

***Ruta Graveolens* bei Multipler Sklerose: zum Stand der klinischen Forschung**

S. Schober, B. Neundörfer, D. Claus und R. Lüdtkke

Grundlagen

Ansätze einer symptomatischen Therapie bei MS

Die derzeit verfügbare symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose ist in vieler Hinsicht begrenzt. Die Behandlung der Spastik mit Antispastika wie zum Beispiel Baclofen führt nicht selten zu einer Verschlechterung der bestehenden Muskelschwäche. Für häufige neurologische Defizite wie Paresen oder Sensibilitätsstörungen gibt es bisher keine wirksame symptomatische Therapie.

Ursache neurologischer Defizite bei MS

Der pathologische Prozeß richtet sich bei der MS primär gegen die Myelinscheiden der Nerven im zentralen Nervensystem, die Axone der Nervenbahnen selbst können vollständig erhalten bleiben (Prineas 1985).

Die Zerstörung der Markscheiden führt zu einer schwerwiegenden Störung der Nervenfunktion in Form einer Leitungsverzögerung bis hin zum Leitungsblock (vgl. als Überblick Waxman 1982).

Es ist seit langem bekannt, daß einige Symptome der MS unter bestimmten Bedingungen zum Teil reversibel sind: sowohl eine Erniedrigung der Körpertemperatur (Watson 1959) als auch eine Erniedrigung des ionisierten Calciums im Serum (Davis et al. 1970) können zu einer teilweisen Besserung klinischer Ausfallserscheinungen führen.

Gestörte Erregungsleitung im Nerven: Rolle der Kaliumkanäle

Durch die Entmarkung werden am Nerven normalerweise von der Markscheide verdeckte Kaliumkanäle freigelegt. Elektrophysiologische Studien an demye-

linisierten Axonen zeigten, daß Kaliumströme durch diese Kanäle die Dauer und Amplitude des Nervenaktionspotentials vermindern und so zu Leitungsverzögerung und Leitungsblock führen (Waxman 1982).

Folgerichtig sollte sich durch pharmakologische Beeinflußung der pathologischen Kaliumströme die gestörte Impulsleitung in demyelinisierten Nervenbahnen und damit viele Symptome der MS verbessern lassen (Schauf, Davies 1974).

Der Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin ist wirksam bei MS

Tatsächlich konnte für den Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin sowohl in vitro als auch in mehreren klinischen Studien eine Verbesserung der Impulsleitung bzw. eine Besserung bestehender klinischer Ausfälle bei MS-Patienten nachgewiesen werden. Hierdurch eröffnen sich neue Möglichkeiten einer symptomatischen Therapie der Multiplen Sklerose, die toxischen Eigenschaften dieser neuen Substanz könnten ihre breite Anwendung bei den MS-Patienten jedoch limitieren (vgl. als aktuellen Überblick Bever 1994).

Die Heilpflanze *Ruta graveolens* enthält kaliumkanalblockierende Substanzen

Mündliche Berichte aus Chile über positive Wirkungen einer Teezubereitung aus der Pflanze *Ruta graveolens* (Dr. V. Carstens) gaben den Anstoß, sich erneut mit dieser seit der Antike bekannten Heilpflanze zu beschäftigen.

Der Arbeitsgruppe um Prof. Koppenhöfer (Physiologisches Institut der Universität Kiel) gelang es, in Versuchen an intakten myelinisierten Froschnerven eine Blockade der Kaliumströme an der Schnürringmembran durch eine wässrige Lösung aus *Ruta graveolens* nachzuweisen (Bautz et al. 1989, Bohuslavizki et al. 1988, Bethge et al. 1991).

Bei einigen MS-Patienten konnte die Kieler Arbeitsgruppe zudem mit Hilfe der quantitativen Perimetrie nach einer Gabe von nur 3 Gramm Rutatee bei fünf von neun behandelten Patienten eine reversible Verkleinerung MS-bedingter Skotome beobachten, welche ein bis zwei Tage anhielt (Bohuslavizki et al. 1993).

Eine an der Schloßbergklinik Bad Laasphe (Prof. Fünfgeld) durchgeführte Pilotstudie ergab bei einem Teil der untersuchten Patienten neurophysiologische (EEG-Mapping) und klinische Hinweise auf einen möglichen Effekt des Rutatees (Fünfgeld 1992).

In einer an unserer Klinik durchgeführten ersten offenen Pilotstudie mit 10 Patienten zeigten sich nach einer einmaligen Gabe von 5 Gramm (n=6) bzw. 10 Gramm (n=4) Ruta-Infus bei acht Patienten geringfügige reversible Veränderungen des neurologischen Befundes. Bei der posturographischen Untersuchung der Standunsicherheit zeigten drei von sechs Patienten bei bewegtem visuellem Umfeld eine reversible Besserung, die im Zeitraum von 10 bis 48 Stunden nach Teegabe einsetzte und nach 72 ebenso wie die Veränderungen des neurologischen Befundes wieder rückläufig war. (Veit et al. 1992, unveröffentlichtes Manuskript).

In keinem Fall erreichten diese Veränderungen klinische Relevanz. Sie können aufgrund der fehlenden Placebokontrolle auch nur als Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit des Tees interpretiert werden.

Da es bislang keine verwertbaren Angaben zur Dosierung des Rutatees gibt, bestand der nächste Untersuchungsschritt in einer Erhöhung der Einzeldosis.

Dosisfindungsstudie 1

In einer ersten Dosisfindungsstudie mit sechs Patienten wurden deshalb 10 Gramm und 20 Gramm Rutatee in einer einmaligen Dosierung hinsichtlich der Effektivität und des Auftretens von Nebenwirkungen verglichen.

Methoden

Studiendesign

Sechs Patientinnen und Patienten wurden in einer randomisierten, doppelblinden Crossoverstudie mit einer einmaligen Dosis von 10 und 20 Gramm Rutatee behandelt. Die Medikamentengabe erfolgte in zwei aufeinanderfolgenden Wochen jeweils am zweiten Untersuchungstag, die Reihenfolge der Dosierungen

war randomisiert und weder der Patientin oder dem Patienten, noch dem Prüfartz bekannt.

In jeder Behandlungsphase wurde eine Basisuntersuchung am Tag vor der Verabreichung des Tees durchgeführt, weitere Untersuchungszeitpunkte waren 4, 9, 24, 48 und 72 Stunden nach Teegabe.

Die Untersuchungen umfaßten die Erhebung des neurologischen Befundes, die Erfassung des Behinderungsgrades auf der Kurtzkeskala (Kurtzke 1983) sowie die apparative Messung der Standunsicherheit mit und ohne visuellem Feedback sowie bei bewegtem visuellem Umfeld (Posturographie).

Primärer Zielparameter war eine (reversible) Veränderung des neurologischen Befundes, sekundärer Zielparameter eine Verbesserung der quantitativ mittels der Posturographie erfaßten Standunsicherheit.

Aufgrund des rein explorativen Charakters der Studie und der geringen Patientenzahl erfolgten alle Auswertungen deskriptiv und nicht-konfirmatorisch.

Zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen wurden neben der körperlichen Untersuchung täglich Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Gerinnung, Blutbild und Harnstatus bestimmt sowie ein EKG abgeleitet.

Es wurde besonders auf mögliche (photo)toxische Hautveränderungen (Psoralene), Veränderungen der Reizleitung am Herzen (Kaliumkanalblocker) und Gerinnungsstörungen (Cumarine) geachtet.

Patientenauswahl

Einschlußkriterien:

- gesicherte Diagnose einer MS nach den Kriterien von Poser (Poser et al. 1983)
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- Behinderungsgrad auf der Kurtzke-Skala 2.0 bis 6.5
- chronisch-progredienter oder schubförmig-chronischer Krankheitsverlauf mit seit mindestens zwei Monaten stabilem klinisch-neurologischem Zustand

Ausschlußkriterien:

- komplizierende internistische oder psychiatrische Begleiterkrankungen
- zusätzliche neurologische Erkrankungen

- psychiatrische Erkrankungen, die die Teilnahmefähigkeit an der Studie beeinträchtigen könnten
- Alkoholismus, sonstige Drogenabhängigkeit
- klinisch bedeutsame pathologische Laborparameter
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie

Eine bestehende Begleitmedikation (z.B. Immunsuppressiva oder Antispastika) wurde unverändert fortgeführt.

Alle Patienten leisteten nach ausführlicher Information eine schriftliche Einverständniserklärung.

Der Studienplan wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg gebilligt.

Ergebnisse

Patienten

Es wurden fünf Frauen und ein Mann mit der sicheren Diagnose einer MS in die Untersuchung aufgenommen. Die Patienten waren zwischen 25 und 59 Jahre alt (Durchschnittsalter 43 Jahre). Die Dauer der Erkrankung lag zwischen drei und 28 Jahren, im Durchschnitt bei 12,2 Jahren. Der mit der Kutzkeskala gemessene Behinderungsgrad lag im mittleren Bereich (in je zwei Fällen 3,0 bzw. 3,5 und je einmal 4,0 beziehungsweise 6,0).

Beurteilung der Effektivität

Bei Patient 4 und Patientin 5 zeigten sich geringe Veränderungen des neurologischen Befundes, die als Hinweis auf eine mögliche Wirksamkeit des Tees gedeutet werden können.

Patient 4 berichtete vier Stunden nach Verabreichung der 20-Gramm-Dosierung über eine Besserung der Gefühlsstörungen (Hypästhesie und Hypalgesie) im Bereich der linken Körperhälfte und der rechten Hand, welche bis zum vierten Tag nach Teegabe anhielt. Bei diesem Patienten kam es allerdings am 4. Tag nach Gabe der 20-Gramm-Dosis zu einer Verschlechterung der seit Jahren bestehenden Schmerzsymptomatik in den Beinen, welche bis zum 3.

Tag nach Gabe der 10-Gramm-Dosierung in der zweiten Untersuchungswoche andauerte.

Bei Patientin 5 zeigte sich 4 Stunden nach Gabe der 10 Gramm-Dosis und 9 Stunden nach Gabe der 20-Gramm-Dosis eine leichte Verminderung der Spastik in den Kniestreckern und -beugern, der Ausgangsbefund war zum jeweils folgenden Untersuchungszeitpunkt wieder erreicht. Das spastische Gangbild blieb jedoch in beiden Untersuchungsphasen unverändert. Subjektiv bemerkte diese Patientin keine Verbesserung.

Bei Patientin 3 und Patientin 6 konnten zu keinem Zeitpunkt nach Teegabe eine Veränderungen des neurologischen Befundes nachgewiesen werden. Auch subjektiv bemerkten beide Patientinnen keine Verbesserung ihres Befindens.

Bei Patientin 1 und 2 zeigten sich jeweils in der ersten Behandlungsphase nach Gabe der 20 Gramm-Dosis geringe Veränderungen der Paresen einzelner Muskelgruppen an den Beinen um einen Kraftgrad, diese Veränderungen waren jedoch bei beiden Patientinnen bis zum Zeitpunkt der Entlassung nachweisbar, so daß aufgrund der fehlenden Rückbildung ein Zusammenhang mit der Teegabe unwahrscheinlich erscheint.

Patientin 2 berichtete subjektiv über eine größere Sicherheit beim Gehen, welche wenige Stunden nach Gabe der ersten Dosis einsetzte und noch bis etwa zweieinhalb Wochen nach Entlassung anhielt. Diese subjektiv empfundene Verbesserung der Gangataxie konnte jedoch vom Untersucher nicht sicher nachvollzogen werden. Die posturographischen Messungen ergaben bei hoher intra- und interindividueller Variabilität keine deutlichen Hinweise auf einen Effekt des Tees.

Nebenwirkungen

Die täglich durchgeführten laborchemischen Blut- und Urinuntersuchungen sowie die Bestimmung des Blutbildes zeigten keinerlei Veränderungen nach Gabe der 10-Gramm- und der 20-Gramm-Dosierung. Insbesondere blieben auch die Gerinnungsparameter unverändert.

Bei einer Patientin (Patientin 1) zeigten sich zwei Tage nach Gabe der 20-Gramm-Dosis im EKG drei bis fünf monotope ventrikuläre Extrasystolen pro Minute, diese EKG-Veränderungen waren bis zum Ende der ersten Untersuchungswoche nachweisbar. Ein am ersten Tag nach Verabreichung der 10-

Gramm-Dosis in der zweiten Untersuchungsphase abgeleitetes 24-Stunden EKG ergab einen völlig unauffälligen Befund.

Bei Patientin 2 kam es am dritten Tag nach Gabe der 20-Gramm-Dosis zu einer starken postmenopausalen Blutung (letzte Regelblutung 12 Monate vor Studienbeginn), welche eine Woche anhielt. Die Gerinnungsparameter lagen auch bei dieser Patientin im Normbereich.

Schlußfolgerungen

Bei zwei der sechs untersuchten Patientinnen/Patienten kam es zu geringen Veränderungen des neurologischen Befundes, welche jedoch in keinem der beiden Fälle ein klinisch relevantes Ausmaß erreichten.

Da die Studie ohne Placebokontrolle durchgeführt wurde, können diese geringen Veränderungen allenfalls als Hinweis auf eine mögliche Wirkung des Tees gedeutet werden. Diese Veränderungen traten bei Patientin 5 nach Gabe beider Dosierungen auf, bei Patient 4 nur nach Gabe der 20-Gramm-Dosierung.

Die von einer weiteren Patientin berichtete Verbesserung der Gangunsicherheit konnte vom Untersucher nicht sicher nachvollzogen werden.

Nebenwirkungen traten nur nach Gabe der 20-Gramm-Dosierung auf.

Dosisfindungsstudie 2

Um Informationen über eine mögliche Wirksamkeit und die Verträglichkeit von *Ruta graveolens* bei längerer Applikation zu gewinnen, behandelten wir in einer zweiten Dosisfindungsstudie sechs Patientinnen/Patienten mit einer Dosis von 10 Gramm Ruta-Infus täglich über einen Zeitraum von neun Tagen.

Methoden

Studiendesign

Es handelte sich um eine placebokontrollierte, randomisierte und doppelblinde Crossoverstudie. Zwischen Verum und Placebophase lag eine „wash-out-

Phase“ von viereinhalb Wochen (bei einer Patientin aus organisatorischen Gründen 10,5 Wochen).

Es wurden vor Beginn der Behandlung zwei Basisuntersuchungen durchgeführt, um spontane Fluktuationen der neurologischen Symptomatik besser beurteilen zu können, Kontrolluntersuchungen erfolgten am vierten und am neunten Untersuchungstag zu jeweils gleichen Zeiten. Neben der neurologischen Untersuchung und Erfassung des Behinderungsgrades auf der Kurtzkeskala wurden folgende apparative Zusatzuntersuchungen durchgeführt: visuell evozierte Potentiale (VEP) (n=5), Posturographie (n=5), Messung muskeldehnungsevozierter EMG-Antworten der Kniestrecker (Quantifizierung der spastischen Muskeltonuserhöhung) (n=5).

Laboruntersuchungen erfolgten an den Tagen 1 bis 5 sowie 8 bis 10, eine EKG-Ableitung ab Tag 2 in zweitägigem Abstand.

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen bis auf den Behinderungsgrad auf der Kurtzkeskala (2.0 bis 7.5) den Kriterien der ersten Dosisfindungsstudie.

Ergebnisse

Patienten

Es wurden fünf Patientinnen und ein Patient in die Studie aufgenommen. Die Patienten waren zwischen 31 und 54 Jahren alt (Durchschnittsalter 42). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 15 Jahren (SD 6.8). Es handelte sich in drei Fällen um einen schubförmigen Verlauf mit incompletter Remission, in zwei Fällen um einen schubförmig progredienten und in einem Fall um einen primär chronisch progredienten Verlauf.

Eine Temperaturabhängigkeit der neurologischen Symptomatik (Verschlechterung bei erhöhter Temperatur) war anamnestisch bei vier Patientinnen gegeben.

Der Behinderungsgrad auf der Kurtzkeskala betrug je einmal 3.5, 4.0, 6.5 sowie 7.5 und zweimal 4.5.

Beurteilung der Effektivität

Bei Patientin 1 kam es unter Verumgabe zu einer deutlichen Abnahme der Spastik in den Kniestreckern und -beugern, die Muskeleigenreflexe waren teilweise weniger lebhaft erhältlich, Kloni nicht mehr auslösbar. Diese im neurologischen Befund nachweisbaren Veränderungen waren allerdings ohne funktionelle Relevanz, die Patientin verspürte auch subjektiv keine Verbesserung.

Zudem waren diese Veränderungen zu Beginn der zweiten Phase (Placebo) noch teilweise nachweisbar, so daß ein Zusammenhang mit dem Medikament angezweifelt werden muß.

Bei zwei temperaturabhängigen Patientinnen (Patientinnen 3 und 4) kam es während der Verumphase zu einer leichten subjektiven Verbesserung der Gangunsicherheit, die neurologisch jedoch nicht sicher verifizierbar war. Beide Patientinnen zogen die Verumphase der Placebophase vor.

Bei zwei weiteren Patientinnen (Patientin 2 und 5) zeigten sich in beiden Phasen geringe Schwankungen des neurologischen Befundes, von einer Patientin wurden sowohl nach Verum- als auch nach Placebogabe geringe Besserung von Oberflächensensibilitätsstörungen bemerkt. Hinweise für eine über die spontanen Schwankungen bzw. einen Placeboeffekt hinausgehende Wirkungen ergaben sich nicht.

Patient 6 beendete aus beruflichen Gründen die Studie vorzeitig nach Abschluß der Placebophase.

Apparative Zusatzuntersuchungen

Die Bestimmung der visuell evozierten Potentiale konnte bei 4 Patientinnen durchgeführt werden, in keinem Fall ergaben sich Verbesserungen während der Verum- oder Placebophase.

Posturographie und Messung der dehnungsevozierten EMG-Potentiale des M. quadriceps femoris zeigten starke inter- und intraindividuelle Schwankungen bereits während der Basismessungen bzw. während der gesamten Placebophasen. Hinweise auf eine (subklinische) Effektivität des Rutatees ergaben sich durch diese apparativen Untersuchungen nicht.

Nebenwirkungen traten unter der Dosierung von 10 Gramm Ruta täglich über neun Tage nicht auf.

Im EKG und bei den Laborkontrollen zeigten sich während der Rutatherapie keine pathologischen Veränderungen.

Diskussion

Die neuntägige Behandlung mit täglich 10 Gramm Ruta-Infus ergab nur geringe Hinweise auf eine mögliche Effektivität des Medikaments, die Aussagekraft dieser Untersuchung ist jedoch aufgrund der sehr geringen Fallzahl beschränkt.

Nebenwirkungen traten bei dieser Dosierung in keinem Fall auf.

Geringe Schwankungen des neurologischen Befundes bereits während der Basisuntersuchungen und während der Placebo-Behandlung verdeutlichen die Problematik, leichtgradige Veränderungen als möglichen Therapieeffekt zu werten. Die teilweise ausgeprägten Schwankungen der Meßwerte bei der Posturographie sowie bei der Messung dehnungsbezogener EMG-Potentiale schon während der Basisuntersuchungen und während der Placebophase stellen den Nutzen dieser Verfahren zur Erkennung von (subklinischen) Therapieeffekten in Frage. Ihr zukünftiger Stellenwert in Therapiestudien kann erst nach weiterer Evaluation und gegebenenfalls Verbesserung der Methodik beurteilt werden.

Eine größere randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie ist zum Nachweis einer symptomatischen Wirksamkeit von *Ruta graveolens* bei Multipler Sklerose unerlässlich, erscheint uns jedoch aufgrund der Ergebnisse der bisherigen Pilotstudien derzeit noch nicht gerechtfertigt.

Wir wollen deshalb zunächst in einer offenen ambulanten Beobachtungsstudie den Effekt und die Verträglichkeit einer Rutatherapie mit einer Dosierung von 15 Gramm täglich über einen Zeitraum von drei Monaten bei 30 Patientinnen/Patienten abschätzen. Die Effektivität wird ausschließlich klinisch (Neurologischer Befund, Kurtzkeskala) beurteilt.

Für dieses Vorgehen sprechen auch die Erkenntnisse, die von der Arbeitsgruppe um vanDiemen (vanDiemen et al. 1992) bei der Behandlung mit dem Kalium-Kanalblocker 4-Aminopyridin (4-AP) über drei Monate gewonnen werden konnten.

In einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Crossoverstudie zur Effektivität von 4AP bei dreimonatiger Behandlungsdauer fanden die Autoren bei 16,4% (10 von 61) der behandelten Patienten eine Verbesserung

auf der Kurtzkeskala um mindestens einen Punkt, eine Veränderung, die anerkannterweise als klinisch relevant angesehen wird und bei kurzfristiger Behandlung bislang nicht beobachtet werden konnte. Bei 29.5 % (18 von 61) der Patienten kam es subjektiv zu einer relevanten Verbesserung während der Verumphase.

Die Größenordnung des Effektes einer Ruta-Therapie über drei Monate sollte (mindestens) im Bereich des Effektes von 4-Aminopyridin (15% „responder“, d.h. Verbesserung auf der Kurtzkeskala um mindestens einen Punkt) liegen, bevor eine größere randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von *Ruta graveolens* bei MS begonnen wird.

Literatur

- Bautz CH, Bohuslavizki KH, Hänsel W, Kneip A, Koppenhöfer E, Möller WD (1989) Über neurogene Wirkungen von *Ruta graveolens*. In: Albrecht H, Franz E (Hrsg.) Naturheilverfahren-Zum Stand der Forschung, Springer, Berlin, 87-114
- Bethge EW, Bohuslavizki KH, Hänsel W, Kneip A, Koppenhöfer E (1991) Effects of some potassium channel blockers on the ionic currents in myelinated nerve. *Gen Physiol Biophys* 10: 225-244
- Bever CT (1994) The current status of studies of aminopyridines in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36: 118-121
- Bohuslavizki KH, Koppenhöfer E, Hänsel W, Möller WD (1988) A new approach in treating demyelinating diseases? *J Neuroimmunol* 20: 251-252
- Bohuslavizki KH, Hinck-Kneip C, Kneip A, Koppenhöfer E, Reimers A (1993) Reduction of MS-related scotomata by a new class of potassium channel blockers from *Ruta graveolens*. *Neuro-ophthalmology* 13: 191-198
- Davies FA, Becker FO, Michael JA, Sorensen E (1970) Effect of intravenous sodium bicarbonate disodium edetate (Na₂EDTA), and hyperventilation on visual and oculomotor signs in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 33: 723-732
- Fünfgeld EW (1992) Klinische Pilotstudie zur Wirksamkeit von *Ruta graveolens* bei MS. In: Karl und Veronica Carstens-Stiftung (Hrsg.): 10 Jahre Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Essen, 37-46
- Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology* 13: 227-231

- Prineas JW (1985) The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds.) Handbook of clinical neurology, vol 47, rev ser 3, Elsevier Science, Amsterdam, 213-257
- Schauf CL, Davies FA (1974) Impulse conduction in multiple sclerosis: a theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents. J Neurol Neurosurg Psychiatr 37: 152-161
- Veit C, Claus D, Grehl H, Neundörfer B (1992) Zur klinischen Wirksamkeit von *Ruta graveolens* bei Patienten mit Multipler Sklerose. Unveröffentlichtes Manuskript
- Watson CW (1959) Effect of lowering body temperature on the symptoms and signs of multiple sclerosis. N Engl J Med 261: 1253-1259
- Waxman SG (1982) Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis. N Engl J Med 306: 1529-1533

Dr. Stefan Schober[°], Prof. Dr. Bernhard Neundörfer[°], Prof. Dr. Detlef Claus[°] und
Dipl. Stat. Rainer Lüdtkke*

[°] Neurologische Klinik mit Poliklinik der Friedrich Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

* Biometrisches Zentrum für Erfahrungsmedizin, Institut für Med. Informationsverarbeitung, Universität Tübingen, Westbahnhofstr. 55, 72070 Tübingen