis -optica -Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen Entwicklungsstufe: S2k. AWMF online; 2023. p. 65-7.
31. Kostic D, Dincic E, Jovanovski A, Kostic S, Rancic N, Georgievski -Brkic B, et al. Evolution of acute "black hole" lesions in patients with relapsing -remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2023;123(3):831-8.
32. Wooliscroft L, Salter A, Adusumilli G, Lévassieur VA, Sun P, Lancia S, et al. Diffusion basis spectrum imaging and diffusion tensor imaging predict persistent black hole formation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;84:105494.
33. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(3):239-45.
34. Sweeney. Relating multi-sequence longitudinal intensity profiles and clinical covariates in new multiple sclerosis lesions

. 2022.

35. Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D, Fuiani A, Di Monte E, Simone IL, et al. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2005;239(1):95-9.
36. De Stefano N, Giorgio A, Bataglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology.* 2010;74(23):1868-76.
37. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain.* 2002;125(Pt 8):1676-95.
38. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Bataglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(1):93-9.
39. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(10):1082-91.
40. de van der Schueren MA, Lonterman-Monasch S, van der Flier WM, Kramer MH, Maier AB, Muller M. Malnutrition and Risk of Structural Brain Changes Seen on Magnetic Resonance Imaging in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(12):2457-63.
41. Roberto CA, Mayer LE, Brickman AM, Barnes A, Muraskin J, Yeung LK, et al. Brain tissue volume changes following weight gain in adults with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2011;44(5):406-11.
42. Thayer RE, Hagerty SL, Sabbineni A, Claus ED, Hutchison KE, Weiland BJ. Negative and interactive effects of sex, aging, and alcohol abuse on gray matter morphometry. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(6):2276-92.
43. Sutherland MT, Riedel MC, Flannery JS, Yanes JA, Fox PT, Stein EA, et al. Chronic cigarette smoking is linked with structural alterations in brain regions showing acute nicotine drug-induced functional modulations. *Behav Brain Funct.* 2016;12(1):16.
44. Ewees MG, El-Mahdy MA, Hannawi Y, Zweier JL. Tobacco cigarette smoking induces cerebrovascular dysfunction followed by oxidative neuronal injury with the onset of cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2025;45(1):48-65.
45. Janowitz D, Witeld K, Terock J, Freyberger HJ, Hegenscheid K, Volzke H, et al. Association between waist circumference and gray matter volume in 2344 individuals from two adult community-based samples. *Neuroimage.* 2015;122:149-57.
46. Gomez-Ramirez J, Fernandez-Blazquez MA, Gonzalez-Rosa JJ. A Causal Analysis of the Effect of Age and Sex Differences on Brain Atrophy in the Elderly Brain. *Life (Basel).* 2022;12(10).
47. Damestani NL, Jacoby J, Yadav SM, Lovely AE, Michael A, Terpstra M, et al. Associations between age, sex, APOE genotype, and regional vascular physiology in typically aging adults. *Neuroimage.* 2023;275:120167.
48. Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology.* 2014;83(11):967-73.
49. Thomas A, Guo J, Reyes-Dumeyer D, Sanchez D, Scarmeas N, Manly JJ, et al. Inflammatory biomarkers profiles and cognition among older adults. *Sci Rep.* 2025;15(1):2265.

50. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira A. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Relevance and Technical Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27(2):289-300.
51. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Perez-Miralles F, Tur C, Tintore M, Horga A, et al. Early brain pseudoatrophy while on natalizumab therapy is due to white matter volume changes. *Mult Scler*. 2013;19(9):1175-81.
52. Rocca MA, Comi G, Filippi M. The Role of T1-Weighted Derived Measures of Neurodegeneration for Assessing Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2017;8:433.
53. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(4):410-8.
54. Tsagkas C, Magon S, Gaetano L, Pezold S, Naegelin Y, Amann M, et al. Spinal cord volume loss: A marker of disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;91(4):e349-e58.
55. Stroman PW, Wheeler-Kingshot C, Bacon M, Schwab JM, Bosma R, Brooks J, et al. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: methods. *Neuroimage*. 2014;84:1070-81.
56. Gass A, Rocca MA, Agosta F, Ciccarelli O, Chard D, Valsasina P, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):443-54.
57. Watjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653 -70.
58. Liu Z, Yaldizli O, Pardini M, Sethi V, Kearney H, Muhlert N, et al. Cervical cord area measurement using volumetric brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(1):52-7.
59. Kourts LC, Regele OB, Wright JM, Jones GB. Digital biomarkers for Alzheimer's disease: the mobile/ wearable devices opportunity. *NPJ Digit Med*. 2019;2.
60. Masannek L, Pawlitzki MG, Meuth SG. [Digital medicine in neurological research-Between hype and evidence]. *Nervenarzt*. 2024;95(3):230-5.
61. Dillenseger A, Weidemann ML, Trentzsch K, Inojosa H, Haase R, Schriefer D, et al. Digital Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Brain Sci*. 2021;11(11).
62. Cook M, Pasnoor M, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, Dimachkie MM, Allen JA. CIDP prognosis in patients with IVIG treatment-related fluctuations. *Muscle Nerve*. 2023;67(1):69-73.
63. Masannek L, Voth J, Huntemann N, Ozturk M, Schroeter CB, Ruck T, et al. Introducing electronic monitoring of disease activity in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (EMDA CIDP): trial protocol of a proof of concept study. *Neurol Res Pract*. 2023;5(1):39.
64. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2009(189):73-80.
65. Schilling S, Linker RA, König FB, Koziol M, Bahr M, Müller GA, et al. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*. 2006;77(4):430 -8.
66. Bose D, Ravi R, Maurya M, Pushparajan L, Konwar M. Impact of disease-modifying therapies on MRI outcomes in patients with relapsing -remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta -analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;61:103760.

67. Konen FF, Mohn N, Wite T, Schefzyk M, Wiestler M, Lovric S, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev.* 2023;22(5):103312.
68. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.
69. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(6):510-8.
70. Nakamura K, Sun Z, Hara-Cleaver C, Bodhinathan K, Avila RL. Natalizumab reduces loss of gray mater and thalamic volume in patents with relapsing -remitng multiple sclerosis: A post hoc analysis from the randomized, placebo-controlled AFFIRM trial. *Mult Scler.* 2024;30(6):687-95.
71. Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus contnuing with 4 -week dosing in patents with relapsing -remitng multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):608-19.
72. B.V. BN. Medicinal product subject to restricted medical prescripton, Tysabri 300 mg concentrate for soluton for infusion. 2006. p. 31 -4.
73. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Ant -JC virus antibody levels in serum or plasma further defne risk of natalizumab -associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014;76(6):802 -12.
74. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patents with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):925-33.
75. van Kempen ZLE, Doesburg D, Dekker I, Lissenberg-Wite BI, de Vries A, Claessen IA, et al. The natalizumab wearing-of efect: End of natalizumab cycle, recurrence of MS symptoms. *Neurology.* 2019;93(17):e1579-e86.
76. Ratchford JN, Brock-Simmons R, Augsburg A, Steele SU, Mohn K, Rhone M, et al. Multiple sclerosis symptom recrudescence at the end of the natalizumab dosing cycle. *Int J MS Care.* 2014;16(2):92-8.
77. Bringeland GH, Blaser N, Myhr KM, Vedeler CA, Gavasso S. Wearing-of at the end of natalizumab dosing intervals is associated with low receptor occupancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(3).
78. Catherine D, Annelien P, Anne S, Luc A, Liesbeth VH, Gerlo S, et al. End of dose interval symptoms in patents treated with natalizumab: A role for serum cytokines? *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102020.
79. Rispens T, Leeuwen A, Vennegoor A, Killestein J, Aalberse RC, Wolbink GJ, et al. Measurement of serum levels of natalizumab, an immunoglobulin G4 therapeutic monoclonal antibody. *Anal Biochem.* 2011;411(2):271 -6.
80. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cuter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab -associated PML in patents with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019;93(15):e1452-e62.
81. Cinar BP, Yorgun YG. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018;55(Suppl 1):S69-S75.

82. Clinical Review Report: Ocrelizumab (Ocrevus): (Hofmann -La Roche Limited): Indication: Management of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis as defined by disease duration and level of disability, in conjunction with imaging features characteristic of inflammatory activity. CADTH Common Drug Reviews. Ottawa (ON)2018.
83. Hobart J, Kalkers N, Barkhof F, Uitdehaag B, Polman C, Thompson A. Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler.* 2004;10(1):41-6.
84. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999;5(4):244 - 50.
85. Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(3):164-8.
86. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):704-10.
87. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):711-20.
88. Rost E, Hamalainen P, Koivisto K, Hokkanen L. PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Appl Neuropsychol.* 2007;14(2):101 -12.
89. Penner IK, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler.* 2009;15(12):1509 -17.
90. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
91. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer.* 1999;85(5):1186-96.
92. Snetselaar LG, Cheek JJ, Fox SS, Healy HS, Schweizer ML, Bao W, et al. Efficacy of Diet on Fatigue and Quality of Life in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Neurology.* 2023;100(4):e357-e66.
93. Boe Lunde HM, Aae TF, Indrevag W, Aarseth J, Bjorvatn B, Myhr KM, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2012;7(11):e49996.
94. Moradi A, Ebrahimian A, Sadigh-Eteghad S, Talebi M, Naseri A. Sleep quality in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis based on Pittsburgh Sleep Quality Index. *Mult Scler Relat Disord.* 2025;93:106219.
95. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020 -8.
96. Herrmann SD, Willis EA, Ainsworth BE, Barreira TV, Hastert M, Kracht CL, et al. 2024 Adult Compendium of Physical Activities: A third update of the energy costs of human activities. *J Sport Health Sci.* 2024;13(1):6 -12.

97. Hamann J, Etrich B, Hofman KT, Then Bergh F, Lobsien D. Somatosensory evoked potentials and their relation to microstructural damage in patients with multiple sclerosis - A whole brain DTI study. *Front Neurol.* 2022;13:890841.
98. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspect Med.* 2018;8(5).
99. Cagol A, Benkert P, Melie-Garcia L, Schaedelin SA, Leber S, Tsagkas C, et al. Association of Spinal Cord Atrophy and Brain Paramagnetic Rim Lesions With Progression Independent of Relapse Activity in People With MS. *Neurology.* 2024;102(1):e207768.
100. Papinuto N, Bakshi R, Bischof A, Calabresi PA, Caverzasi E, Constable RT, et al. Gradient nonlinearity effects on upper cervical spinal cord area measurement from 3D T(1)-weighted brain MRI acquisitions. *Magn Reson Med.* 2018;79(3):1595 -601.
101. Veraart J, Novikov DS, Christaens D, Ades-Aron B, Sijbers J, Fieremans E. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage.* 2016;142:394 -406.
102. Tournier JD, Smith R, Raffelt D, Tabbara R, Dhollander T, Pietsch M, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualization. *Neuroimage.* 2019;202:116137.
103. Kellner E, Dhital B, Kiselev VG, Reisert M. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. *Magn Reson Med.* 2016;76(5):1574 -81.
104. Andersson JLR, Sotropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage.* 2016;125:1063-78.
105. Andersson JL, Skare S, Ashburner J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *Neuroimage.* 2003;20(2):870-88.
106. Hasan KM, Walimuni IS, Abid H, Hahn KR. A review of diffusion tensor magnetic resonance imaging computational methods and software tools. *Comput Biol Med.* 2011;41(12):1062-72.
107. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):435-55.
108. Ranzenberger LR, Das JM, Snyder T. Diffusion Tensor Imaging. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2025.
109. Kumpulainen V, Merisaari H, Copeland A, Silver E, Pulli EP, Lewis JD, et al. Effect of number of diffusion-encoding directions in diffusion metrics of 5-year-olds using tract-based spatial statistical analysis. *Eur J Neurosci.* 2022;56(6):4843 -68.
110. Onay A, Yapici Eser H, Ulasoglu Yildiz C, Aslan S, Tali ET. A combined VBM and DTI study of schizophrenia: bilateral decreased insula volume and cerebral white matter disintegrity corresponding to subinsular white matter projections unlinked to clinical symptomatology. *Diagn Interv Radiol.* 2017;23(5):390-7.
111. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localization in cluster inference. *Neuroimage.* 2009;44(1):83-98.
112. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenete M, Lyons C, Sankar S, et al. Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuroimaging.* 2018;28(6):556-86.
113. Ryerson LZ, Foley JF, Defer G, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, et al. Exploratory clinical efficacy and patient-reported outcomes from NOVA: A randomized controlled study

of intravenous natalizumab 6-week dosing versus continued 4 -week dosing for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;72:104561.

7 Anhang

Die folgenden standardisierten und validierten Fragebögen wurden im Rahmen der Studie eingesetzt. Aufgrund urheberrechtlicher Bestimmungen sind die vollständigen Instrumente nicht im Anhang enthalten. Sie können den jeweiligen Originalpublikationen entnommen werden.

- Fatigue Severity Scale (Krupp et al. 1989)
- Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (Penner et al. 2009)
- Multiple Sclerosis Functional Composite (Cutter et al. 1999)
- WHO Quality of Life-BREF (WHOQOL Group 1998)
- Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al. 1989)
- Brief Fatigue Inventory (Mendoza et al. 1999)

Patienteninformation

End of dose Symptome bei MS Patienten unter Natalizumab Therapie (Saturate MS)

Prüfstelle: **Klinik für Neurologie**
Universitätsklinikum Düsseldorf
Gebäude 13.51, Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Tel.: +49 211-81-19532
Fax: +49 211-81-18469

Prüfartz: **Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven G. Meuth**
Direktor der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Gebäude 13.51, Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Tel.: 0211 81 19532
Fax: 0211 81 18469
Sekretariat: Anja.Felten@med.uni-duesseldorf.de

Klinik für Neurologie

<http://www.neurologie.uni-duesseldorf.de>

Direktor
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Dr. h.c. Sven G. Meuth
Telefon 0211 81 19532
Fax 0211 81 18469
Anja.Felten@med.uni-duesseldorf.de

Stellvertretender Direktor
PD Dr. med. Tobias Ruck
Telefon 0211 81 19532
Fax 0211 81 18469
Anja.Felten@med.uni-duesseldorf.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an einem wissenschaftlichen Forschungsvorhaben teilzunehmen. Die Teilnahme ist freiwillig. Falls Sie nicht teilnehmen oder Ihre Teilnahme später abbrechen möchten, entstehen Ihnen daraus keine Nachteile.

Um welches Krankheitsbild geht es?

Die Studie befasst sich mit der weiteren Erforschung der Multiplen Sklerose, einer chronisch-entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems. Obwohl sich das Verständnis der Multiplen Sklerose und der zugrundeliegenden Mechanismen in den letzten Jahren deutlich verbessert hat, ist die Ursache der Erkrankung weiterhin nicht genau bekannt. Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine so genannte Autoimmunerkrankung, also eine Erkrankung bei der das Immunsystem überschießend reagiert und sich gegen körpereigene Strukturen richtet.

Warum wird die Studie durchgeführt?

Zur Behandlung der Multiplen Sklerose stehen eine Vielzahl von Immuntherapien zur Verfügung, u.a. Natalizumab. Bei Natalizumab handelt es sich um ein seit mehr als 15 Jahren zugelassenes Antikörper, der für die hochaktive Multiple Sklerose hauptsächlich zur Anwendung kommt. Natalizumab wird regelmäßig alle 4 oder 6 Wochen verabreicht. Wenige Tage bis Wochen vor einer erneuten Gabe berichten vor allem Patienten mit einem 6 wöchigen Therapieintervall von sogenannten „end of dose Symptomen“, welche charakterisiert sind durch eine Erschöpfung, zunehmende Müdigkeit und teils vorübergehende Zunahme der Multiple Sklerose bedingten Symptome, wie z.B. Müdigkeit, Taubheit oder auch eine Gangstörung. Diese Symptome verschwinden meist nach der dann erneuten Gabe von Natalizumab.

Dennoch sorgt dies für einen regelhaften Krankheits- und therapiebedingten Symptomkomplex, der bisher nicht ausreichend verstanden ist.

Wir möchten mit unserem Forschungsvorhaben untersuchen, wie häufig und vielgestaltig sich die „end of dose“ Symptome unter einer laufenden Therapie mit Natalizumab zeigen und welche biologischen Prozesse hierfür möglicherweise verantwortlich sind. Daher möchten wir anhand von unterschiedlichen Biomarkeranalysen diesen Prozess besser erforschen. Unter Biomarkern versteht man Werte, die bspw. den Krankheitsverlauf widerspiegeln oder ein für besseres Verständnis über die Erkrankungsprozesse sorgen. Auch können manche Biomarker Prognosen über den weiteren Krankheitsverlauf geben. Von den verfügbaren und aktuell vorgeschlagenen Biomarkern interessieren uns für diese Studie vor allem Analysen von u.a. Immunzellen und Proteinen aus dem Blut, aber auch Marker, welche Veränderungen des Gehirns in der Kernspintomographie (MRT) aufzeigen. Darüber hinaus ist geplant, das Auftreten der entsprechenden Symptome bei den Teilnehmenden besser zu dokumentieren, weshalb auch die Nutzung eines elektronischen Aktivitätstracker (einer elektronische Uhr, sgn. „Smartwatch“) angedacht ist. Darüber hinaus werden Sie im Rahmen der Studie auch Fragebögen erhalten, in denen Fragen zu Ihrer Lebensqualität (bspw. Zufriedenheit im Alltag, mit dem Gesundheitszustand oder speziellen Lebensbereichen wie dem Sexualleben) gestellt werden. Hierdurch soll das Verständnis über die krankheits- und therapiebedingten Veränderungen erweitert werden und mögliche Marker identifiziert werden, die das Auftreten von end-of-dose Symptomen am ehesten vorhersagen können oder Hinweise für deren Behandlung liefern könnten.

Unter Aktivitätsdaten sind u.a. Schrittinformationen gemeint. Eine Aufzeichnung, wo Sie sich befinden, erfolgt ausdrücklich nicht. Zusätzlich soll das Schlafverhalten sowie die Pulsfrequenz dokumentiert werden. Diese Daten sollen über den Studienzeitraum dokumentiert werden, d.h. das Tragen dieser elektronischen Uhr ist für diesen Zeitraum vorgesehen. Eine entsprechende Anleitung bzw. Einweisung findet vor Beginn der Studie statt. Für die Analyse mittels der Smartwatch wird es nötig sein, eine entsprechende App auf Ihr Smartphone zu installieren. Nach entsprechendem Download der App wird durch das Studienzentrum ein Studienkürzel erstellt, welches zur Anmeldung der App und der Nutzung der Uhr notwendig ist. Sie melden sich dann mittels des erstellten Kürzels in dieser App an und willigen der Nutzung der App ein. D.h. der Uhren- und Appanbieter erhält keine persönlichen Daten von Ihnen. Nur dem Studienpersonal ist es möglich, die Daten dann abzurufen und im Studienzentrum weiter zu verarbeiten.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Studie durch Biogen GmbH finanziell unterstützt wird.

Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei einer Teilnahme beachten?

Im Rahmen der Studie werden - bei allen teilnehmenden Patienten/Patientinnen mit einer Multiplen Sklerose - Blutanalysen durchgeführt. Konkret heißt dies, dass Ihnen bei routinemäßigen Blutentnahmen zusätzlich ca. 100 ml Blut im Rahmen der Studie abgenommen werden (zu Beginn der Studie und nach 8 und 20 Wochen). Das bedeutet, Ihre individuelle Studiendauer beträgt ca. 20 Wochen, in denen 6 Studienvisiten stattfinden. Somit ist in der Regel kein zusätzlicher Einstich mit der Kanüle in die Haut notwendig. Die Menge des Blutes entspricht ca. 6 Esslöffeln, sodass dies für Sie aus medizinischer Sicht unbedenklich ist und mit keinem erhöhten Risiko einhergeht. Das Blut soll mithilfe unterschiedlicher Verfahren analysiert werden. Dabei sollen Erkenntnisse über die Zusammensetzung der Immunzellen sowie deren Eigenschaften und Funktionen (z.B. Freisetzung von Botenstoffen wie Zytokinen und Chemokinen sowie Rezeptoren auf der Immunzell-Oberfläche) gewonnen werden. Darüber hinaus werden Proteine aus dem Blut gemessen, die bspw. die Schädigung des zentralen Nervensystems sich gehäuft dort sammeln. Dies sind u.a. „leichte Kette des Neurofilaments (NFL)“ und das „saure Gliafaserprotein“ (GFAP).

Die Proben sollen für maximal 10 Jahre nach Abschluss der Studie gelagert werden, um ggf. auch zu einem späteren Zeitpunkt Analysen vornehmen zu können.

Wie oben beschrieben besteht auch die Möglichkeit eine elektronische Uhr („Smartwatch“) zu erhalten, welche die Aktivitäts-, Schlaf- und Pulsdaten regelhaft aufzeichnet. Eine Aufzeichnung, wo Sie sich befinden, erfolgt dabei nicht. Sie werden selbstverständlich in die Nutzung eingewiesen und können an der Studie auch ohne Installation und Nutzung der Apps bzw. der elektronischen Uhr teilnehmen.

Weiterhin sind insgesamt zwei MRT Untersuchungen des Kopfes geplant. Diese Messungen werden weniger als 1 Stunde umfassen. Eine Kontrastmittelgabe ist hierbei nicht vorgesehen. Nach bisherigen Erkenntnissen sind solche Untersuchungen nicht gesundheitsschädlich, insbesondere werden Sie bei diesem Untersuchungsverfahren keinen Röntgenstrahlen ausgesetzt. Falls dennoch Gründe bestehen, eine MRT Untersuchung nicht durchführen zu lassen (z.B. bei gewissen Metallimplantate oder ggfs. Tätowierungen oder auch Platzangst), werden wir diese vor Einschluss in der Studie bei Ihnen abfragen und besprechen. Eine Studienteilnahme ist dann nicht möglich.

Die Teilnahme an der Studie hat keinen Einfluss auf die bei Ihnen durchgeführte Behandlung der Multiplen Sklerose. Die Entscheidung für die weitere Durchführung einer Immuntherapie erfolgt unabhängig von der Studie durch Ihren behandelnden Neurologen/Ihre behandelnde Neurologin. Dieser wird über die Teilnahme an der Studie nicht gesondert informiert. Sollte ein Therapieumstellung erfolgen, scheiden Sie automatisch aus der Studie aus.

Wer darf nicht an der Studie teilnehmen?

Folgende Ausschlusskriterien gelten für die Teilnahme an der Studie:

- a) Jegliche Komorbidität, die zu einer Beeinträchtigung des Verständnisses oder der erfolgreichen Durchführung der Studie führt, wie z. B. (aber nicht beschränkt auf) psychiatrische Komorbiditäten oder Demenz.
- b) Wenn Sie unter einer Primär oder Sekundär progredienten MS leiden.
- c) Wenn bei ihnen keine MRT-Untersuchung erfolgen kann.
- d) Wenn Sie mit einer anderen Immuntherapie außer Natalizumab behandelt werden.

Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Durch Ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen leisten Sie einen wichtigen Beitrag dazu, die Veränderungen des Immunsystems bei der Multiplen Sklerose und den Krankheitsverlauf sowie die Eigenschaften von Biomarkern besser zu verstehen und somit die Behandlung der Erkrankung zu optimieren. Auch wenn in der Regel kein direkter Einfluss auf Ihren Krankheitsverlauf erwartet werden kann, so können die Ergebnisse für andere Patientinnen und Patienten in Zukunft möglicherweise von großer Bedeutung sein.

Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Gesundheitsrisiken:

Durch die Untersuchung entstehen für Sie keine zusätzlichen Belastungen und Risiken. Bei der Blutabnahme werden Ihnen im Rahmen einer routinemäßigen Abnahme zusätzlich circa 100 ml Blut abgenommen, d.h. es ist in der Regel kein zusätzlicher Einstich mit der Kanüle in die Haut notwendig. Bei der routinemäßigen Blutentnahme können Blutergüsse (Hämatome), Blutungen und Infektionen auftreten. Diese Risiken sind als sehr gering einzuschätzen. Als Nebenwirkung bei der Blutabnahme kann bei einigen Personen Übelkeit und ein Blutdruckabfall auftreten.

Datenschutzrisiken:

Krankheitsrelevante Daten wie Zeitpunkt der Symptomanifestation, Parameter der klinischen Betroffenheit, bildgebende und laborchemische Daten werden pseudonymisiert in einer klinikinternen Datenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf erfasst. Durch eine Pseudonymisierung wird eine Identifizierung wesentlich erschwert, kann aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Die Daten aus den Smart-Watches werden mittels Bluetooth zwischen Ihrem mobilen Endgerät und dem Sensorik-Gerät ausgetauscht. Dies geschieht mittels der HealthMate Applikation, welche die Daten mit einer europäischen, DSGVO-konformen Cloud synchronisiert. Auf diese Daten greift das Studienzentrum über eine Programmierschnittstelle zu. Auch bei dieser Applikation liegt ein pseudonymisierter Studienaccount vor, der lediglich eine Patienten-ID und nicht Ihren Namen enthält. Durch diese Pseudonymisierung wird eine Identifizierung wesentlich erschwert, kann aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Das Risiko, persönlich identifiziert zu werden, steigt, je mehr Daten aus unterschiedlichen Quellen zusammengeführt werden. Für Details verweisen wir auf die beigefügte Datenschutzaufklärung. Bei allen wissenschaftlichen Auswertungen bleibt die ärztliche Schweigepflicht selbstverständlich gewahrt.

Entstehen für mich Kosten durch meine Teilnahme an der Studie?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen weder für Sie noch für Ihre Krankenversicherung zusätzliche Kosten.

Bin ich während der Studie versichert?

Es bestehen keine zusätzlichen Risiken, da die Blutentnahmen im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführt werden. Nur in Ausnahmefällen kann eine studienbedingte Blutentnahme erfolgen. Das Tragen einer elektronischen Uhr ist in der Regel nicht mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko verbunden. Die verwendete Smartwatch verfügt über ein Pulsmessgerät, das mit Hilfe eines grünen Lichts funktioniert, auf das Menschen sensibel reagieren können. Bitte teilen Sie uns mit, falls Sie eine erhöhte Lichtempfindlichkeit aufweisen, in diesem Fall werden können Sie gegebenenfalls nicht an der Studie teilnehmen. Wir weisen darauf hin, dass keine Patienten-/Probanden-Versicherung abgeschlossen wurde. Bei den studienbedingten Blutentnahmen stehen Sie gemäß § 2 (1) Nr. 13b SGB VII unter dem Schutz der gesetzlichen Unfallversicherung. Diese schließt auch etwaige Wegeunfälle ein, die auf direktem Weg vom oder zum Ort der Probenentnahme auftreten. Richten Sie etwaige Ansprüche bitte an:

Unfallkasse Nordrhein-Westfalen
Moskauer Straße 18
40227 Düsseldorf
Tel.: 0211 2808-0

Werden mir neue Erkenntnisse während der Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser Studie überdenken. Es sind anonymisierte Publikationen der Daten vorgesehen.

Kann meine Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet werden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen. Bei Widerruf werden die gesammelten Daten und Bioproben vernichtet.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit einem Prüfarzt.
Für weitere Fragen wenden Sie sich bitte an den Studienkoordinator:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven G. Meuth
Direktor der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Düsseldorf

Einwilligungserklärung

End of dose Symptome bei MS Patienten unter Natalizumab Therapie (Saturate MS)

Name des Patienten in Druckbuchstaben: _____

Geb. am _____

Ich wurde von Frau/Herrn Dr. _____ in einem persönlichen Gespräch über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie eingehend aufgeklärt. Mir wurde die Patienteninformation und die Einwilligungserklärung ausgehändigt, ich habe es gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen an den aufklärenden Arzt zu stellen, alle meine Fragen zur Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich konnte mir genügend Zeit nehmen, bevor ich meine Entscheidung zur Teilnahme an der o. g. Studie getroffen habe. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Eine Kopie der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ich willige freiwillig in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

Ich willige ein, dass im Rahmen der Studie Aufzeichnungen von pseudonymisierten Daten zur wissenschaftlichen Auswertung durch sämtlich zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen der Studienleitung bzw. deren Mitarbeiter erfolgen können.

Ich willige in die **zusätzliche Durchführung von zwei MRT Untersuchungen** des Kopfes ein.

Ich willige in die **zusätzliche Entnahme von 100 ml Blut** zu wissenschaftlichen Zwecken ein. Das Eigentum an den Biomaterialien übertrage ich an die Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Ich willige in die **zusätzliche Nutzung eines elektronischen Devices (elektronische Uhr)** ein.

☐ ja ☐ nein

Optional: Ich willige ein, dass meine Daten, wie in der Informationsschrift beschrieben, für medizinische Forschungszwecke verwendet werden. Ich willige ein, dass meine Daten oder Biomaterialien zu diesen Zwecken ggf. auch an nationale und internationale Kooperationspartner (z.B. KKNMS) weitergegeben werden.

☐ **JA** ☐ **NEIN**

Ich willige ein, dass ich evtl. zu einem späteren Zeitpunkt erneut kontaktiert werde (falls nicht gewünscht, bitte „nein“ ankreuzen)

- zum Zweck der Gewinnung weiterer Informationen / Biomaterialien ☐ nein

- zum Zweck der Einholung meiner Einwilligung in die Verknüpfung mit medizinischen Daten aus anderen Datenbanken ☐ nein

Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt und ich willige freiwillig ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde und Gesundheitsdaten, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

- 1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zu Forschungszwecken an nationale und internationale Kooperationspartner (z.B. Industriepartner) weitergegeben werden. Dies kann auch eine Weitergabe für Forschungsprojekte im Ausland umfassen, wenn in diesen europäisches Datenschutzrecht gilt oder die Europäische Kommission ein angemessenes Datenschutzniveau bestätigt hat. Meine Daten zur Sicherheit von Natalizumab, z.B. Nebenwirkungsmeldungen werden in pseudonymisierter Form an die Firma Biogen GmbH zum weitergegeben.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben beenden kann, ohne dass sich hieraus Nachteile für mich ergeben. Falls ich meine Einwilligung an der Studie teilzunehmen widerrufe, kann ich darüber entscheiden, ob die bereits erhobenen personenbezogenen Daten und Biomaterialien gelöscht bzw. vernichtet werden.
- 3) Mir ist bewusst, dass meine Daten und Proben nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten anonymisiert und meine Proben vernichtet. Eine Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.
- 4) Beim Widerruf werden die auf Grundlage dieser Einwilligung gespeicherten Daten gelöscht oder anonymisiert, sofern Sie dies wünschen (siehe Punkt 2). Daten aus bereits durchgeführten Analysen können nicht mehr entfernt werden.
- 5) Ich bestätige, dass ich die beiliegende Datenschutzinformation gelesen und verstanden habe. Ich akzeptiere die dort genannten Bedingungen.
- 6) Nur zutreffend falls Sie zuvor in die Nutzung eines elektronischen Devices zugestimmt haben: Über die Datenerhebung mittels der Withings ScanWatch und der dazugehörigen Smartphone Applikation bin ich informiert worden. In die Verwendung der Applikation und der SmartWatch willige ich für die Dauer der Studie ein. In eine Übertragung von Daten aus dem mir zugewiesenen pseudonymisierten Account für die App willige ich für die Dauer der Studie ein.

Hiermit willige ich freiwillig in die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben und die Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten und Proben ein. Ich bin ausreichend informiert worden und hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Über die Folgen eines Widerrufs der datenschutzrechtlichen Einwilligung bin ich aufgeklärt worden. Ein Exemplar der Patienteninformation, der datenschutzrechtlichen Aufklärung sowie der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Ich willige freiwillig ein, an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen.

Zugleich willige ich in die Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten und Bioproben wie beschrieben

☐ **JA** ☐ **NEIN**

Unterschrift des Teilnehmers/der Teilnehmerin

(Name und Vorname in Druckschrift)

(Datum)

(Unterschrift)

Die Patientin/der Patient wurde von mir über Art, Zweck und Risiken dieser Untersuchung unterrichtet. Die Patientin/der Patient ist in der Lage, Wesen, Tragweite und Bedeutung der Untersuchung einzuschätzen.

(Name und Vorname in Druckschrift)

(Datum)

(Unterschrift)

Aushändigungsvertrag

Zwischen

(Verleiher): Klinik für Neurologie, Uniklinik Düsseldorf

Adresse: Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Vertreten durch: _____ (Name in Druckbuchstaben)

– nachfolgend "Verleiher" genannt –

und

(Entleiher): _____

geboren am: _____ in _____

Adresse: _____

Telefonnr.: _____

– nachfolgend "Entleiher" genannt –

wird folgender Leihvertrag geschlossen:

§ 1 Vertragszweck

Der Verleiher stellt dem Entleiher bis auf Widerruf eine Withings SmartWatch Typ „ScanWatch“

Modell: _____

Seriennummer: _____ (auf der Verpackung)

Inklusive: Originalverpackung, Ladekabel, Benutzerhandbücher, Stofftäschchen

(im Folgenden "Leihgegenstand") zum Zweck der privaten Nutzung für eine Dauer von _____ zur Verfügung. Die Parteien sind sich über die Unentgeltlichkeit der Gebrauchsüberlassung einig.

§ 2 Leihzeit und Rückgabe

Die Leihzeit beginnt mit der Ausgabe des Leihgegenstands durch den Verleiher und endet mit dem Wiedereintreffen des Leihgegenstands an dem vom Verleiher bestimmten Aufbewahrungsort. Der Entleiher verpflichtet sich, den Leihgegenstand dem Verleiher spätestens am _____ zurückzugeben.

§ 3 Gebrauch

Der Entleiher benutzt den Leihgegenstand ausschließlich für die reguläre Nutzung als SmartWatch, welche am Handgelenk zu tragen ist. Am Leihgegenstand dürfen keinerlei irreversiblen Veränderungen vorgenommen werden.

§ 4 Weitergabe an Dritte

Der Leihgegenstand oder Teile davon dürfen weder zur Nutzung an unberechtigte Dritte weitergegeben noch vermietet oder verkauft werden.

§ 5 Haftung

Der Entleiher verpflichtet sich zu besonderer Sorgfalt im Umgang mit dem Leihgegenstand. Sollte der Leihgegenstand oder ein Teil davon durch unsachgemäße Behandlung beschädigt werden, haftet der Entleiher für den daraus entstandenen Schaden. Dies gilt auch für den Fall, dass der Leihgegenstand oder ein Teil davon verloren geht. Der Entleiher verpflichtet sich, für ausreichenden Diebstahlschutz zu sorgen. Schäden, die beim alltäglichen sachgemäßen Gebrauch entstehen, entsprechen der normalen Abnutzung des Leihgegenstandes und sind zu erwarten. Für diese haftet der Entleiher nicht. Der Entleiher wird jedoch gebeten, einen bestmöglichen Zustand bei Rückgabe anzustreben.

§ 6 Beschädigungen

Jede schwere Beschädigung oder Verlust des Leihgegenstands oder eines Teils davon ist dem Verleiher sofort schriftlich anzuzeigen.

§ 7 Rücktritt

Der Verleiher ist zum sofortigen Rücktritt vom Vertrag berechtigt, wenn Vertragsbedingungen verletzt werden. Der Leihgegenstand ist nach Rücktritt vom Vertrag unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 5 Werktagen, an den Verleiher zurückzugeben.

§ 8 Salvatorische Klausel

Sollten einzelne Bestimmungen dieses Vertrages unwirksam sein oder werden, so berührt dies die Gültigkeit der übrigen Bestimmungen dieses Vertrages nicht. Die Parteien verpflichten sich, unwirksame Bestimmungen durch neue Bestimmungen zu ersetzen, die der in den unwirksamen Bestimmungen enthaltenen Regelungen in rechtlich zulässiger Weise gerecht werden.

Ort, Datum

Unterschrift Entleiher

Ort, Datum

Unterschrift, Stempel Verleiher

End of dose Phänomen – Fragebogen

Pat-ID: _____

Visite: _____

Datum: _____

Untersucher/in: _____

Bemerken Sie seit einigen Tagen eine allgemeine Verschlechterung?

☐ ja ☐ nein

Falls ja, seit ungefähr wie vielen Tagen? _____ Tag(e)

Leiden Sie seit einigen Tagen zunehmend unter:

- | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| • Fatigue? | ☐ ja | ☐ nein |
| • Schmerzen? | ☐ ja | ☐ nein |
| • Spastik? | ☐ ja | ☐ nein |
| • Gedächtnisstörungen? | ☐ ja | ☐ nein |
| • Gehstörungen? | ☐ ja | ☐ nein |
| • Schlafstörungen? | ☐ ja | ☐ nein |

Leiden Sie aktuell an einem Infekt? ☐ ja ☐ nein

Wurden Sie seit der letzten Visite stationär behandelt? Falls ja, weshalb?

Kommentar Nurse/Arzt: _____

Kommentare Technik/Gründe Nichttragen SmartWatch: _____

8 Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater PD Dr. Marc Pawlitzki sowie meinem Betreuer Dr. Lars Masanneck für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Ihre fachliche Expertise, die konstruktiven Anregungen sowie die kontinuierliche Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Ein besonderer Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne ihre Bereitschaft und ihr Engagement wäre die Durchführung dieser Untersuchung nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Datenerhebung, -aufbereitung und -analyse unterstützt haben.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie und meinem Partner für ihre Unterstützung, Geduld und ihr Verständnis während der gesamten Zeit der Promotion. Sie haben mich in herausfordernden Phasen begleitet und mir stets Rückhalt gegeben.