

Aus dem Institut für Neuroimmunologie und klinische Multiple-Sklerose-Forschung  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor Prof. Dr. R. Martin

Responsivität des „Hamburg Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis“  
(HAQUAMS)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von  
Karin Solf  
aus Halle/Saale

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 29.05.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. C. Heesen  
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: PD Dr. C. Buhmann  
Prüfungsausschuss: 3. Gutachterin: Prof. Dr. M. Bullinger

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1 Arbeitshypothese und Fragestellung .....	3
2 Einleitung.....	4
2.1 Multiple Sklerose.....	4
2.1.1 Epidemiologie.....	4
2.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	5
2.1.3 Pathologie.....	6
2.1.4 Symptome.....	8
2.1.5 Verlaufsformen .....	8
2.1.6 Diagnose .....	9
2.1.7 Therapie.....	10
2.1.8 Prognose .....	12
2.2 Lebensqualität.....	13
2.2.1 Methoden zur Erfassung der Lebensqualität in der Medizin.....	14
2.2.2 Lebensqualität und MS.....	15
2.2.3 Befunde zur Lebensqualität bei MS.....	17
2.2.4 Probleme bei der Messung der Lebensqualität bei MS.....	19
2.3 Responsivität .....	21
2.3.1 Bedeutung der Responsivität .....	22
2.3.2 Messbarkeit.....	23
3 Material und Methoden.....	24
3.1 Untersuchungsprotokoll und Einschlusskriterien.....	24
3.2 Auswahl und Beschreibung der Erhebungsinstrumente .....	24
3.2.1 Entwicklung und Aufbau des HAQUAMS .....	24
3.2.2 EDSS.....	26
3.2.3 CAMBS .....	27
3.3 Definition von Veränderung.....	28

---

3.4	Datenerfassung und statistische Verfahren .....	28
4	Ergebnisse .....	30
4.1	Stichprobenbeschreibung .....	30
4.1.1	Demographische Daten der unveränderten und veränderten Gruppe .....	31
4.1.2	Demographische Daten der nicht eindeutig klassifizierten Gruppen.....	35
4.2	HAQUAMS-Baselinewerte.....	38
4.3	Responsivität .....	38
4.3.1	HAQUAMS-Totalscore.....	38
4.3.2	Denken/Müdigkeit .....	40
4.3.3	Beweglichkeit/untere Extremität .....	41
4.3.4	Beweglichkeit/obere Extremität.....	42
4.3.5	Kommunikation .....	43
4.3.6	Stimmung.....	44
4.3.7	HAQUAMS-Total-Short-Form .....	45
4.4	Effektstärken.....	45
4.5	Korrelationen.....	46
5	Diskussion .....	49
6	Zusammenfassung .....	56
7	Literaturverzeichnis .....	58
8	Anhang.....	67
8.1	HAQUAMS.....	67
8.2	EDSS.....	70
8.3	CAMBS .....	75
9	Danksagung.....	76
10	Eidesstattliche Versicherung.....	77

# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Multiple Sklerose (MS) zählt zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen des frühen Erwachsenenalters, welche zu erheblichen neurologischen Behinderungen führt und für die bisher weder die genaue Ursache noch ein Heilmittel gefunden ist.

Der Begriff Lebensqualität hat daher in der MS-Forschung eine beachtliche Bedeutung erlangt. Entsprechend wurde in den letzten Jahren eine nicht unbedeutende Zahl MS-spezifischer Fragebögen veröffentlicht. Allerdings ist wenig bezüglich ihrer Responsivität in longitudinalen Studien bekannt (Nortvedt u. Riise 2003). Insbesondere wurde keiner dieser Fragebögen bezüglich der Abbildung einer zunehmenden Beeinträchtigung bei Multiple Sklerose untersucht.

Dabei zeigt sich sowohl bei dem Begriff Lebensqualität als auch bei dem Ausdruck Responsivität die Problematik einer einheitlichen Definition und Abgrenzung gegenüber oft synonym gebrauchter Begriffe, die es eingangs dieser Arbeit als Grundlage der folgenden Untersuchungen zu lösen bzw. festzulegen gilt.

Seitdem gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein mehrdimensionales Konstrukt verstanden wird, umfassen diese Messinstrumente in der Regel Skalen physischer, sozialer und psychologischer Art. Es gibt allerdings wenige Untersuchungen bezüglich ihrer Responsivität.

Deshalb untersucht die vorliegende Studie klinisch bedeutende Veränderungen aus der Patienten- und Arztperspektive bei Multiple Sklerose Patienten über einen längeren Zeitraum. Es gilt, die Responsivität der unterschiedlichen Domänen der Lebensqualität, die mit Hilfe des Fragebogens „Hamburg Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis“ (HAQUAMS) (Gold et al. 2001) gemessen wurden, darzustellen und zu klären, ob der HAQUAMS grundsätzlich als responsives Messinstrument der Lebensqualität bei Multiple Sklerose Patienten dienen kann.

Darüber hinaus soll geklärt werden, inwiefern Lebensqualität eher von der affektiven Situation des Patienten oder von körperlichen Einschränkungen bestimmt ist.

## 2 Einleitung

### 2.1 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist in unseren Breiten eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Es handelt sich dabei um eine entzündliche und degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit herdförmigen, disseminierten Entmarkungen, die ihren Häufigkeitsgipfel im frühen und mittleren Erwachsenenalter hat (Schmidt u. Hoffmann 2002). Als mögliche Ursache werden verschiedene Ansätze diskutiert. Man geht allgemein von einem multifaktoriellen Geschehen aus.

Der Verlauf der MS ist durch schubförmige oder progrediente neurologische Störungen gekennzeichnet, welche zu den unterschiedlichsten Krankheitsausprägungen wie Seh- und Blasenstörungen, motorische Störungen und Fatigue führen, nicht selten zu dauerhaften Behinderungen, insbesondere zu motorischen Lähmungserscheinungen und Spastizität.

#### 2.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz, d.h. die Zahl der in einer Bevölkerung gleichzeitig vorhandenen Erkrankungsfälle, ist in Nord- und Mitteleuropa, in Russland, Südkanada und den nördlichen USA, Neuseeland und Südwestaustralien am höchsten. In Europa beträgt die Prävalenz 30-80/100000 Einwohner. In anderen Regionen wie Afrika, Asien und Südamerika sinkt sie auf unter 5. Generell lässt sich sagen, dass die MS in beiden Hemisphären mit zunehmendem Abstand vom Äquator vermehrt auftritt. Interessant dabei ist, dass bei Einwanderung in ein Gebiet mit niedriger Prävalenzrate nur die Einwanderer über 15 Jahre das höhere Risiko ihres Ursprungslandes mitbringen. Umgekehrt übernehmen Einwanderer in ein Gebiet mit höherem Risiko das Letztere, wenn die Einwanderung vor dem 15. Lebensjahr stattfand (Compston 1997).

Die Zahl der Erkrankten in Deutschland wird bei einer Prävalenz von ca. 120 auf insgesamt 100000-120000 geschätzt. Die Inzidenz liegt in Mitteleuropa bei ca. 4-5 pro 100000 Einwohnern (Pugliatti et al. 2006).

Das Manifestationsalter der MS liegt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr; Frauen sind ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Männer. Eine familiäre Häufung

wird unterschiedlich angegeben (zwischen 3 und 12%). Immerhin ist das Risiko eines Multiple-Sklerose-Befalls 15mal größer, wenn ein Erkrankungsfall bei Eltern oder Geschwistern vorkommt, wobei das Risiko für Geschwister am größten ist. Die größte Konkordanz findet sich mit 26% bei eineiigen Zwillingen, bei zweieiigen beträgt die gemeinsame Erkrankungshäufigkeit nur 2,3% und bei Geschwistern 1,9% (Ebers et al. 1986).

### **2.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ursache der Multiplen Sklerose ist nicht geklärt. Man geht heutzutage davon aus, dass neben genetischen Faktoren bestimmte Umweltbedingungen und Fehlfunktionen des Immunsystems zur Krankheitsentstehung beitragen (Noseworthy et al. 2000).

Für eine Beteiligung genetischer Faktoren, z. B. im Sinne einer Prädisposition, spricht die 10mal höhere Konkordanz bei eineiigen als bei zweieiigen Zwillingen sowie die Assoziation mit verschiedenen HLA-Faktoren (Lauer 1997). Auf den Einfluss exogener Umweltfaktoren weisen neben dem Auftreten der Erkrankung in Abhängigkeit vom geographischen Breitengrad mit erkennbarem Nord-Süd-Gefälle die Migrationsstudien hin (Dean u. Elian 1997).

Da bei Tieren pathogene Viren bekannt sind, die ein der MS ähnliches Krankheitsbild verursachen, wurde auch beim Menschen nach solch einem Faktor gesucht (Martin u. McFarland 1995). Bis heute konnte jedoch weder ein Virus oder anderes Agens isoliert noch experimentell übertragen und somit für die Entstehung der MS verantwortlich gemacht werden. Diskutiert wird allerdings, dass durch eine Ähnlichkeit bakterieller oder viraler Superantigene mit körpereigenen Strukturen durch Kreuzreaktion ein Autoimmunprozess ausgelöst, unterhalten oder verstärkt werden könnte (Wucherpfennig u. Strominger 1995). Man geht dabei von Autoimmunvorgängen nach einer in Adoleszenz erworbenen Virusinfektion aus, die mit einer Latenzzeit von ca. 15 Jahren zur klinischen Manifestation der MS führt.

Neben einer anfänglichen autoimmunentzündlichen Phase kommt es zur selektiven Demyelinisierung von Axonen. Nach mehreren Jahren dominiert die Neurodegeneration mit irreversiblen Verlust von Axonen und Neuronen, die klinisch mit bleibenden neurologischen Defiziten einhergeht (Steinman 2001). Insbesondere die Schädigung der Axone tritt bereits im Frühstadium der MS auf und determiniert den

weiteren Erkrankungsverlauf, da sie letztlich die irreversiblen Behinderungen bei der MS verursacht.

Zu Beginn der Erkrankung bilden sich im peripheren Blut aus noch ungeklärter Ursache autoreaktive T-Zellen, die vermutlich durch den Mechanismus des sog. molekularen Mimikry entstehen, bei dem exogene Epitope mit körpereigenen Strukturen identisch sind und kreuz reagieren (Wekerle u. Hohlfeld 2003). Diese aktivierten T-Zellen können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im zentralen Nervensystem über eine Kaskade, an der neben verschiedenen Adhäsionsmolekülen und Zytokinen viele andere Faktoren beteiligt sind, zur Ausbildung von Entzündungsherden führen. Die immunologisch vermittelte Gewebszerstörung erfolgt entweder aufgrund einer T-Zellen- und makrophagenvermittelten Demyelinisierung, einer humoral bedingten Entmarkung mit Antikörper- und Komplementaktivierung, einer distalen Oligodendrozytenschädigung mit Apoptose der Oligodendrozyten oder durch primäre Oligodendrozytendegeneration (Lassmann et al. 2001).

Ein anderer pathogenetischer Mechanismus, der gegenwärtig diskutiert wird, führt durch gestörte Apoptose zu einer vermehrten Anhäufung autoreaktiver T-Zellen im peripheren Blut und/oder im ZNS (Zipp et al. 1999).

### **2.1.3 Pathologie**

Pathologisches Hauptmerkmal der MS sind Läsionen der weißen Substanz des ZNS, die sogenannten Entmarkungsherde (Plaques). Nach Ergebnissen neuerer Untersuchungen scheint jedoch auch die graue Substanz betroffen zu sein (Catalaa et al. 1999).

Makroskopisch findet man disseminierte, anfangs weiche grau-rötliche, später harte graue Herde vor allem in der Umgebung der Ventrikel, im Hirnstamm, Kleinhirn und im Rückenmark sowie eine diffuse sekundäre Hirnatrophie. Die späteren harten, grauen Herde stellen die durch Astrogliawucherungen entstandenen „sklerotischen“ Plaques dar.

Histologisch ist ein akuter Schub durch in der weißen Substanz verstreut liegende perivaskuläre entzündliche Infiltrate charakterisiert, die hauptsächlich aus antigenspezifischen autoreaktiven T-Zellen und Makrophagen bestehen (Martino et al. 1998). Er führt zur Schädigung der Myelinscheiden (Entmarkung) und damit zur Störung der neuronalen Erregungsleitung. In den inaktiven Herden der chronischen MS



findet sich kein aktiver Myelinabbau. Vielmehr besteht eine reaktive fibrilläre Gliose der Astrogliazellen mit konsekutiver Verhärtung (Lucchinetti et al. 2000). Darüber hinaus ist die Anzahl der Oligodendrozyten, welche die Myelinscheiden im ZNS bilden, deutlich vermindert oder sie fehlen komplett. Aufgrund einer (Teil-)Remyelinisierung der Plaques entstehen sog. „Schattenherde“. Diese nimmt im Verlauf der Erkrankung ab.

Zur Unterscheidung von aktiven und inaktiven Entmarkungsherden werden vor allem drei Kriterien herangezogen: Bei aktiven Entzündungsherden findet man eine erhöhte Zelldichte, eine unscharfe Begrenzung der Plaques von der Umgebung und die Präsenz von Abbauprodukten in den Makrophagen. Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass das Entmarkungsmuster der Plaques bei verschiedenen MS-Patienten sehr heterogen ist (Lucchinetti et al. 2000), weshalb eine Unterteilung in vier Subtypen erfolgt, die weiter oben bereits angedeutet wurde. Beim Subtyp I ist die Entzündung hauptsächlich durch T-Lymphozyten und Makrophagen vermittelt, zudem finden sich hohe Oligodendrozytenzahlen. Subtyp II weist zusätzlich eine deutliche Anreicherung von Immunglobulinen, hauptsächlich ImmunglobulinG auf, allerdings bei variablen Oligodendrozytenzahlen. Weitere Gemeinsamkeiten sind die Läsionslokalisation um kleine Venen und Venolen und der hohe Remyelinisierungsgrad mit einer Vielzahl von Schattenherden. Der Mechanismus der Myelinzerstörung unterscheidet sich dagegen. Während beim Subtyp I vermutlich verschiedene Produkte von aktivierten Makrophagen, z.B. Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , für die Demyelinisierung verantwortlich sind, scheinen beim Subtyp II Antikörper die wesentliche Rolle zu spielen. Subtyp III weist dagegen von Blutgefäßen unabhängig lokalisierte Plaques auf, Immunglobuline und Komplement fehlen, die Infiltrate bestehen hauptsächlich aus T-Lymphozyten mit vereinzelt Makrophagen sowie aktivierten Mikroglia. Charakteristisch sind der deutliche Verlust von myelinassoziertem Glycoprotein und die Oligodendrozytenapoptose, v.a. am Rand der aktiven Läsion. Die Demyelinisierung wird hier direkt durch eine Störung der Oligodendrozytenfunktion verursacht. Subtyp IV unterscheidet sich von Subtyp III durch das Fehlen jeglicher Apoptosezeichen sowie gleichzeitigen Verlust aller Myelinproteine. Oligodendrozyten fehlen sowohl in aktiven als auch in inaktiven Bereichen der Plaques. Dieser Subtyp fand sich bis jetzt ausschließlich bei

Patienten mit primär progredienter MS. Bei beiden letztbeschriebenen Subtypen fehlen die Schattenherde, eine Remyelinisierung findet nicht statt.

Neben der Entmarkung spielt die axonale Schädigung eine Rolle, vor allem in aktiven MS-Läsionen. Sie korreliert zwar mit der entzündlichen Aktivität (Ferguson et al. 1997), ist aber von der Aktivität der Demyelinisierung an sich unabhängig und hat vermutlich eine andere Pathogenese (Bitsch et al. 2000). Es wird angenommen, dass die demyelinisierten Axone eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber den inflammatorischen Einflüssen wie Zytokinen, proteolytischen Enzymen und freien Radikalen aufweisen.

#### **2.1.4 Symptome**

Es können alle zerebralen und spinalen Symptome auftreten, insbesondere spastische Paresen, umschriebene Sensibilitätsstörungen und zerebellare Ataxie.

Hauptsymptome sind anfangs Seh-, Gang-, und Koordinationsstörungen, motorische und sensible Ausfälle sowie Beeinträchtigungen der Harnblasen- und Darmentleerung (Kesselring 1997). Auch kognitive Einschränkungen sowie Fatigue, was die vorzeitige Ermüdbarkeit auf sowohl körperlicher als auch mentaler Ebene (mit den subjektiven Aspekten der Konzentrations-, Gedächtnis-, und Antriebsstörung) beschreibt, sind im Verlauf häufig. Zu Beginn leiden etwa 30% der Erkrankten an einer Retrobulbärneuritis, weshalb dieses Symptom auch als Vorbote angesehen wird. Vielfältige, psychische Symptome (z.B. hirnorganisches Psychosyndrom, depressives Syndrom, Euphorie, reaktive Störungen, seltene paranoide Psychose) treten v.a. in späten Krankheitsstadien auf.

Hirnstammsymptome und spinale Symptome führen später bisweilen zu ernststen Komplikationen (Pneumonie, Dekubitus, Thrombose, Harnwegsinfektionen).

#### **2.1.5 Verlaufsformen**

In ca. 80% der Fälle finden sich einzelne über viele Jahre gestaffelte Krankheitsschübe. Diese sind jeweils von einigen Wochen Dauer. Sie spielen sich meist an verschiedenen Orten des ZNS ab und manifestieren sich somit auch durch unterschiedliche klinische Symptome. Formal gelten lediglich neu aufgetretene oder verschlechterte Symptome mit einer Mindestdauer von 24–48 h als Schub (Lublin et al. 1996). Wiederholte Manifestationen innerhalb eines Monats werden dabei zu einem Schub

zusammengefasst. Diese klinischen Symptome bilden sich zumindest zu Beginn der Erkrankung jeweils mehr oder weniger vollständig zurück (schubförmig-remittierende Verlaufsform, Relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS). Später hinterlassen diese Krankheitsschübe allerdings zunehmend deutliche Restsymptome (Schubförmig-progrediente Verlaufsform, Progressive relapsing multiple sclerosis, PRMS). In späteren Phasen schreitet dann die Behinderung, insbesondere die Spastizität, auch ohne fassbare neue Krankheitsschübe fort. Man spricht dann von einer sekundär chronisch-progredienten Form (Secondary progressive multiple sclerosis, SPMS).

Von dieser häufigsten Verlaufsform abweichend findet sich bei ca. 10% der Patienten eine chronisch schleichende Behinderung von Beginn an ohne abgrenzbare Schubsymptomatik (primär chronisch-progrediente Verlaufsform, Primary progressive multiple sclerosis, PPMS), dies besonders bei Krankheitsbeginn über 50 Jahre oder vorwiegend spinaler Symptomatik (Lublin et al. 1996).

Außerhalb dieser Einteilung finden sich rasch aufeinander folgende Schübe, die im Laufe von Monaten bis wenigen Jahren durch Kumulierung der Restsymptome zu schwerster Invalidität führen, aber auch benigne Formen mit nur geringer Behinderung über Jahrzehnte (Thompson 1999).

### **2.1.6 Diagnose**

Die Diagnose der MS wird nach klinischen, magnetresonanztomographischen sowie liquordiagnostischen Kriterien gestellt und erfordert den Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination des entzündlichen Geschehens.

Aufgrund der flüchtigen Initialsymptome wie Parästhesien, Motilitäts-, Miktions- und Sehstörungen wird die Multiple Sklerose nicht selten verkannt. Die MRT-Untersuchung stellt heute die treffsicherste Hilfsuntersuchung zum Nachweis einer multiplen Sklerose dar. Denn im Gegensatz zu unspezifischen EEG-Veränderungen und Latenzverzögerungen der visuell, akustisch und somatosensibel evozierten Potentiale, die sich oft erst im weiteren Verlauf der MS einstellen, ist das Kernspintomogramm (MRT) meist vom Erkrankungsbeginn an pathologisch. Mittels MRT lassen sich in der weißen Substanz multilokuläre, im akuten Schub kontrastmittelanreichernde Entmarkungsherde darstellen, von alten vernarbten Läsionen differenzieren und somit die Ausbreitung im Zeitverlauf nachweisen. Bei 90-97% der Patienten mit klinisch gesicherter MS können

auf diese Weise Herde nachgewiesen werden (Wallace et al 1992). Darüber hinaus weist die Kernspintomographie mit hoher Sensitivität auch klinisch „stumme“ Herde (= asymptomatische Herde) nach. Nicht jede Signalanomalie ist jedoch Multiple-Skleroseverdächtig.

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung des MRT wurden die ursprünglichen Diagnosekriterien nach Poser (Poser et al. 1983) von einer internationalen Konsensus-Gruppe (Mc Donald et al. 2001) überarbeitet. Gemäß dieser neuen Kriterien kann die Diagnose Multiple Sklerose nach Auftreten des ersten Krankheitsschubes mit dem Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT gestellt werden. Unter Verwendung der McDonald-Kriterien wird zwischen definitiver MS, möglicher MS (d.h. Risiko, eine MS zu entwickeln, aber die Diagnostik ist nicht erfolgt bzw. die Kriterien sind noch nicht entsprechend erfüllt) und keiner MS unterschieden.

Der charakteristische Liquorbefund umfasst bei dem Großteil der Patienten zum einen eine lymphomonozytäre Pleozytose (zwischen 5 und 50 Zellen pro  $\mu\text{l}$ ), bei normalem oder leicht erhöhtem Gesamteiweiß. Zum anderen lassen sich oligoklonale Banden als Hinweis für die persistierende Sekretion von Antikörpern durch einzelne Plasmazellklone nachweisen. Diese Banden sind allerdings nicht MS-spezifisch, sondern finden sich auch bei anderen neurologischen Erkrankungen (z.B. Neuroborreliose, Neurosarkoidose). Die wichtigsten weiteren Liquorparameter sind die intrathekale IgG-Synthese und der CSF/Serum-Albuminquotient. Bei ca. 70% der Patienten mit MS lässt sich in der Immunelektrophorese eine signifikante Vermehrung der autochtonen IgG-Produktion (IgG-Index nach Delpech und Lichtblau  $>0,7$ ) feststellen (Reiber H 2006). Die spezifische intrathekale Antikörperbildung gegen Masern, Röteln und Zoster-Virus (MRZ-Reaktion) findet sich typischerweise bei ca. 70-95% der Patienten. Sie gilt als Hinweis für die chronisch-immunologische Auseinandersetzung des ZNS, während der CSF/Serum-Albuminquotient Aussagen über die Intaktheit der Blut-Liquor-Schranke liefert.

### **2.1.7 Therapie**

Man muss die Behandlung der einzelnen akuten Schübe, die Langzeitbehandlung von Patienten mit chronisch rezidivierenden bzw. mit stetig progredientem Krankheits-

verlauf und schließlich die Therapie einzelner Symptome der Multiplen Sklerose, z.B. Spastizität, getrennt betrachten.

Für die Behandlung der akuten Multiple-Sklerose-Schübe hat sich die Gabe hoher Kortisondosen durchgesetzt (Rose et al. 1970). Sie verkürzen die Schubdauer, haben aber keinen Einfluss auf den weiteren Verlauf des Leidens (Sellebjerg et al. 1999).

Bei gehäuften Krankheitsschüben ohne oder mit mehr oder weniger deutlichen Residualsymptomen ist die Wirksamkeit des Immunomodulators  $\beta$ -Interferon (IFN- $\beta$ ) als früh zu beginnende Dauertherapie sowohl klinisch wie auch im MRT am besten belegt (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993; Paty et al. 1993). Interferone reduzieren die jährliche Schubhäufigkeit – verglichen mit dem Spontanverlauf – um ca. 30% und verlangsamen die Zunahme der Behinderung. Insgesamt folgt die derzeitige immunmodulatorische Stufentherapie der MS einem Eskalationsschema (MSTKG 2001). Die Therapie orientiert sich dabei sowohl an den verschiedenen Verlaufstypen als auch an der Krankheitsaktivität. Immunmodulatorische Substanzen werden als Basistherapie sowohl zwischen als auch während der Schübe eingesetzt. Glatiramerazetat zeigt vergleichbar zu IFN- $\beta$  eine etwa 30%ige Schubreduktion (Rudick et al. 1997) und dient ebenfalls zur Behandlung der schubförmig-remitierend verlaufenden MS. Die Immunsuppressiva Azathioprin, Mitoxantron, Cyclophosphamid u.a. wirken im wesentlichen zytostatisch, zytotoxisch und/oder immunsuppressiv und haben in einigen Untersuchungen eine gewisse Wirksamkeit gezeigt. Sie werden bei schnell fortschreitender Verschlechterung eingesetzt. Azathioprin ist für die RRMS zugelassen, allerdings wird ein erhöhtes Risiko für Sekundärlymphome diskutiert (Confavreux et al. 1996). Mitoxantron ist bei RRMS mit hoher Schubfrequenz und SPMS mit drohendem Verlust der Gehfähigkeit indiziert (Hartung et al. 2002). Limitierend ist jedoch die Kardiotoxizität. Cyclophosphamid findet v.a. für Patienten mit sehr schneller Progression und fehlendem Ansprechen auf andere Therapien Verwendung. Zu den neuen therapeutischen Ansätzen gehören der inhibierende VLA-4-Antikörper Natalizumab, orale Therapeutika wie Teriflunomid und Laquinimod, Fumarsäureester und Statine. Noch schwieriger ist die Behandlung der primär chronisch-progredienten Form der Multiplen Sklerose.

Symptomatische Maßnahmen helfen vielen MS-Patienten, mit ihren Behinderungen zu leben. Vor allem in fortgeschrittenen Stadien der MS, die mit axonalem Schaden

vergesellschaftet sind, steht die symptomatische Therapie im Vordergrund (MacLean 2004). Auch wenn hierdurch keine kausale Behandlung erfolgt, ist oftmals eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen. Neben der medikamentösen Behandlung typischer Symptome wie Infekte, Blasenentleerungsstörungen und Spastik sind Krankengymnastik, logopädische Übungen, psychosoziale Unterstützung und Selbsthilfegruppen von besonderer Bedeutung. Körperliche Überanstrengung und heiße Bäder verstärken dagegen oft die MS-Symptome (Uthoff-Phänomen).

### **2.1.8 Prognose**

Eine genaue Prognose ist im Einzelfall aufgrund des äußerst variablen Verlaufs der Erkrankung nicht möglich. Der Krankheitsverlauf ist von der Verlaufsform und der Krankheitsaktivität in den ersten Jahren abhängig. In der Frühphase ist eine Prognose schwierig. Man geht davon aus, dass sie im höheren Lebensalter nur kurzfristig schlechter, langfristig jedoch besser ist als bei junger MS. (Confavreux u. Vukusic 2006). Chronische Verlaufsformen sind generell mit ungünstigerer Prognose verbunden (Weinshenker u. Ebers 1987). Zudem weisen mehr als zehn Herde in der initialen Kernspintomographie und eine höhere Gesamtläsionsfläche auf einen zukünftig höheren Behinderungsgrad hin (Fisniku et al. 2008).

Verallgemeinert kann bezüglich der Prognose eventuell folgende grobe Einteilung gelten: Bei einem Drittel der Patienten wird die Diagnose meist zufällig gestellt und auch nach Jahren zeigen sich noch keine wesentlichen Behinderungen. Ein weiteres Drittel erleidet zwar neurologische Defizite, die alltägliche Tätigkeiten beeinträchtigen, jedoch ein normales Leben bezüglich Arbeitstätigkeit und Familienplanung erlauben. Das andere Drittel ist dagegen deutlich eingeschränkt und die Behinderungen führen zu Berufsunfähigkeit und Verlust der Gehfähigkeit bis hin zur Pflegebedürftigkeit. Maligne Verläufe mit Erkrankungsprogressionen über Monate und Tod innerhalb von wenigen Jahren sind sehr selten (Weinshenker 1994).

Nach den Untersuchungen von Weinshenker et al. (1989) erleben nach Erkrankungsbeginn zwischen 25 und 50% der Patienten innerhalb eines Jahres und bis zu 50% binnen zwei Jahren einen zweiten Schub; innerhalb von 3 Jahren nach Erstsymptomatik sind es zwei Drittel. Die mittlere Schubfrequenz liegt in der Frühphase der RRMS bei 0,5-1,3/Jahr. Wenn die sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform

erreicht ist, steigt das Risiko voranschreitender bleibender Behinderungen. Die mittlere Zeit von der Erstmanifestation bis zum Übergang in eine sekundär chronisch-progrediente Form beträgt ca. 10 Jahre, nach weiteren 5 Jahren benötigen die Patienten eine einseitige Gehhilfe. Die Zeit bis zur Rollstuhlgebundenheit liegt im Median bei 24 Jahren. Primär chronisch-progrediente MS-Formen haben die schlechteste Prognose. Die Multiple Sklerose selbst führt selten zum Tod. Dennoch gilt die Lebenserwartung bei MS-Kranken als statistisch verkürzt, was in den häufigen Sekundärkomplikationen bei Patienten mit schweren Verlaufsformen begründet liegt.

## 2.2 Lebensqualität

Der Begriff Lebensqualität (LQ) ist ein vielschichtiger Ausdruck, mit dem der einzelne unterschiedliche Assoziationen verbindet: Freunde, Familie, Luxus, Glück, Zufriedenheit, Gesundheit, Wohlbefinden u.v.a.m. Dieses Wort besitzt also bereits im Alltagsverständnis eine große Vielfalt. Für die Lebensqualitätsforschung werden diese begrifflichen Unklarheiten zum Hauptproblem.

Die WHO definierte schon 1948 Lebensqualität als ein mehrdimensionales Konstrukt, das neben der physischen Gesundheit auch das psychische und soziale Wohlbefinden beinhaltet.

Für die Beurteilung des Gesundheitszustandes einer Person sind also nicht nur somatische Indikatoren wie Symptomatik oder Überlebenszeit von Bedeutung, sondern auch ihr Gefühlszustand, die Ausfüllung ihrer sozialen Rolle und ihre Interaktion mit anderen Menschen sind wichtig (Bullinger u. Hasford 1991). Als Bezeichnung für diese, um die psychosoziale Dimension erweiterte, subjektive Wahrnehmung von Gesundheit, hat sich der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität etabliert. Dabei handelt es sich um ein dynamisches Konstrukt, dass sich über die Zeit verändert. Denn Patienten bewerten ihren Gesundheitszustand im Verlauf der Zeit z.B. in Abhängigkeit von Zielen und Copingstrategien unter anderen Vorzeichen (Güthlin 2004). D.h., Veränderungen im Krankheitsverlauf und die Wirkung potentieller Einflussfaktoren müssen erfasst werden. So kann die Fähigkeit, Fahrrad zu fahren für einen jungen Menschen sehr wichtig sein, aber mit dem Alter, dem Lebenswandel oder durch soziale Umstände kann die Fähigkeit, diese Tätigkeit auszuüben, eine

vollkommen andere Bedeutung erlangen. Dies nennt man im Englischen „Response Shift“, im Deutschen etwa zu übersetzen mit Neubewertung oder Veränderung des Bewertungsmaßstabes.

### **2.2.1 Methoden zur Erfassung der Lebensqualität in der Medizin**

Bei der Betrachtung der zahlreichen Verfahren können zwei Aspekte unterschieden werden (Rupprecht 1993):

#### 1.) Die Informationsquelle:

Unterschiedliche Zugangswege sind möglich:

- Erfassung objektiver Parameter

Beispiele: finanzielle Lage, Gesundheitszustand, Qualität der Wohnung u.s.w.

Vorteile: Objektivität

Nachteile: Uneinheitlichkeiten der Parameter, fehlende subjektive Perspektive

- Fremd- oder Expertenrating

Beispiele: Ehepartner oder Arzt schätzen die Lebensqualität einer Person ein

Vorteile: relativ hohe Validität

Nachteile: kein Urteil des Betroffenen

- Selbsteinschätzung

Beispiel: MS-Kranker schätzt seine Lebensqualität selbst ein

Vorteile: subjektives Empfinden im Vordergrund

Nachteil: Verfälschungen im Sinne der sozialen Erwünschtheit möglich, Veränderlichkeit der intraindividuellen Vergleichsmaßstäbe

#### 2.) Die Erhebungsinstrumente

Direkte Beobachtung, Gesicht-zu-Gesicht-Interviews, Telefoninterviews und Fragebögen können zur Lebensqualitätsmessung benutzt werden. Zur Situationsanalyse der ausgewählten Personen findet hauptsächlich das Interview und der Fragebogen Anwendung. Das Interview ermöglicht es, individuell auf die befragte Person einzugehen und eventuelle Verständnisschwierigkeiten aus dem Weg zu räumen. Die Nachteile liegen in einem höheren Untersuchungsaufwand und einer geringeren Vergleichbarkeit der Resultate. Viele Forscher bevorzugen allerdings den Fragebogen, wahrscheinlich weil er am wenigsten Zeit in Anspruch nimmt. Der schriftliche Fragebogen stellt eine untersuchungsunabhängige, objektive und schnell



durchzuführende Erhebungsmethode dar. Seine Ergebnisse sind meist in relativ hohem Maße reliabel und können interindividuell verglichen werden (Schumacher et al. 2003). Fragebögen zu Lebensqualität werden in zwei Gruppen unterteilt: allgemeine und spezifische Instrumente. Allgemeine LQ-Instrumente werden für den Einsatz für eine große Bandbreite der Bevölkerung entworfen. Sie haben den Vorteil, dass mit ihnen gewonnene Ergebnisse über die ganze Bevölkerung hinweg verglichen werden können. Ein Nachteil ist, dass sie sich nicht immer adäquat auf die besonderen Probleme einer bestimmten (Patienten-)Population beziehen. Das Sickness Impact Profile (SIP) (Bergner et al. 1981), das Nottingham Health Profile (NHP) (Kohlmann et al. 1997) und das Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) (Ware 1994) sind bekannte Beispiele der allgemeinen LQ-Instrumente, wobei der weltweit eingesetzte SF-36 der verbreitetste Fragebogen zur Erfassung der LQ ist (Bullinger u. Kirchberger 1998). Spezifische Skalen werden für den Gebrauch in einer spezifischen Gruppe benutzt und können krankheitsspezifisch (z.B. Multiple Sklerose), funktionsspezifisch (z.B. emotional oder sexuell) oder populationspezifisch (z.B. geriatrische, chronische Krankheiten) sein. Wegen des multidimensionalen Charakters der Lebensqualität kann ein funktionsspezifischer Fragebogen kaum als LQ-Fragebogen genannt werden. Krankheitsspezifische Fragebögen stellen Fragen zu den Problemen und Symptomen, die für die jeweilige Krankheit spezifisch sind. Sie sprechen mehr auf kleine Veränderungen in den Ergebnissen an. Deshalb sind sie gewöhnlich sensitiver. Patienten müssen zudem keine Fragen beantworten, die sie nicht betreffen. Folglich sind solche Instrumente kürzer und erscheinen geeigneter. Gleichzeitig besteht ihr Nachteil darin, dass viele aufgrund ihres eingeschränkten Gebrauchs keine umfassende Entwicklungs- und psychometrische Testphase durchlaufen haben und überdies keine Vergleichsmöglichkeit besteht, was aber häufig gebrauchte allgemeine Instrumente charakterisiert (Nanda u. Andresen 1998).

### **2.2.2 Lebensqualität und MS**

Trotz ermutigender Erfolge muss zugegeben werden, dass die Multiple Sklerose weiterhin eine fortschreitende Erkrankung ist, für welche die optimale Therapie noch nicht gefunden wurde. Keine der heute verfügbaren Therapien kommt dem Idealziel nahe, nämlich zukünftige Schübe ganz zu vermeiden, die klinische Progression

langfristig anzuhalten und dabei wenig Nebenwirkungen zu verursachen. Zudem nimmt der Prozentsatz der nicht kurativ heilbaren Krankheiten wie der MS seit einigen Jahren zu, weshalb der palliativen Therapie eine große Rolle zukommt. Sie hat zum Ziel, dem Betroffenen möglichst viel Lebensqualität zu erhalten oder zu schaffen (Voltz et al. 2004). Auch bei der Abwägung von Risiko und Nutzen bestimmter Therapiemethoden kann eine Einschätzung der daraus resultierenden Lebensqualität sinnvoll sein.

Seit einiger Zeit unternehmen nun Ärzte und Forscher rigorose und systematische Anstrengungen, um gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen, Patienten zu charakterisieren und zu vergleichen und Veränderungen im Patientenstatus zu ermitteln (Oldridge 1996), um sowohl die Effektivität allgemein als auch die Kosteneffektivität medizinischer, chirurgischer und rehabilitativer Interventionen zu beurteilen und systematisch die Leistung der Ärzte und die Kosten und Effekte des Gesundheitssystems zu analysieren. So konnten zum einen positive Effekte auf die LQ durch Fatigue-Managementprogramme (Ward u. Winters 2003) und andere symptomatische Rehabilitationsmaßnahmen (Freeman et al. 1999; Patti et al. 2002) gezeigt werden. Und zum anderen, dass die Kosten mit dem Behinderungsgrad steigen, während die LQ abnimmt (Kobelt et al. 2001). Dennoch erhofft man sich durch Frühintervention langfristig Kosteneinsparungen durch Verhinderung einer Krankheitsprogression und Verbesserung der LQ (Flachenecker u. Rieckmann 2003). Des Weiteren wurde ersichtlich, dass in der ärztlichen Beurteilung kaum wesentliche Lebensqualitätsfaktoren wie allgemeine Gesundheitswahrnehmung oder psychisches Wohlbefinden beim Patienten wiedergespiegelt werden (Rothwell et al. 1997). Dies ist jedoch besonders in Bezug auf die MS relevant, da sie bis heute nicht geheilt werden kann, aber für ihren Umgang eine große Bandbreite an Modalitäten zur Verfügung steht, die einen großen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten selbst sowie bezüglich Familie, Freunde und Arbeitskollegen des Patienten haben kann (Meyers et al. 2000).

Die Lebensqualität bei MS Patienten ist aber auch v.a. deshalb von großer Bedeutung, da diese Krankheit besonders junge Menschen (20.-40. Lebensjahr) betrifft, die sich in einem vulnerablen Lebensabschnitt befinden. Sie sind gerade dabei, Karriere zu machen oder eine Familie zu gründen, wenn diese Krankheit bei ihnen diagnostiziert wird. Da der Verlauf der MS unvorhersagbar ist und, wie bereits erwähnt, noch keine

Heilungsmöglichkeiten bekannt sind, entsteht leicht ein Kontrollverlustgefühl: Diese Menschen müssen Ihre Lebensplanung ganz neu überdenken, und die Zukunft ist nun mit Unsicherheiten und Fragen behaftet. Außerdem ist für andere die Erkrankung nicht unbedingt zu erkennen, was zu Missdeutungen und später zum Verlust von sozialen Kontakten führen kann. Diesbezüglich ließ sich bei MS-Patienten mit einer Krankheitsdauer von mindestens 10 Jahren eine positive Korrelation zu einer festen Partnerschaft und eine negative zu Depression, Schmerz und Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten feststellen (Gulick 1997).

### **2.2.3 Befunde zur Lebensqualität bei MS**

Multiple Sklerose stellt sich als Erkrankung dar, die physische und psychische Symptome wie kaum eine andere vereint. Oft beeinflussen die körperlichen Symptome die soziale und psychische Situation. Besonders leiden die Patienten unter dem erwähnten Symptom der „Fatigue“, das schwer zu therapieren ist und für die Betroffenen eine starke Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeutet. Eine Fatiguesymptomatik gemessen mit der Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp et al. 1989) beeinflusst die Dimensionen physische und mentale Gesundheit im MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life -54 Instrument) (Vickrey et al. 1995) deutlich negativ (Amato et al. 2001) und im SF-36 wirkt sie sich sowohl auf die physischen als auch insbesondere auf die psychischen Scores aus. Dabei ist der Fatigueeinfluss auf die LQ unabhängig von der am EDSS gemessenen Behinderung (Merkelbach et al. 2002). Der Verlust kognitiver Funktionen führt zu zunehmender Unfähigkeit der Betroffenen, die Anforderungen des täglichen Lebens z. B. im Beruf zu meistern, was die Lebensqualität ebenfalls stark beeinträchtigen kann (Rao et al. 1991). In einer Verlaufsuntersuchung mittels SF-36 zeigten sich bei ihnen Verschlechterungen in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit und „mental health“ (Cutajar et al. 2000). Schließlich sind auch primär psychische Symptome wie zum Beispiel erhöhte Raten von Depressionen zu nennen. Das Ausmaß eines depressiven Syndroms, welches beispielsweise mit dem Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al. 1987) gemessen wird, geht mit einer schlechteren LQ im MSQoL-54 einher (Solari et al. 1999).

Zu den belastendsten körperlichen Beschwerden zählen Bewegungsstörungen wie Spastik, Paresen, Koordinationsstörungen und Gangunsicherheiten im

Krankheitsverlauf. Der zunehmende Verlust der Mobilität kann zu schwindender Selbständigkeit und Unabhängigkeit führen und zu deutlich verminderter Leistungsfähigkeit im Arbeitsleben bis hin zu krankheitsbedingtem Arbeitsverlust. Etwa die Hälfte der Betroffenen benötigt nach 15-jähriger Krankheitsdauer eine Gehhilfe. Nahezu alle gängigen Instrumente zur Erfassung der LQ bei MS enthalten Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit. Der wichtigste Parameter dabei ist die Erfassung der Gehstrecke. In der Praxis wird die körperliche Behinderung der MS-Patienten in der Regel mit dem weit verbreiteten Expanded Disability Status Scale (EDSS) von Kurtzke (1983) erhoben. Meist lassen sich eindeutige Korrelationen zwischen EDSS und körperlicher Funktionsfähigkeit in SF-36 oder FAMS finden (Brunet et al. 1996; Pfenning et al. 1999a). Es gibt aber auch Abweichungen: So beurteilten Patienten mit relativ stabiler, aber eingeschränkter körperlicher Funktionsfähigkeit ihre körperliche Rollenfunktion besser als die körperliche Einschränkung im EDSS erwarten ließ. Hieraus wird abgeleitet, dass diese Patienten mutmaßlich eine Neudefinition ihrer Rolle erreicht haben (Ben-Zacharia u. Lublin 2001). In einer Untersuchung mit einem erweiterten SF-36 und dem Quality of Well-being-Index (Anderson et al. 1989) zeigte sich ebenfalls eine geringere Korrelation zur Behinderung als erwartet (Schwartz et al. 1999). Patienten mit relativ stabiler, aber eingeschränkter körperlicher Funktionsfähigkeit – wie es bei vielen Patienten mit chronisch progredientem Verlauf der Fall ist – bewerteten ihre körperliche Rollenfunktion im SF-36 besser als bei schubförmig remittierendem Verlauf (Ford et al. 2001). Im LMSQoL (Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life Scale) (Ford et al. 2001) hatten kürzer Erkrankte eine schlechtere LQ als länger Erkrankte und Ältere, Rollstuhlfahrer eine bessere als MS-Betroffene mit Schwierigkeiten bei der Körperpflege, Schluckstörungen oder kognitiven Einschränkungen. Vermutlich werden Mobilitätseinschränkungen zu Beginn stärker als einschränkend erlebt, und viele Erkrankte gewinnen im Zeitverlauf eine andere Einstellung zur MS und definieren so ihre Rolle neu. Spezielle Symptome wie Blasen- oder Sexualstörungen können die LQ besonders nachhaltig beeinträchtigen (Nortvedt et al. 2001).

### **2.2.4 Probleme bei der Messung der Lebensqualität bei MS**

Man stößt auf mindestens drei Probleme bei der Beurteilung der Lebensqualität von MS-Patienten.

Das größte Problem bei der Messung ist, dass es an einer klaren, universell anerkannten Definition der Lebensqualität mangelt, was eingangs schon erwähnt wurde. Denn Lebensqualität wird im Alltagsleben und in der Forschung in sehr unterschiedlicher Weise verstanden. Viele neuere Untersuchungen betonen zwar die Multidimensionalität dieses Konstruktes, in ihren Definitionen von Lebensqualität stimmen sie jedoch wenig überein.

Daraus folgt, dass viele Fragebögen, die Lebensqualität messen, sich in der Anzahl und dem Inhalt der Domänen, die sie untersuchen, unterscheiden. Ein entscheidender Aspekt bei der Erfassung ist aber, dass in jedem Fall die Patientenperspektive als bedeutender Maßstab über rein körperliche Einschränkungen hinaus in verschiedensten Untersuchungen anerkannt und auch für Studien empfohlen wird (Freeman et al. 2001; Nortvedt et al. 1999). Die meisten Forscher tendieren dazu, Lebensqualität in Hinblick auf ihre Untersuchungshypothesen zu definieren, was eine vergleichende oder zusammenfassende Betrachtung der Arbeiten äußerst schwierig macht.

Weitere Probleme treten hauptsächlich in longitudinalen Studien auf. Hier ist zum einen die Variabilität der Antworten zu nennen. Dies ist darin begründet, dass die Werte und Normen eines Patienten, die in der Beurteilung der Lebensqualität eine große Rolle spielen, sich im Laufe der Zeit ändern können. So ist zum Beispiel für einen Patienten, der bisher nur geringfügige Funktionsdefizite der unteren Extremitäten aufweist, ein Rollstuhl völlig inakzeptabel. Wenn dieser Patient nun aber im Laufe der Zeit immer größere Schwierigkeiten beim Laufen entwickelt, kann der zuvor strikt abgelehnte Rollstuhl auf einmal eine sehr gute und durchaus akzeptable Lösung bieten. Hier spricht man von Response Shift (Costelloe et al. 2007). Diesbezüglich scheint auch ein kultureller Einfluss auf mögliche Copingstrategien bedeutend zu sein, der länderspezifische Unterschiede hinsichtlich der LQ erkennen lässt (Pfennings et al. 1999b).

Im Laufe einer Studie können Patienten gelegentlich zu krank werden, um den Fragebogen auszufüllen. Dies wird als selektiver Patientenausfall bezeichnet und stellt eine weitere Problematik in der Analyse von Lebensqualität dar. Dieses Phänomen tritt

vor allem auf, wenn bereits stark behinderte MS Patienten an der Studie teilnehmen sollen, was wichtig sein kann, um die gesamte Bandbreite an MS Patienten abzudecken oder bei Personen, bei denen die Krankheit sehr schnell voranschreitet.

Zudem hat sich laut Liang (Liang et al. 2002), über die drei soeben dargestellten Probleme hinaus, ebenfalls gezeigt, dass viele gesundheitsbezogene Messinstrumente, sowohl die allgemeinen als auch die krankheitsspezifischen, nur sensitiv auf Veränderungen reagieren, wenn sie sich auf Patientengruppen beziehen. Es ist jedoch unklar, ob diese Instrumente bedeutende Veränderungen in Untergruppen oder bei einzelnen Patienten abbilden können. In einer Untersuchung zeigten tatsächlich die meisten Messinstrumente Decken- und Bodeneffekte<sup>1</sup>, die darauf hindeuten, dass sie nicht für das gesamte Spektrum Patienten, die gesehen wurden, angewandt werden können (Liang et al. 2002).

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Patienten und ihre nächststehenden Personen, wie z.B. der behandelnde Arzt, in vielen Gesundheitsdomänen wie Lebensqualität, funktionelle Einschränkungen, psychologischer Status und Bedeutung und Schwere der Veränderungen zu Dissens tendieren. So neigen Ärzte dazu, körperliche Maßstäbe (z. B. Expanded Disability Status Scale (EDSS), vgl. Material und Methoden S.26) und LQ gleichzusetzen sowie den Fokus eher auf die physischen Manifestationen der Erkrankung zu legen, während für die Patienten im SF-36 Vitalität, psychisches Wohlbefinden und allgemeine Gesundheit die Hauptfaktoren darstellen. Die Bedeutung rein körperlicher Symptome auf die LQ wird also eher überschätzt (Rothwell et al. 1997). Im Verlauf der Behandlung äußern Patienten mitunter Zufriedenheit mit einer für den Arzt nicht erkennbar wirksamen Therapie und umgekehrt, sodass sich z.B. trotz für den Arzt erscheinenden Verbesserungen beim Patienten (z.B. bei einer eindeutigen Verbesserung der Gehfähigkeit) keineswegs immer der erwartete Enthusiasmus auf Seiten des Patienten über den vermeintlichen Therapieerfolg einstellt.

Da die Erscheinungsbilder der Multiplen Sklerose heterogen sind, lassen sich große individuelle Differenzen beobachten (Nortvedt u. Riise 2003). Dementsprechend

---

<sup>1</sup> Bodeneffekt: Patienten mit dem schlechtesten möglichen Testergebnis können sich noch weiter verschlechtern; diese Veränderung wird von dem Messinstrument nicht mehr erfasst.

Deckeneffekt: Patienten mit dem bestmöglichen Testergebnis haben dennoch substantielle Verbesserungsmöglichkeiten; diese werden vom Messinstrument jedoch nicht mehr erfasst.

schwierig ist es, Messmethoden für die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zu entwickeln, die möglichst spezifisch auf die Probleme von MS-Patienten eingehen. Verfügbar zur Erfassung der LQ bei MS sind bisher u.a. der Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire (MSQoL-54), Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) (Cella et al. 1996), Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI) (Fischer et al. 1999) und MS Impact Scale (MSIS-29) (Hobart et al. 2001). Die Fragebögen wurden nur zum Teil einander gegenübergestellt. Im Vergleich schnitt FAMS besser ab als MSQoL-54 (Nicholl et al. 2001). Andererseits erwies sich MSIS-29 wiederum FAMS und SF-36 als überlegen (Riazi et al. 2003). Da oft nur bestimmte Facetten, die mutmaßlich mit der LQ zusammenhängen, in einer Untersuchung erfasst werden können, ist für Untersuchungen zu erwägen, mehrere LQ-Messinstrumente miteinander zu kombinieren (Pöllmann et al. 2005). Man könnte mutmaßen, dass die krankheitsspezifischen LQ-Messinstrumente nützlicher als die allgemeinen seien. Doch zeigt z.B. der Vergleich von SF-36 mit dem daraus für die Besonderheiten der MS weiterentwickelten MSQoL-54 nicht die erhofften Vorteile einer spezifischeren Abbildung der MS-Problematik (Freeman et al. 2001).

### **2.3 Responsivität**

Es hat sich herausgestellt, dass Ratingskalen wie die EDSS, die nur auf Angaben des behandelnden Arztes basieren, bezüglich neurologischer Behinderung bedeutende psychometrische Beschränkungen aufweisen, einschließlich geringer Reliabilität und – was am auffallendsten ist – schwacher Responsivität (Sharrack et al. 1999). Responsivität ist jedoch ein entscheidender Punkt für jeden gegebenen Ergebnisparameter in klinischen Studien und Untersuchungen über einen längeren Zeitraum.

Wie schon bei dem Begriff Lebensqualität zeigt sich auch hier die Problematik einer einheitlichen Definition und Abgrenzung. Liang (Liang 2000) unterscheidet erstmals die Begriffe „Sensitivität“ und „Responsivität“. Diese wurden bisher von den meisten Forschern synonym gebraucht. Er definiert „Sensitivität“ als die Fähigkeit eines Messinstrumentes, Veränderung in einem Zustand ungeachtet der Relevanz oder Bedeutung für den Entscheidungsträger zu messen. Sensitivität für Veränderung ist

dabei zwar eine nützliche aber unzulängliche Bedingung für Responsivität. So kann ein Test sensitiv bezüglich eines Zustandes oder einer Diagnose sein. Aber ob er auch sinnvoll und relevant ist, kann aus dieser Eigenschaft allein nicht gefolgert werden. Die überwiegende Mehrheit an Daten und veröffentlichten Studien richten sich dennoch an die Sensitivität auf eine Veränderung. „Responsivität“ ist dagegen die Fähigkeit eines Messinstrumentes, in einem klinischen Zustand eine relevante Veränderung zu messen (Fortin et al. 1995).

### **2.3.1 Bedeutung der Responsivität**

Eine klinisch bedeutende Veränderung kann definiert und folglich aus der Perspektive des Patienten, dessen Ehepartners, der Gesellschaft oder des Arztes evaluiert werden. So lässt sich auf eine Veränderung schließen, die sich deutlich vom klinischen Zustand zu einem früheren Zeitpunkt unterscheidet und die für den Patienten (oder Arzt) von Bedeutung ist. Diese Veränderung kann dem Individuum z.B. erlauben, essentielle Aufgaben überhaupt, effizienter oder mit geringeren begleitenden Schmerzen oder Schwierigkeiten auszuführen. Diese Veränderungen sollten auch über die Schwankung hinausgehen, die auf Zufall zurückzuführen ist. Responsivität ist mit longitudinaler Konstruktvalidität gleichzusetzen, bei der die Fähigkeit eines Messinstrumentes, eine klinisch sinnvolle Veränderung zu messen, evaluiert wird (Liang 2000).

Im Gegensatz zu der Arbeit, die im Bereich der Evaluierung von „Sensitivität auf eine Veränderung“ geleistet wurde, wurde bezüglich der Signifikanz beobachteter Veränderungen und der Methoden, klinische Sensibilität und Responsivität in Bezug auf minimale klinisch bedeutende und signifikante Veränderung zu evaluieren, wenig Studie betrieben. Liang fordert zum Einen, dass Responsivität sowohl in Form einer separaten Skala und essentiellen Komponente der Ergebnisbeurteilung als auch als ein eigenes Kriterium für die psychometrische Evaluation von Fragebögen, die in klinischer Forschung benutzt werden, in Begriffe gefasst werden sollte. Zum Anderen sollen alle Instrumente - als Teil ihrer grundlegenden psychometrischen Evaluation - bezüglich Sensitivität und Responsivität evaluiert werden. Sensitivität ist eine statistische Eigenschaft von Maßstäben und Responsivität ist ein Maß ihrer Bedeutung, folglich eine individuelle Einschätzung, die einer separaten Evaluierung bedarf. Für Messinstrumente der Funktion und Lebensqualität sollte Responsivität bezüglich Größe



und Bedeutung der eingetretenen Veränderung auf der Patienteneinschätzung basieren. Für das Messen der Beeinträchtigung oder Krankheitsaktivität sei der Arzt der bessere Urteilsgeber (Liang et al. 2002).

### **2.3.2 Messbarkeit**

Die verbreitetste Technik, um Veränderungen einzuschätzen, sind Übergangsfragen, mit deren Hilfe der Patient, der behandelnde Arzt (oder beide) den aktuellen Zustand mit dem zu einem früheren Zeitpunkt vergleicht. Sie erfragen, ob eine Veränderung wahrgenommen wurde, wie groß, wichtig und relevant diese ist oder nach der Zufriedenheit mit dem momentanen Gesundheitszustand (Liang et al. 2002). Vorausgesetzt wird eine eindeutige und für den Patienten (oder Arzt) relevante Veränderung, die nicht auf den Zufall zurückgeführt wird (Liang 2000).

Es ist schwierig zu sagen, wer der Urteilsgeber darüber sein sollte, ob eine eingetretene Veränderung nun wichtig oder bedeutsam ist. Die Bewertung des Patienten wird durch Erwartungen und Ziele, Krankheitsdauer, momentanes Bedürfnis bestimmte Tätigkeiten ausüben zu können, Zufriedenheit mit der Veränderung und anderen Faktoren beeinflusst. Die Einschätzung des Arztes kann ebenfalls gefärbt sein. Er kennt andere Patienten mit ähnlichen Problemen, Therapiemöglichkeiten sowie prognostische Stellenwerte. In jedem Falle ist es wichtig, den Ausgangszustand im Auge zu behalten, wenn eine Veränderung beurteilt werden soll (Liang et al. 2002).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Untersuchungsprotokoll und Einschlusskriterien**

Von denjenigen Patienten, die sich zwischen den Jahren 1998 und 2002 in der MS-Sprechstunde der neurologischen Poliklinik des UKE einer routinemäßigen neurologischen Untersuchung unterzogen, wurden parallel dazu Daten bezüglich des HAQUAMS, EDSS und des Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS) (Mumford u. Compston 1993) erhoben und in einer eigens dafür angelegten Datenbank gespeichert. Auf diese gesammelten Daten stützt sich die retrospektive Untersuchung der anfangs aufgezeigten Fragestellung.

Der Patient füllte zuerst den Fragebogen bezüglich seiner Lebensqualität aus, in dem er seine Selbsteinschätzung darlegen konnte. Anschließend wurde durch den Arzt ein Anamnesegespräch durchgeführt. Er vermerkte seine Einschätzung des Patientenzustandes. Im nächsten Untersuchungsabschnitt wurden die medizinischen Daten aufgenommen und die neurologischen Skalen (EDSS, CAMBS) ermittelt. Jeder Test wurde einzeln vor dem jeweiligen Testbeginn erläutert.

Die entscheidende Bedingung, welche der ersten Auswahl der Patienten aus der allgemeinen Datenbank zugrunde gelegt wurde, war die gesicherte Diagnose nach Poser (Poser et al. 1983). Die gesamte Stichprobe umfasst 325 an MS erkrankte Patienten mit gesicherter Diagnose nach Poser, die ohne Ausnahme Patienten der MS-Sprechstunde der neurologischen Poliklinik des UKE sind. Weitere Einschlusskriterien waren, dass diese Patienten sich während des Erhebungszeitraumes mindestens 2 Mal in der Ambulanz vorstellten, wobei sie sowohl den Fragebogen zur Selbsteinschätzung ausfüllten als auch vom behandelnden Arzt eingeschätzt und untersucht wurden.

### **3.2 Auswahl und Beschreibung der Erhebungsinstrumente**

#### **3.2.1 Entwicklung und Aufbau des HAQUAMS**

Der HAQUAMS (Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis), zu deutsch HALEMS (Hamburger Lebensqualitätsmessinstrument), ist ein von Gold et al.

(2001) in Hamburg entwickelter und mit 237 MS-Patienten validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen, mit welchem Aspekte der Lebensqualität bei MS Patienten erfasst und miteinander verglichen werden können.

Der Fragebogen zur Lebensqualität bei MS besteht aus insgesamt 8 Bereichen: „Missempfindungen“, „Müdigkeit/Denken“, „Sehen“, „Beweglichkeit/untere Extremität“, „Beweglichkeit/obere Extremität“, „Blase/Darm/Sexualität“, „Kommunikation“, „Stimmung“, mit insgesamt 38 Einzelitems. Hinzu kommt jeweils eine Frage zum Verlauf bezüglich der letzten 4 Wochen und des letzten Jahres und sowohl eine Frage zu den Hauptbeschwerden als auch zu den allgemeinen Beeinträchtigungen. Bis auf eine der beiden Fragen nach dem Verlauf beziehen sich alle Fragen auf den Zeitraum der letzten Woche.

Grundlage für die Entwicklung waren bisherige Fragebögen wie Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) und Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36), klinische Erfahrung und Patientenangaben. Es wurden insgesamt 11 leicht veränderte Fragen von dem FAMS aus dessen Skalen Denken und Müdigkeit, Mobilität, emotionales Wohlbefinden und familiäres/soziales Wohlbefinden in den HAQUAMS integriert (Frage 6, 8, 9, 15, 25, 26, 28, 35, 37, 38, 40; bezieht sich auf HAQUAMS-Version 3.0 in deutsch). Frage 1, 2 und 47 sind abgewandelte Formen von Fragen, die dem SF-36 entnommen wurden. Die querschnittliche Validierungsstudie (Gold et al. 2001) zeigte eine hohe innere Konsistenz und Retestreliaibilität der Fragen, die den psychometrischen Standards entsprechen. Konvergierende und diskriminante Validität wurden von Richtung, Ausmaß und Struktur der Korrelationen mit anderen Messinstrumenten der Gesundheit unterstützt. Diese Querschnittsstudie hat zudem gezeigt, dass die fünf Bereiche „Müdigkeit/Denken“ (4 Fragen), „Beweglichkeit/untere Extremität“ (5 Fragen), „Beweglichkeit/obere Extremität“ (5 Fragen), „Kommunikation“ (6 Fragen) und „Stimmung“ (8 Fragen) eine hohe interne Konsistenz aufweisen und sich dazu eignen, den eigentlichen Fragebogen zu konstituieren. Diese fünf Bereiche können demzufolge als eigenständige Skalen ausgewertet werden. Aus diesen Skalen lassen sich dann Teilscores ermitteln, die zusammengenommen einen Gesamtscore der Lebensqualität bilden.

Es verbleiben 10 Fragen, die nicht zur Bildung der Gesamtskala herangezogen werden. Anhand dieser Fragen werden weitere Informationen über den aktuellen, sozialen,

medizinischen und psychologischen Zustand des Patienten erhoben, die das Bild der Gesamtskala abrunden sollen.

Bis auf die Frage 3 haben alle Fragen ein fünf Punkte (1 bis 5) Antwortformat nach Likert, das von „gar nicht“ (entspricht 1) bis „sehr“ (entspricht 5) reicht. Die Mehrzahl der Fragen ist negativ formuliert. Bei diesen steht eine hohe Punktzahl für eine niedrige Lebensqualität. Die Antworten zu den 7 Fragen, die in einem positiven Sinne standen, wurden entsprechend umgepolt, d.h. eine 5 wurde als 1 gewertet, eine 4 als 2, eine drei blieb eine drei, eine 4 wurde als 2 angesehen und die 5 als 1. Demzufolge sprechen in allen Fragen hohe Scores für eine geringe und niedrige Scores für eine hohe Lebensqualität. Für alle Subskalen wurden gemittelte Subscores aus den Werten der jeweiligen Items berechnet. Falls Daten fehlten, wurde ein gemittelter Ersatz erlaubt, sofern nicht mehr als 20 % der Items fehlten. Diese Subscores werden wiederum bei der Berechnung der Gesamtskala gemittelt, um die fünf Bereiche der Lebensqualität gleichwertig einzubeziehen.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass affektive Symptome und Lebensqualität von MS- Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung zuverlässig beurteilt werden können (Gold et al. 2003). Das allgemeine Muster geringer Korrelation zwischen selbst eingeschätzter und objektiv bewerteter kognitiver Funktion scheint folglich eher das Ergebnis des Copingmechanismus (sei es angepasst oder schlecht angepasst) des Patienten zu sein als das ungenauer Messung. Das heißt, dass die in der Stichprobe enthaltenen MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung die Reliabilität und Validität des HAQUAMS nicht beeinflussen.

### **3.2.2 EDSS**

Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) misst den Behinderungsgrad des Patienten durch den behandelnden Arzt auf der Basis einer neurologischen Untersuchung. Sie gibt Auskunft über den Grad der Behinderung eines MS-Patienten. Ferner kann sie auch als Grundlage genommen werden, um mögliche im Verlauf auftretende Veränderungen oder den Grad der Verschlechterungen des Krankheitsbildes vergleichend aufzuzeigen. Dabei reicht die EDSS von 0,0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod infolge MS). Die Angaben der Grade (von 0 bis 10) in der EDSS beziehen sich zum einen auf einen Gesamtscore aufgrund allgemeiner

Einschätzung und zum anderen auf die Untersuchung der funktionellen Systeme durch den behandelnden Arzt. Zu den geprüften Systemen zählen Pyramidenbahn (z.B. Lähmungen), Kleinhirn (z.B. Ataxie, Tremor), Hirnstamm (z.B. Sprach- und Schluckstörungen), Sensorium (z.B. Verminderung des Berührungssinns), Blasen- und Mastdarmfunktionen (z.B. Urinkontinenz), Sehfunktionen (z.B. eingeschränktes Gesichtsfeld-Skotom) und zerebrale Funktionen (z.B. Wesensveränderung, Demenz).

### 3.2.3 CAMBS

Der von Mumford und Compston (1993) entwickelte Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS) verbindet die Fremdbeurteilung durch den Arzt mit der Selbsteinschätzung durch den Patienten. Er berücksichtigt vier Aspekte der Krankheit, die den Patienten besonders beeinträchtigen und Veränderungen im Krankheitsverlauf aufzeigen können. Dabei werden die Items zu den drei Bereichen Behinderung (CAMBS-D, *disability and impairment*), Rezidiv (CAMBS-R, *relapse*) und Progression (CAMBS-P, *progression*) bezüglich des Patienten vom Arzt beantwortet, während der Patient im Bereich Handikap (CAMBS-H, *handicap*) selbst beurteilt, inwiefern er von seiner Umwelt abhängig ist bzw. seine soziale Rolle ausfüllen kann.

Die Skala reicht in jedem Bereich von 1 bis 5, wobei die Zahlen jedoch in jedem dieser vier Bereiche anders definiert sind: Auf der Skala des CAMBS-D steht 1 für völlig unabhängig, 2 für leichte Symptome, 3 für Kontinenzhilfe bzw. Lesen unmöglich, 4 für rollstuhlabhängig oder anders massiv beeinträchtigt und 5 für bettlägerig oder ähnliches. Im Bereich des Rezidivs ist die 1 als stabil definiert, 2 als schlechter, aber nicht objektivierbar oder in Besserung, 3 als schlechter und sich weiter verschlechternd, 4 als sicherer Schub und 5 als Schub, der eine Aufnahme erfordert und die Abhängigkeit deutlich erhöht. Bezüglich CAMBS-P versteht man dagegen unter 1 nur kürzliche, akute Veränderungen, aber keine Verschlechterung im Vergleich zum klinischen Gesamtzustand vor einem Jahr, unter 2 eine geringe Verschlechterung im letzten Jahr, unter 3 eine deutlich Verschlechterung im letzten Jahr, unter 4 eine massive Verschlechterung und 5 steht für einen malignen Verlauf. Im Bereich CAMBS-H schätzt, wie bereits zuvor erwähnt, der Patient selbst sein soziales Handikap ein, wobei sich die Skala von kein Handikap (=1) bis sehr großes soziales Handikap (=5) erstreckt. Daraus wird letztendlich ein additiver Summenscore gebildet.

Für unsere Zwecke war vor allem der Bereich Progression für die Einschätzung der Veränderung des Patientenzustandes in den letzten 12 Monaten durch den Arzt von Belang.

### 3.3 Definition von Veränderung

Um eine Veränderung des Gesundheitszustandes eines an MS erkrankten Patienten messen und die Stichprobe in „verändert“ und „nicht verändert“ einteilen zu können, bediente man sich sowohl für den Patienten als auch für den Arzt einer Übergangsfrage (*transitory question*, Liang 2000). Mit Hilfe dieser von Liang definierten Übergangsfrage wird die betroffene Person, ihre am nächsten stehende Bezugsperson oder beide, entweder gefragt, ob eine Veränderung aufgetreten sei, oder wie groß und wie bedeutend oder relevant diese sei oder aber, wie die betroffene Person mit dieser eingetretenen Veränderung umzugehen vermag (Liang 2000).

Wir verwendeten diese Übergangsfrage in dem Sinne, ob überhaupt eine Veränderung aufgetreten sei. Die Veränderung des Gesundheitszustandes durch MS wurde zum einen durch den Patienten selber beurteilt. Dazu diente als Übergangsfrage die erste Frage des HAQUAMS, die nach der Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten im Vergleich zu der Situation vor einem Jahr fragt. Die Antwortskala erstreckt sich über 1 = viel besser, 2 = besser, 3 = gleich, 4 = schlechter und 5 = viel schlechter. Diese Skala wurde künstlich in zwei Hälften aufgeteilt, indem festgelegt wurde, dass die Antwortmöglichkeiten 1, 2 und 3 als unveränderter Gesundheitszustand und die Punkte 4 und 5 als Zustandsverschlechterung betrachtet werden. Zum anderen gab der behandelnde Arzt mit Hilfe der CAMBS-Skala „Progression“ (=Übergangsfrage für den Arzt) ein Urteil über die Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten bezüglich der letzten 12 Monate ab. 1 und 2 ist normal, 3-5 wird als verändert eingestuft.

### 3.4 Datenerfassung und statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm für Sozialwissenschaften SPSS für Windows 11.5<sup>®</sup>. Die Primärdaten wurden nach Eingabe

komplett kontrolliert, es erfolgte zusätzlich zum Ausschluss fehlerhafter Eingaben eine Plausibilitätskontrolle.

Zunächst wurden Unterschiede in den deskriptiven Daten zur Stichprobenbeschreibung zwischen den beiden Gruppen auf statistische Signifikanz geprüft. Unterschiede in den Variablen Alter, Krankheitsdauer, EDSS sowie in den CAMBS-Scores wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben getestet. Kategoriale Variablen (Geschlecht, Verlaufsform) wurden mit Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Unterschiede bezüglich der Veränderung über die Zeit in den Dimensionen der Lebensqualität wurden mit Varianzanalysen für Messwiederholung (repeated measures ANOVA) getestet. Responsivität für Veränderung einer Dimension wurde angenommen, wenn der Interaktionsterm der Varianzanalyse signifikant ausfiel.

Um die Responsivität der einzelnen Skalen vergleichen zu können, wurden Effektstärken berechnet, wobei allerdings nur die Daten derjenigen Personen verwendet wurden, bei denen Veränderungen festgestellt werden konnten (Sharrack et al. 1999). Dazu wurde die Differenz aus dem Mittelwert der t0-Gruppe und dem der t1-Gruppe gebildet und anschließend durch die Standardabweichung der t0-Gruppe dividiert. Die Effektstärken waren dabei in klein (0,2-0,49), mäßig (0,5-0,79) und groß (0,8 und größer) unterteilt (Cohen 1988).

Zusammenhänge der Veränderungen von Lebensqualitätsdimensionen und Behinderungsgrad (EDSS) wurden durch Spearman-Rang-Korrelationen überprüft. Dabei wurden die Werte jeder Variablen vom kleinsten zum größten Wert geordnet und der Pearson-Korrelations-Koeffizient auf Grundlage der Ränge berechnet.

Die Ergebnisse der Auswertung wurden unter einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als signifikant und unter einem Signifikanzniveau kleiner als 1 % als hochsignifikant angesehen. Ein  $p < 0,10$  wurde als statistischer Trend interpretiert.

Der Standardfehler wird immer in Form von  $\pm$  SEM hinter dem dazugehörigen Mittelwert angegeben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Stichprobenbeschreibung

Von den 325 Patienten mit gesicherter Diagnose nach Poser wurden diejenigen 176 Patienten ausgewählt, welche sowohl die erste Frage des HAQUAMS-Fragebogen nach dem momentanen Gesundheitszustand im Vergleich zu der Situation vor einem Jahr beantwortet als auch an der Erhebung des CAMBS teilgenommen hatten. Aus dieser Gruppe von 176 MS-Patienten hatten allerdings nicht alle die fünf HAQUAMS-Skalen „Müdigkeit/Denken“, „Beweglichkeit/untere Extremität“, „Beweglichkeit/obere Extremität“, „Kommunikation“ und „Stimmung“ des Fragebogens vollständig ausgefüllt. Die verbleibenden 143 Patienten, welche die Items zu den 5 Skalen lückenlos beantwortet hatten, wurden dann zu der folgenden Vierfeldertafel gruppiert.

	Arzt unverändert	Arzt verändert
Patient unverändert	56	9
Patient verändert	25	53

Von diesen 143 Patienten wurden diejenigen ausgewählt, deren Selbsteinschätzung bezüglich der Veränderung ihres Gesundheitszustandes mit dem durch den Arzt erhobenen CAMBS übereinstimmten. Schlussendlich blieben also diejenigen 109 MS-Patienten mit gesicherter Diagnose nach Poser übrig, welche sich mindestens zweimal vorgestellt und dabei sowohl die den Fragebogen konstituierenden 5 Skalen vollständig ausgefüllt als auch eine Angabe zur Veränderung ihres Gesundheitszustandes zu der Situation vor einem Jahr gemacht hatten, deren Einschätzung sich zudem mit der CAMBS-Erhebung durch den Arzt deckte.



In den weiteren Analysen der vorliegenden Arbeit wurden dann nur noch die zwei Gruppen aus der Vierfeldertafel verglichen, bei denen sich die Patienteneinschätzung mit der Arzteinschätzung deckte. Für die Sensitivitätsprüfung interessieren nämlich v.a. die Patienten, welche eine klare klinische Veränderung erleben im Vergleich zu den Patienten mit stabilem Verlauf. Deshalb sind in diese Auswertung ausschließlich die Patienten mit eindeutiger Einstufung (Arzt + Patient Übereinstimmung) eingegangen.

Die unveränderte Gruppe (Arzturteil: unveränderter Gesundheitszustand + Patientenurteil: unveränderter Gesundheitszustand) beinhaltet diejenigen Patienten, welche keine Veränderung ihres Gesundheitszustandes unter MS feststellten und deren Einschätzung von dem behandelnden Arzt mittels CAMBS bestätigt werden konnte. Diejenigen Patienten, welche über eine Zustandsverschlechterung klagten und auch vom Arzt als verschlechtert eingestuft wurden, sind in der veränderten Gruppe (Arzturteil: verändert + Patientenurteil: verändert) zusammengefasst. Das Häufigkeitsverhältnis zwischen den beiden Gruppen war mit 51,4% (56 Patienten bilden die unveränderte Gruppe) zu 48,6 % (die veränderte Gruppe besteht aus 53 Patienten) weitgehend ausgewogen.

#### **4.1.1 Demographische Daten der unveränderten und veränderten Gruppe**

##### Alter und Geschlecht

In der unveränderten Gruppe waren für 56 Patienten Angaben zum Alter vorhanden. Das durchschnittliche Lebensalter betrug 38,19. Der jüngste Patient war 16 und der älteste 58 Jahre alt. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug mit 69,6% zu 30,4% annähernd 2:1.

In der veränderten Gruppe waren von 50 Patienten Angaben zum Alter dokumentiert. Das durchschnittliche Lebensalter betrug hier 43,4. Der jüngste Patient war 25 und der älteste 64 Jahre alt. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug mit 64,2% zu 35,9% ebenfalls annähernd 2:1.

In Tabelle 1 sind je Gruppe das durchschnittliche Alter und der zugehörige Standardfehler, t- und p-Wert wiedergegeben. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen unveränderter und veränderter Gruppe gegeben. Auch in Bezug auf das Geschlecht lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

### Krankheitsdauer

Die Krankheitsdauer in der Patientengruppe mit unverändertem Gesundheitszustand lag zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt bei 6,90 Jahren. Sie reichte von 1 Jahr bis zu 32 Jahren. Der Median betrug 5 Jahre. In 12 Fällen war die Dokumentation der Krankheitsdauer fehlerhaft bzw. nicht vorhanden.

In der Gruppe mit Patienten veränderten Gesundheitszustandes lag die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich bei 11,5 Jahren, wobei sie von 1 Jahr bis zu 30 Jahren reichte. Der Median nahm den Wert von 10 Jahren an. Die Dokumentation der Krankheitsdauer war in dieser Gruppe ebenfalls in 12 Fällen fehlerhaft bzw. nicht vorhanden.

Wie in Tabelle 1 beschrieben, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen veränderter und unveränderter Gruppe.

### Krankheitsverlauf

In der Gruppe mit den unveränderten Patienten lag in jeweils 1 Fall eine Erstmanifestation und ein transitorischer Verlauf vor. Ein schubförmiger Verlauf konnte bei 37 Patienten, ein sekundär chronisch-progredienter bei 5 Patienten und ein primär chronisch-progredienter bei 7 Patienten beobachtet werden. In 5 Fällen war der Verlauf der MS nicht ausreichend dokumentiert.

In der Gruppe mit den veränderten Patienten zeigte sich in 1 Fall eine Erstmanifestation. Ein schubförmiger Verlauf konnte bei 13 Patienten, ein sekundär chronisch-progredienter bei 18 Patienten und ein primär chronisch-progredienter bei 15 Patienten beobachtet werden. In 6 Fällen war der Verlauf der MS nicht ausreichend dokumentiert. Tabelle 1 zeigt für jede Gruppe die Verteilung der Patienten auf die fünf möglichen Krankheitsverläufe und ihren jeweiligen Prozentanteil an der Stichprobe.

Zwischen den beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied. Erwartungsgemäß war der Anteil chronisch-progredienter MS-Patienten in der veränderten Gruppe deutlich erhöht.

### EDSS

Der Schweregrad der Erkrankung wurde mit dem EDSS-Score abgebildet. Hier zeigte sich in der unveränderten Gruppe durchschnittlich ein Behinderungsgrad von 2,2. Das Minimum nahm dabei den Wert 1 an und der maximale Wert lag bei 6,5. Der Median betrug 3,8. Für die einzelnen Skalen des EDSS ergaben sich unterschiedliche Mittelwerte.

In der veränderten Gruppe konnte im Durchschnitt ein Behinderungsgrad von 4,47 erhoben werden, bei einem Range von 1 bis 8. Der Median lag bei einem Wert von 3,5. Es ließen sich unterschiedliche Mittelwerte für die einzelnen Skalen des EDSS ermitteln.

Diese sowie die der anderen Gruppe mit ihrem jeweiligen Standardfehler sind in Tabelle 1 aufgelistet. Der mittlere EDSS (Baseline) der veränderten Gruppe ist im Vergleich zur unveränderten Gruppe signifikant erhöht:  $t = -6,73$ ;  $p < .001$ .

### CAMBS

In Tabelle 1 sind pro Gruppe sowohl die Mittelwerte und Standardfehler der vier CAMBS-Bereiche als auch deren im t-Test für unabhängige Stichproben berechneten t-Werte und Signifikanzen aufgeführt.

Tabelle 1: Demographische Daten der unveränderten und veränderten Gruppe

	<b>Unveränderte Gruppe</b>	<b>Veränderte Gruppe</b>	<b>Chi- Quadrat</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Alter</b>	38,19 ± 1,26	42,12 ± 2,07		-1,65	.10
<b>Geschlecht gesamt</b>	56	53	0,37		.54
weiblich	39	34			
männlich	17	19			
<b>Krankheitsdauer</b>	6,9 ± 1,04	11,5 ± 1,20		-2,86	.01
<b>Krankheitsverlauf:</b>			22,65		<.001
Erstmanifestation	1 (1,8%)	1 (1,9%)			
Schubförmig	37 (66,1%)	13 (24,5%)			
SPMS	5 (8,9%)	18 (34%)			
PPMS	7 (12,5%)	15 (28,3%)			
Transitional	1 (1,8%)	0 (0%)			
<b>EDSS:</b>				-6,73	<.001
Insgesamt	2,20 ± 0,20	4,47 ± 0,26			<.001
Motorisches FS	1,10 ± 0,18	2,68 ± 0,19			<.001
Zerebelläres FS	0,49 ± 0,13	1,18 ± 0,17			.001
Hirnstammfunktion	0,38 ± 0,09	0,77 ± 0,15			.024
Sensorium	1,04 ± 0,15	2,30 ± 0,21			<.001
Geistige Funktion	0,34 ± 0,12	0,93 ± 0,17			.005
Blasen-, Mastdarmfunktion	0,50 ± 0,11	1,50 ± 0,17			<.001
Sehfunktion	0,70 ± 0,17	1,28 ± 0,30			.080
<b>CAMBS:</b>					
CAMBS-D	1,66 ± 0,08	2,50 ± 0,12		-5,78	<.001
CAMBS-R	1,34 ± 0,08	1,36 ± 0,10		-0,16	.880
CAMBS-P	1,38 ± 0,10	2,08 ± 0,12		-4,66	<.001
CAMBS-H	2,00 ± 0,17	2,99 ± 0,21		-3,61	.001

#### **4.1.2 Demographische Daten der nicht eindeutig klassifizierten Gruppen**

Die Gruppe „Arzt unverändert + Patient verändert“ wird im folgenden Verlauf zur Vereinfachung Gruppe 2 und die Gruppe „Arzt verändert + Patient unverändert“ wird Gruppe 3 genannt. Die dazugehörigen Werte sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

##### Alter und Geschlecht

In Gruppe 2 waren für alle Patienten Angaben zum Alter vorhanden. Das durchschnittliche Lebensalter betrug 38,68. Der jüngste Patient war 21 und der älteste 54 Jahre alt. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug mit 79,2% zu 20,8% annähernd 4:1, wobei bei einer Person die Angabe fehlt.

In Gruppe 3 waren von 7 Patienten Angaben zum Alter dokumentiert. Das durchschnittliche Lebensalter betrug hier 43,57. Der jüngste Patient war 39 und der älteste 51 Jahre alt. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug mit 77,8% zu 22,2% ebenfalls annähernd 4:1.

##### Krankheitsdauer

Die Krankheitsdauer in der Patientengruppe Nummer 2 lag zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt bei 5,61 Jahren. Sie reichte von 1 Jahr bis zu 23 Jahren. Der Median betrug 3 Jahre. In 11 Fällen war die Dokumentation der Krankheitsdauer fehlerhaft bzw. nicht vorhanden.

In der dritten Gruppe lag die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich bei 13,86 Jahren, wobei sie von 1 Jahr bis zu 30 Jahren reichte. Der Median nahm den Wert von 11 Jahren an. Die Dokumentation der Krankheitsdauer war in dieser Gruppe in 2 Fällen fehlerhaft bzw. nicht vorhanden.

##### Krankheitsverlauf

In Gruppe 2 lag in jeweils 4 Fällen eine Erstmanifestation und ein sekundär chronisch-progredienter Verlauf vor. Ein schubförmiger Verlauf konnte bei 10 Patienten und ein primär chronisch-progredienter bei 1 Patienten beobachtet werden. In 6 Fällen war der Verlauf der MS nicht ausreichend dokumentiert.

In der dritten Gruppe zeigte sich in 1 Fall eine Erstmanifestation. Ein sekundär chronisch-progredienter Verlauf konnte bei 5 Patienten und ein primär chronisch-

progredienter bei 1 Patienten beobachtet werden. In 2 Fällen war der Verlauf der MS nicht ausreichend dokumentiert.

Tabelle 2 zeigt für jede Gruppe die Verteilung der Patienten auf die fünf möglichen Krankheitsverläufe und ihren jeweiligen Prozentanteil an der Stichprobe.

### EDSS

Es zeigte sich in der zweiten Gruppe durchschnittlich ein Behinderungsgrad von 3,18. Das Minimum nahm dabei den Wert 1 an und der maximale Wert lag bei 6,5. Der Median betrug 3. Für die einzelnen Skalen des EDSS ergaben sich unterschiedliche Mittelwerte.

In Gruppe 3 konnte im Durchschnitt ein Behinderungsgrad von 5,59 erhoben werden, bei einem Range von 3,5 bis 7. Der Median lag bei einem Wert von 5,75. Es ließen sich unterschiedliche Mittelwerte für die einzelnen Skalen des EDSS ermitteln.

Diese sowie die der anderen Gruppe mit ihrem jeweiligen Standardfehler sind in Tabelle 2 aufgelistet.

### CAMBS

In Tabelle 2 sind pro Gruppe die Mittelwerte und Standardfehler der vier CAMBS-Bereiche aufgeführt.

Tabelle 2: Demographische Daten der nicht eindeutig klassifizierten Gruppen

	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>
<b>Alter</b>	38,68 ± 8,34	43,57 ± 4,16
<b>Geschlecht:</b>	24	9
weiblich	19	7
männlich	5	2
<b>Krankheitsdauer</b>	5,61 ± 7,09	13,86 ± 11,38
<b>Krankheitsverlauf:</b>		
Erstmanifestation	4 (21,1%)	1 (14,3%)
Schubförmig	10 (52,6%)	0 (0%)
SPMS	4 (21,1%)	5 (71,4%)
PPMS	1 (5,3%)	1 (14,3%)
Transitional	0 (0%)	0 (0%)
<b>EDSS:</b>		
Insgesamt	3,18 ± 1,82	5,59 ± 1,19
Motorisches FS	1,31 ± 1,30	2,75 ± 0,71
Zerebelläres FS	0,53 ± 0,85	1,75 ± 0,16
Hirnstammfunktion	0,63 ± 1,02	1,00 ± 0,93
Sensorium	1,63 ± 1,09	2,50 ± 1,07
Geistige Funktion	0,94 ± 1,00	2,63 ± 1,51
Blasen-, Mastdarmfunktion	0,88 ± 1,04	1,69 ± 0,96
Sehfunktion	0,58 ± 1,51	1,00 ± 1,41
<b>CAMBS:</b>		
CAMBS-D	1,97 ± 0,65	2,79 ± 0,99
CAMBS-R	1,24 ± 0,44	1,50 ± 0,84
CAMBS-P	1,47 ± 0,87	2,00 ± 0,89
CAMBS-H	2,33 ± 0,90	4,20 ± 0,84

## 4.2 HAQUAMS-Baselinerwerte

Wie die Tabelle 3 zeigt, liegen die Werte der veränderten über denen der unveränderten Gruppe. Das bedeutet, dass die Patienten mit Veränderung eine schlechtere LQ aufweisen. Die Baselinewerte unterscheiden sich in allen Skalen - außer im Bereich Kommunikation - signifikant. Folglich ist auch ein signifikanter Unterschied im HAQUAMS-Gesamtscore und in der HAQUAMS-Kurzform festzustellen.

	Unveränderte Gruppe	Veränderte Gruppe	t	p
<b>HAQUAMS-Gesamtscore</b>	1,84 ± 0,08	2,48 ± 0,10	-4,971	<.001
<b>Müdigkeit/Denken</b>	1,93 ± 0,13	2,33 ± 0,13	-2,189	.031
<b>Beweglichkeit/ Untere Extremität</b>	1,99 ± 0,15	3,42 ± 0,15	-6,823	<.001
<b>Beweglichkeit/ Obere Extremität</b>	1,45 ± 0,10	2,30 ± 0,15	-4,748	<.001
<b>Kommunikation</b>	1,80 ± 0,09	1,88 ± 0,10	-0,609	.544
<b>Stimmung</b>	1,98 ± 0,09	2,49 ± 0,13	-3,317	.001
<b>HAQUAMS-Kurzform</b>	1,75 ± 0,10	2,56 ± 0,12	-5,111	<.001

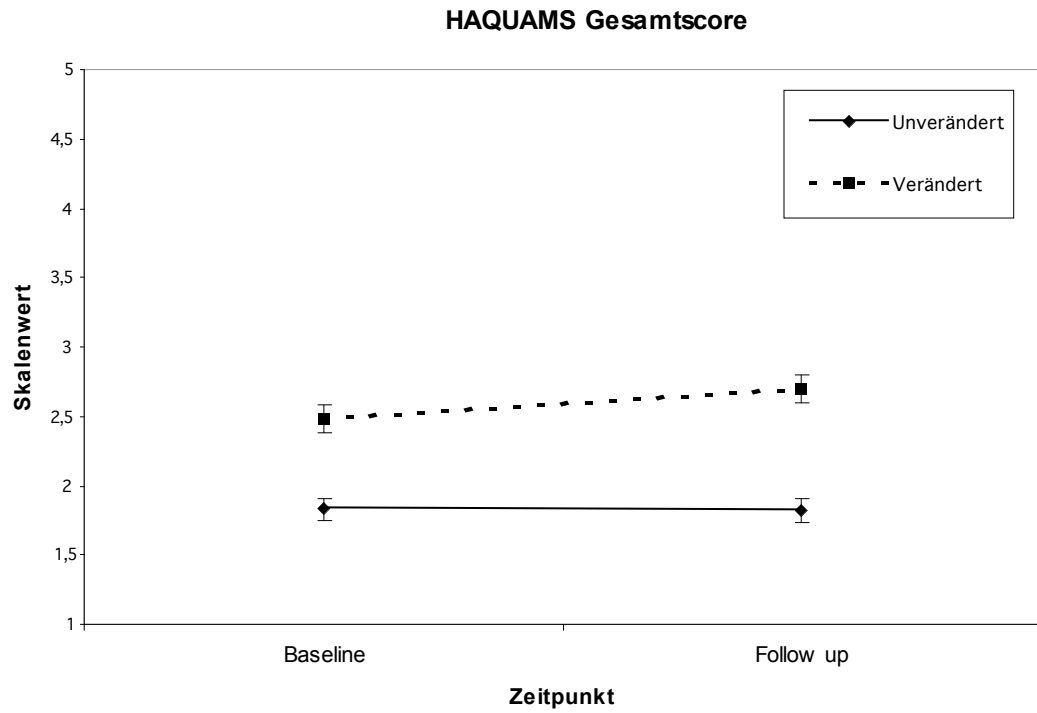
Tab.3: LQ-Baselinerwerte für unveränderte und veränderte Gruppe

## 4.3 Responsivität

### 4.3.1 HAQUAMS-Totalscore

Während in der unveränderten Gruppe die Werte mit 1,84 stabil blieben, zeigte sich in der veränderten Gruppe ein Anstieg von 2,5 auf 2,7.

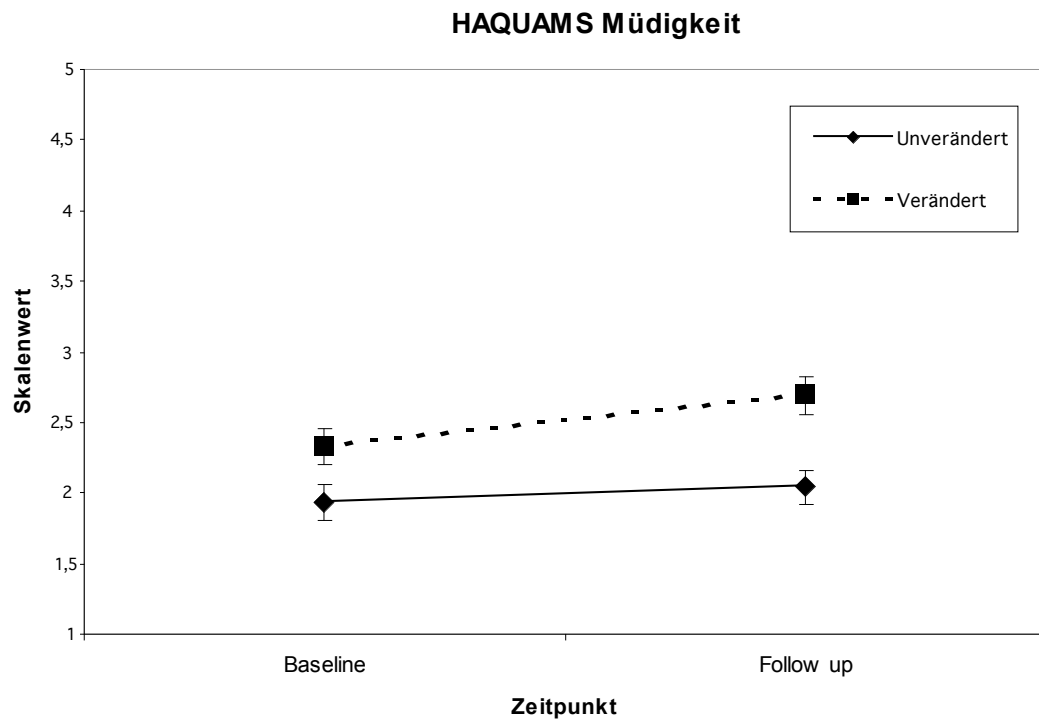




Dies konnte in der Varianzanalyse bestätigt werden. Denn hier zeigte sich ein signifikanter Zeit-, sowie Gruppeneffekt (Zeit:  $F=6,97$ ,  $p=0,01$ ; Gruppe:  $F=40,18$ ,  $p<0,001$ ). Darüber hinaus konnte eine signifikante Zeit x Gruppe - Interaktion ( $F=8,32$ ,  $p=0,01$ ) festgestellt werden.

### 4.3.2 Denken/Müdigkeit

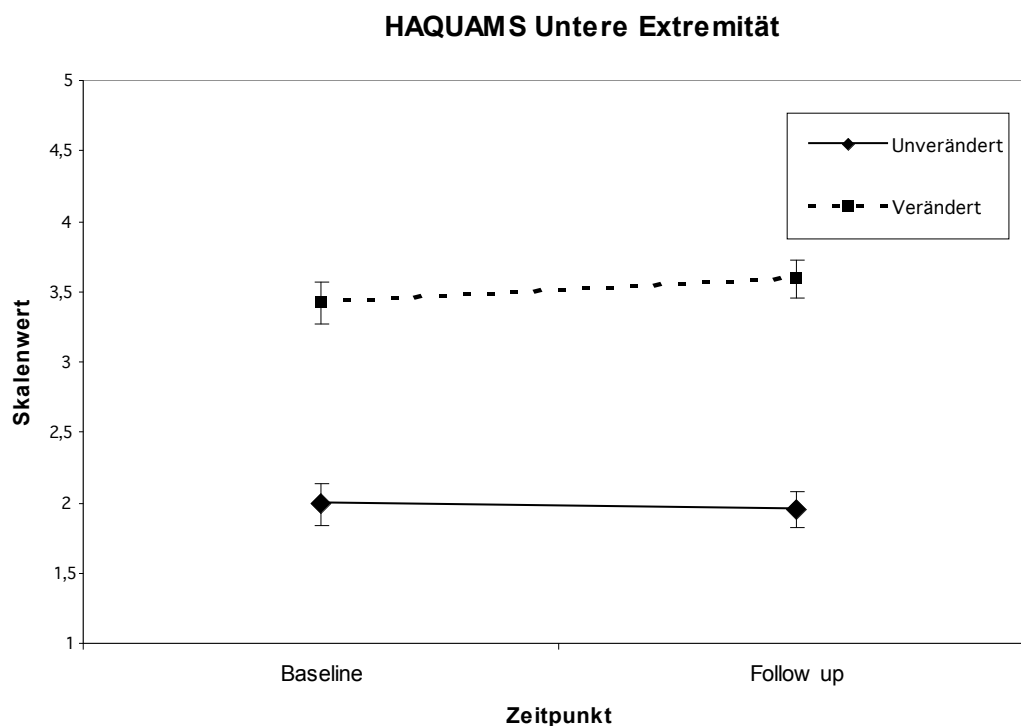
Während in der unveränderten Gruppe die Werte weitgehend stabil blieben (Baseline: 1,93; Follow-up: 2,03), zeigte sich in der veränderten Gruppe ein Anstieg von 2,33 auf 2,69:



In der Varianzanalyse (ANOVA) zeigte sich demzufolge ein signifikanter Zeit-, sowie Gruppeneffekt (Zeit:  $F=14,18$ ;  $p<0,001$ ; Gruppe:  $F=9,17$ ;  $p=0,003$ ). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Zeit x Gruppe - Interaktion ( $F=4,21$ ;  $p=0,043$ ).

### 4.3.3 Beweglichkeit/untere Extremität

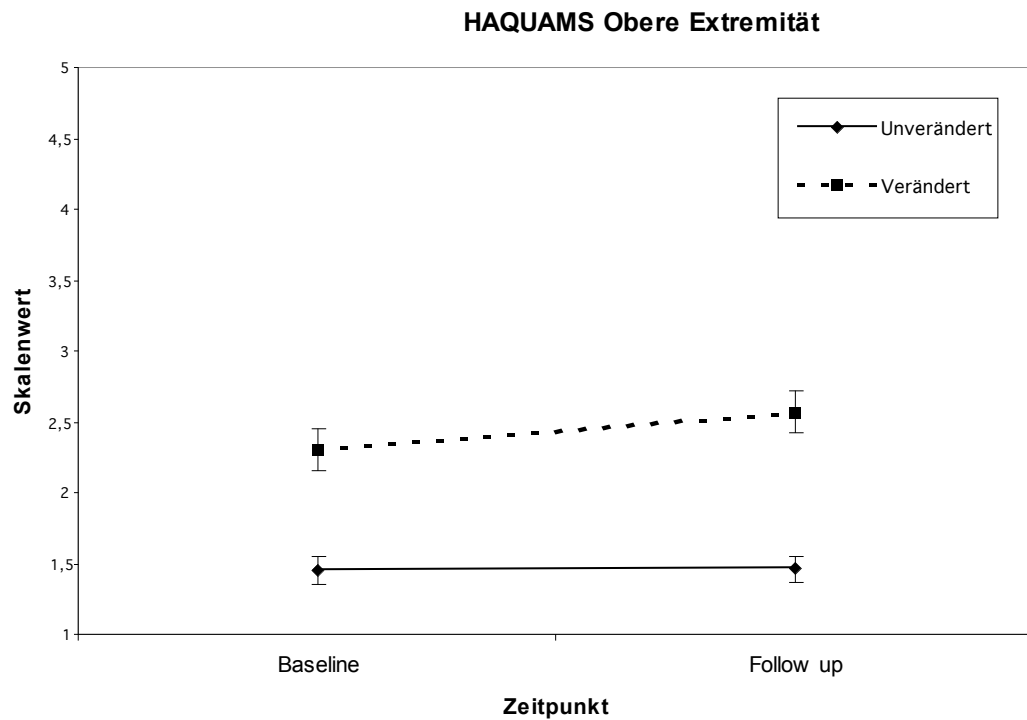
In der unveränderten Gruppe blieben die Werte stabil (Baseline: 1,99; Follow-up: 1,95). In der veränderten Gruppe konnte ein geringfügiger Anstieg der Werte von 3,4 auf 3,6 gezeigt werden.



Mittels Varianzanalyse ließ sich kein signifikanter Zeiteffekt ( $F=1,33$ ;  $p=0,26$ ) feststellen. Der Gruppeneffekt zeigte dagegen eine deutliche Signifikanz ( $F=66,96$ ;  $p<0,001$ ). Die Zeit x Gruppe - Interaktion ist nicht signifikant. Die für sie ermittelten Werte  $F=3,77$  und  $p=0,05$  weisen aber auf einen statistischen Trend hin.

#### 4.3.4 Beweglichkeit/obere Extremität

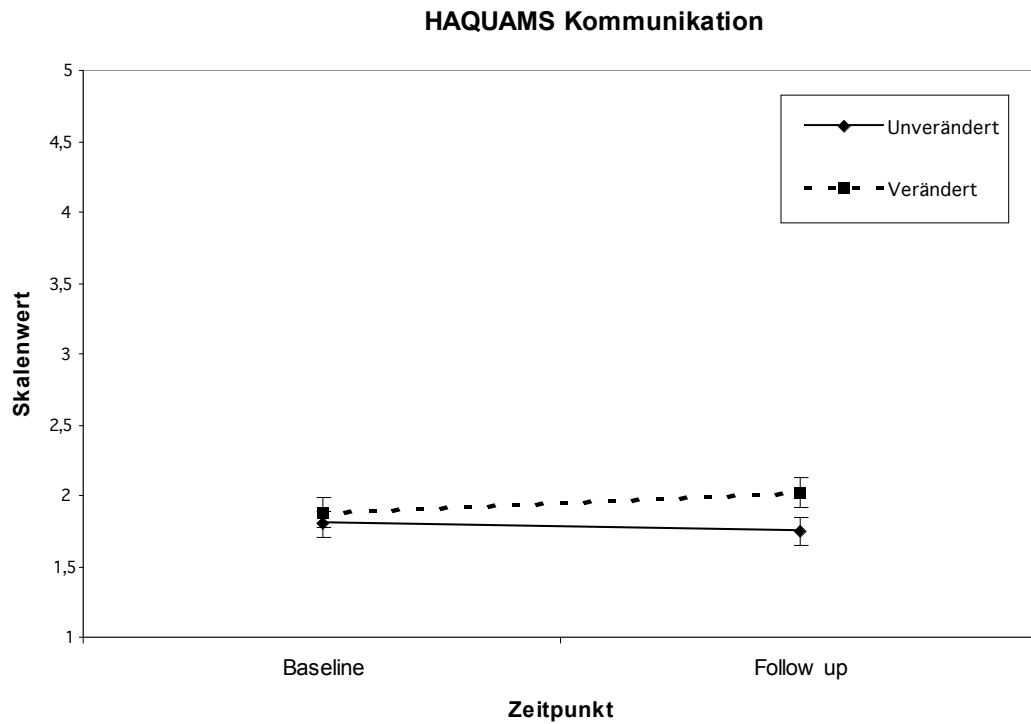
Die Werte in der Gruppe mit den unveränderten Patienten zeigten sich stabil (Baseline: 1,45; Follow-up: 1,46). In der Gruppe mit den veränderten Patienten zeichnete sich ein leichter Anstieg ab (Baseline: 2,3; Follow-up: 2,6).



Statistisch ließ sich dann sowohl ein signifikanter Zeit- und Gruppeneffekt (Zeit:  $F=9,58$ ;  $p=0,003$ ; Gruppe:  $F=33,63$ ;  $p<0,001$ ) als auch eine signifikante Zeit x Gruppe - Interaktion ( $F=8,42$ ;  $p=0,005$ ) feststellen.

### 4.3.5 Kommunikation

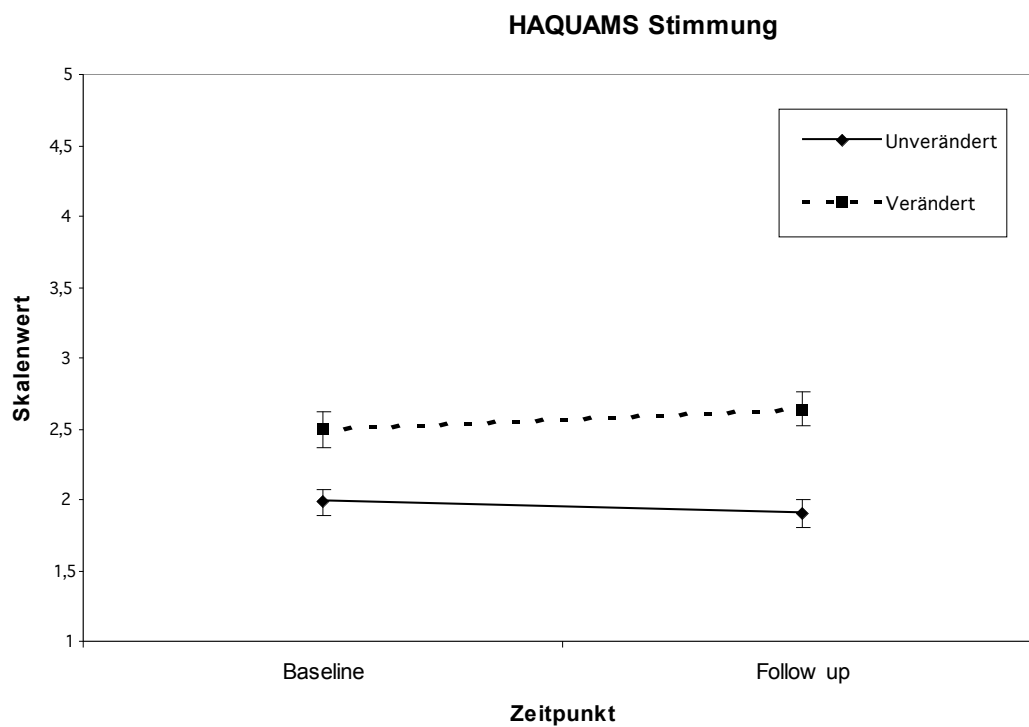
Die Werte in der unveränderten Gruppe blieben mit 1,8 stabil, während sie in der veränderten Gruppe von 1,9 auf 2,0 anstiegen.



Mittels ANOVA konnte im Bereich Kommunikation allerdings weder ein signifikanter Zeit- oder Gruppeneffekt (Zeit:  $F=0,49$ ;  $p=0,484$ ; Gruppe:  $F=1,61$ ;  $p=0,170$ ), noch eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe ( $F=1,85$ ;  $p=0,177$ ) ermittelt werden.

### 4.3.6 Stimmung

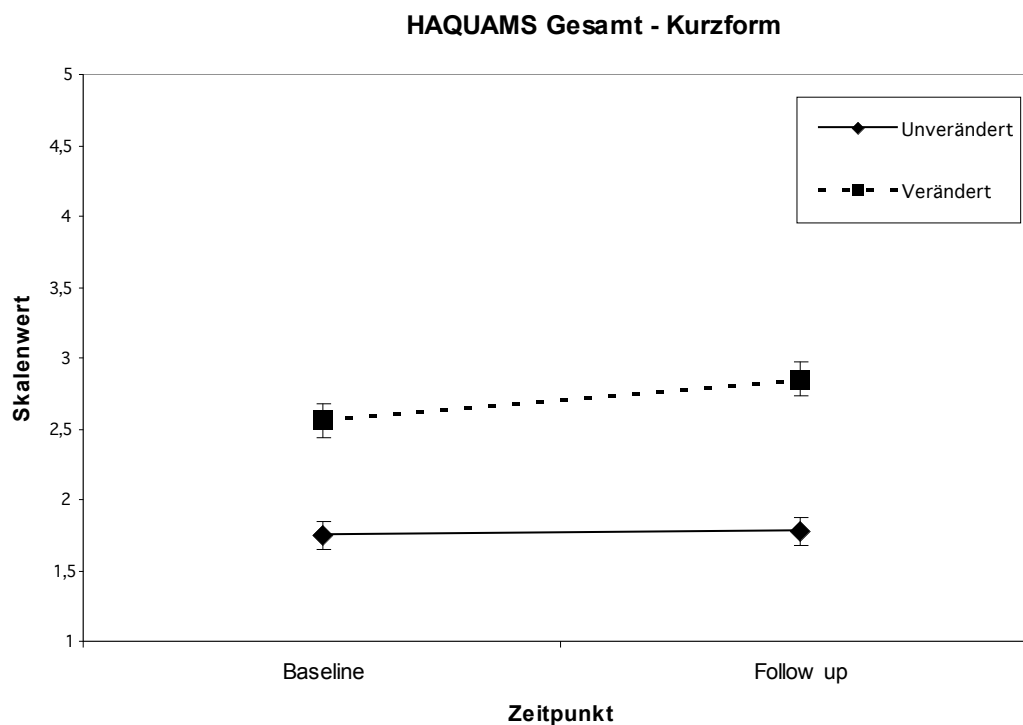
Graphisch zeigte sich in der nicht veränderten Gruppe ein leichter Abfall (Baseline: 2; Follow-up: 1,9) und in der veränderten Gruppe ein geringer Anstieg (Baseline: 2,5; Follow-up: 2,6).



Es ließ sich kein signifikanter Zeiteffekt ( $F=0,37$ ;  $p=0,54$ ) in der Varianzanalyse nachweisen. Der Gruppeneffekt ( $F=19,88$ ;  $p<0,001$ ) stellte sich dagegen als signifikant heraus. Die Gruppe x Zeit - Interaktion ( $F=3,29$ ,  $p=0,07$ ) zeigte lediglich einen statistischen Trend.

### 4.3.7 HAQUAMS-Total-Short-Form

Die Werte in der Gruppe mit unverändertem Gesundheitszustand zeigten sich stabil (Baseline: 1,75; Follow-up: 1,77). In der Gruppe mit verändertem Gesundheitszustand konnte ein Anstieg festgestellt werden (Baseline: 2,56; Follow-up: 2,85).



Mittels ANOVA zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt ( $F=42,01$ ;  $p<0,001$ ), bezüglich des Zeiteffektes zeichnete sich allerdings lediglich ein statistischer Trend ab ( $F=2,82$ ,  $p=0,096$ ). Die Gruppe x Zeit - Interaktion ( $F=4,48$ ,  $p=0,037$ ) ist signifikant.

## 4.4 Effektstärken

Um die Responsivität der einzelnen Skalen untereinander abgrenzen zu können, haben wir die Effektstärken ermittelt.

Mittlere Effektstärken konnten dabei für die Skalen Denken/Müdigkeit (0,57) und Beweglichkeit/obere Extremität (0,5), wie auch für den HAQUAMS-Totalscore (0,55), berechnet werden. Für die Skalen Beweglichkeit/untere Extremität (0,29),

Kommunikation (0,2) und Stimmung (0,25) und den HAQUAMS-Total-Short-Form (0,45) ergaben sich eher kleine Effektstärken.

#### 4.5 Korrelationen

Die Spearman-Korrelationskoeffizienten zeigen Zusammenhänge zwischen Veränderung von Lebensqualitätsdimensionen und Behinderung im EDSS anhand von 53 Patienten, die in den letzten 12 Monaten eine bedeutende klinische Veränderung erfahren haben.

	<b>Untere Extr.</b>	<b>Obere Extr.</b>	<b>Komm.</b>	<b>Stimm.</b>	<b>HAQUAMS- Total-Short- Form</b>	<b>HAQUAMS- Totalscore</b>	<b>EDSS</b>
<b>Denken/Müd.</b>	.27	.36	.20	.19	.50	.61	-.09
<b>Beweglichkeit/ untere Extr.</b>		.36	.11	.26	.50	.58	.23
<b>Beweglichkeit/ obere Extr.</b>			.37	.25	.55	.74	.27
<b>Komm.</b>				.36	.43	.64	.10
<b>Stimm.</b>					.53	.58	.09
<b>HAQUAMS- Total-Short- Form</b>						.75	.18
<b>HAQUAMS- Totalscore</b>							.19

Tab.4: Korrelationen zwischen Veränderung von Lebensqualität und Behinderung im EDSS

Die Veränderung in HAQUAMS und EDSS korreliert nur mäßig miteinander, am höchsten in der Dimension Beweglichkeit/obere Extremität (.27). Zudem stellt Beweglichkeit/obere Extremität den höchsten Wert im HAQUAMS-Totalscore (.74). Diese Dimension scheint demnach den größten Einfluss auf das Ergebnis des HAQUAMS zu haben.

Querschnittlich gesehen, lassen sich dagegen gute Korrelationen zeigen:



	Untere Extr.	Obere Extr.	Komm.	Stimm.	HAQUAMS- Total-Short- Form	HAQUAMS- Totalscore	EDSS
<b>Denken/Müd.</b>	.39	.58	.37	.42	.69	.72	.12
<b>Beweglichkeit/ untere Extr.</b>		.73	.45	.53	.81	.85	.70
<b>Beweglichkeit/ obere Extr.</b>			.36	.47	.83	.85	.60
<b>Komm.</b>				.51	.48	.62	.23
<b>Stimm.</b>					.65	.73	.27
<b>HAQUAMS- Total-Short- Form</b>						.93	.56
<b>HAQUAMS- Totalscore</b>							.57

Tab.5: Korrelationen von EDSS und LQ zur Baseline

	Untere Extr.	Obere Extr.	Komm.	Stimm.	HAQUAMS- Total-Short- Form	HAQUAMS- Totalscore	EDSS
<b>Denken/Müd.</b>	.29	.45	.42	.53	.65	.78	.03
<b>Beweglichkeit/ untere Extr.</b>		.64	.17	.33	.78	.69	.72
<b>Beweglichkeit/ obere Extr.</b>			.20	.39	.74	.74	.50
<b>Komm.</b>				.49	.49	.60	.08
<b>Stimm.</b>					.67	.72	.22
<b>HAQUAMS- Total-Short- Form</b>						.91	.55
<b>HAQUAMS- Totalscore</b>							.41

Tab.6: Korrelation von EDSS und LQ zur Follow-up

---

Wie man sieht, korreliert die EDSS mit den Mobilitätsskalen sehr gut, wohingegen die Korrelation mit den psychosozialen Skalen wie Kommunikation und Stimmung sehr gering ausfällt.

## 5 Diskussion

Die Responsivität des HAQUAMS wurde anhand einer Stichprobe von 143 MS-Patienten geprüft. Dazu erfolgte eine Verlaufsuntersuchung über ein Jahr. Bis auf die soziale Funktion (= Stimmung und Kommunikation) waren alle Unterskalen des HAQUAMS bezüglich natürlich auftretendem und klinisch bedeutungsvollem Fortschritt der Krankheit responsiv. Veränderungen in der Lebensqualität zeigten jedoch eine geringe Korrelation mit zunehmender körperlicher Beeinträchtigung durch die Krankheit MS. Diese Veränderungen gründen nicht nur auf die alleinige zunehmende körperliche Beeinträchtigung im Krankheitsverlauf, sondern vielmehr auf ein Zusammenspiel mit der Ausfüllung der sozialen Rolle und Interaktion mit anderen Menschen sowie in Abhängigkeit von Zielen und Copingstrategien (Güthlin 2004).

Liang (Liang 2000) warf die Problematik auf, dass es bei vielen Messinstrumenten der Lebensqualität zweifelhaft ist, ob sie bei allen Individuen Veränderungen feststellen können. Tatsächlich zeigten in daraufhin durchgeführten Untersuchungen viele dieser Instrumente Decken- und Bodeneffekte, was deren Anwendbarkeit auf eine große Bandbreite an Patienten mit unterschiedlichem Gesundheitszustand in Frage stellt (Liang et al. 2002). So konnten mögliche weitere Verschlechterungen des Gesundheitszustandes bei den Patienten, deren Zustand die unterste Grenze des Testbereiches bildeten bzw. Verbesserungen bei Patienten, die den besten Gesundheitszustand in der Stichprobe boten und somit die Grenze nach oben hin markierten, nicht erfasst werden.

In diesem Zusammenhang ist es natürlich wichtig zu klären, ob der HAQUAMS überhaupt in der Lage ist, alle Veränderungen abzubilden und somit auf alle, in die Stichprobe einbezogenen, Patienten angewandt werden konnte. Dazu lässt sich sagen, dass der von Gold et al. (2001) entwickelte HAQUAMS in einer Validierungsstudie auf Boden- und Deckeneffekte untersucht wurde. Dabei konnte festgestellt werden, dass er in keiner seiner fünf Unterskalen einen dieser Effekte aufweist. Man darf also annehmen, dass der dieser Studie zugrunde liegende Fragebogen in der Lage ist, bei allen 143 untersuchten MS-Patienten wesentliche Veränderung des

Gesundheitszustandes, sei es eine Verbesserung oder eine Verschlechterung, abzubilden.

Diese Annahme stellt die eigentliche Fragestellung dieser Studie dar. Denn wenn nicht davon ausgegangen werden kann, dass der HAQUAMS jede mögliche Veränderung des Gesundheitszustandes darstellen kann, ist es auch nicht sinnvoll zu untersuchen, ob er fähig ist, eine Veränderung in einem klinischen Zustand als bedeutend und klinisch signifikant zu erkennen. Schließlich muss in solch eine Untersuchung jede Veränderung mit einbezogen werden können, was beim Vorhandensein von Boden- und Deckeneffekten nicht möglich wäre.

Hat sich der HAQUAMS in dieser Längsschnittstudie als ein responsives Messinstrument der Lebensqualität bei MS-Patienten erwiesen?

Zur Klärung dieser Frage bediente man sich einer verbreiteten Methode zur Beurteilung bedeutender und klinisch signifikanter Veränderungen: der Übergangsfragen (Liang et al. 2002). Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass der HAQUAMS in der Lage ist, klinisch signifikante Veränderungen bei MS-Patienten über einen längeren Zeitraum aufzudecken. Gesehen wurde dies an einer relativ kleinen Stichprobe mit einem Streumaß von 1 bis lediglich 5. Im HAQUAMS-Totalscore zeigt sich dabei eine relevante Veränderung der Lebensqualität bei der veränderten Gruppe. Diese konnte im mittleren Bereich abgebildet werden. Die Wahrnehmung des Patienten und seines Arztes deckte sich mit den Scorewerten, wobei zu Beginn der Studie festgelegt worden war, dass 0,2 Punkte auf der Likertskala als relevant beurteilt werden. Der HAQUAMS kann somit als responsives Messinstrument der Lebensqualität bei MS angesehen werden.

Der HAQUAMS kann also nicht nur erkennen, ob überhaupt eine Veränderung in einem klinischen Zustand stattfand (Sensitivität), sondern auch, ob diese sich deutlich unterscheidet und für den Patienten (oder Arzt) von Bedeutung ist (Responsivität). Diese klinisch bedeutende und signifikante Veränderung kann dem Individuum z.B. erlauben, essentielle Aufgaben überhaupt, effizienter oder mit geringeren begleitenden Schmerzen oder Schwierigkeiten auszuführen. Damit unterscheidet sich der in dieser Studie untersuchte Fragebogen von der überwiegenden Mehrheit an veröffentlichten Studien, die sich nur an die Sensitivität auf eine Veränderung richten und nicht

zwischen Sensitivität und Responsivität unterscheiden bzw. nicht unterscheiden können (Sharrack et al. 1999). Denn bisher wurde in der Outcome-Forschung bei MS die Responsivität von weit verbreiteten LQ-Instrumenten wie dem SF-36 nicht untersucht. Die Ratingskala EDSS wurde dagegen bereits daraufhin getestet, zeigte jedoch lediglich eine geringe Responsivität (Sharrack et al. 1999).

Weitergehend sollte in dieser Studie herausgefunden werden, welche der fünf Unterskalen des HAQUAMS die responsivste bezüglich des natürlichen Krankheitsfortschrittes ist.

Um die Responsivität der einzelnen Skalen vergleichen zu können, wurden deshalb Effektstärken berechnet. Dabei wurden allerdings nur die Daten derjenigen Personen verwendet, bei denen Veränderungen festgestellt werden konnten (Sharrack et al. 1999). Für die Unterskalen Denken/Müdigkeit, Beweglichkeit/obere Extremität und den Totalscore konnten mittlere Effektstärken berechnet werden. Für die Unterskalen Beweglichkeit/untere Extremität, Stimmung und Kommunikation ergaben sich dagegen kleine Effektstärken, für die Total-Short-Form mittlere.

Die Ergebnisse der Berechnung der Effektstärken zeigen, dass Verschlechterungen in Dimensionen wie Müdigkeit und Beweglichkeit der Arme, welche zwei der häufigsten und belastendsten Symptome bei MS darstellen (Thompson 2001), jene sind, welche den stärksten Einfluss auf das Rating des Patienten sowie des Arztes bezüglich klinisch bedeutender Veränderung ausüben. Es ist wichtig zu beachten, dass Veränderungen in einer einzelnen Domäne der Lebensqualität relativ unabhängig von den anderen Domänen sowie vom EDSS zu sein scheinen.

Darüber hinaus sollte in dieser Studie geklärt werden, ob Lebensqualität eher von Stimmung oder von körperlichen Einschränkungen bestimmt wird.

Dazu wurden Zusammenhänge der Veränderungen von Lebensqualitätsdimensionen und Behinderungsgrad (EDSS) durch Spearman-Rang-Korrelationen überprüft. Übereinstimmend mit früheren Ergebnissen in der HAQUAMS-Validierungsstudie ließ sich daraufhin eine starke Korrelation zwischen EDSS und HAQUAMS-Mobilitätsunterskalen zur Baseline und Follow-up feststellen. Jedoch zeigten Veränderungen im EDSS nur eine schwache Verbindung zu Veränderungen in der

Lebensqualität. Das bedeutet, dass der HAQUAMS und EDSS querschnittlich sehr gut korrelieren, längsschnittlich dagegen weniger.

Darüber hinaus legt diese Studie nahe, dass Messinstrumente der Lebensqualität wichtige Informationen bezüglich klinischer Veränderung, die von Behinderungsratings wie den EDSS nicht abgedeckt werden, beisteuern. Dies deutet auch an, dass eine gründliche und umfassende Beurteilung der Lebensqualität in jeder Art von Ergebnisforschung notwendig sein muss, da wichtige Informationen fehlen, wenn nur ein globaler Index der Lebensqualität benutzt wird. Dies ist besonders relevant für Studien, welche symptomatische Behandlung evaluieren. Diese zielt auf eine bestimmtes Symptomengebiet ab und bewirkt nicht unbedingt signifikante Verbesserung in einer globalen Lebensqualitätsmessung.

Warum verändert sich die soziale Funktionskala nicht bzw. warum reagiert sie weniger als die anderen?

Die Unterskalen Stimmung und Kommunikation zeigen keine signifikante Interaktion zwischen der veränderten und der unveränderten Gruppe. Während die Unterskala Stimmung noch einen Trend erkennen ließ, erwies sich die Unterskala Kommunikation als eindeutig nicht verändert.

Dazu lassen sich verschiedene Überlegungen anstellen. Zum einen handelt es sich, wie schon häufiger erwähnt, bei der Erkrankung MS um eine in der Mehrzahl der Fälle langsam voranschreitende Krankheit. D.h. Behinderungen wie Inkontinenz, Sehstörungen und motorische Beeinträchtigungen setzen langsam ein und verschlechtern sich allmählich. Diese Studie beschäftigte sich mit einem Zeitraum von 1 Jahr bei den an MS erkrankten Patienten. Da die Veränderungen aber eben allmählich und nicht schlagartig auftreten, waren sie wohl zu subtil, um auf soziale Kontakte und Stimmung Einfluss zu nehmen und sich damit signifikant auf die Unterskala Stimmung sowie Kommunikation auszuwirken.

Zum anderen wird Lebensqualität als dynamisches Konstrukt verstanden, welches von der Erfahrung des Patienten in Bezug auf seine Erwartungen beeinflusst wird. Eine Anzahl von Faktoren wie individuelle Veränderung des Lebensstandards, der Gewohnheiten, des Copings und der sozialen Unterstützung kann einen puffernden Effekt bezüglich des Krankheitseinflusses auf die Lebensqualität haben. Es erscheint

plausibel, dass Coping sowie soziale Unterstützung in erster Linie Stimmung und Kommunikation beeinflussen. Folglich können klinisch bedeutende Veränderungen nur bei denjenigen Patienten mit Verschlechterung in Stimmung und Kommunikation einhergehen, welche limitierte Copingfähigkeiten besitzen und zunehmend begrenzte soziale Unterstützung erfahren, was sich jedoch nicht innerhalb eines Jahres bemerkbar machen muss. Andererseits kann aber auch überlegt werden, dass Patienten, die schon einsam und mit ihrer Krankheit allein gelassen sind, d.h. zu Beginn der Studie bereits ein schlechtes bzw. gar kein soziales Umfeld mehr hatten, weniger eine weitere Verschlechterung wahrnehmen dürften. Es ist also anzunehmen, dass diese Patienten solche Veränderungen als weniger gravierend empfinden und ihnen im HAQUAMS folglich eine geringere Bedeutung beimessen.

Zum Schluss soll noch ein Blick auf die Patienten geworfen werden, deren Selbsteinschätzung bezüglich der Veränderung ihres Gesundheitszustandes nicht mit dem Urteil des Arztes übereinstimmte.

So gaben 25 der 149 untersuchten MS-Patienten an, eine Veränderung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zu dem vor einem Jahr erlebt zu haben, obwohl der Arzt keine Verschlechterung bemerken konnte. Andere 9 Patienten schätzten dagegen ihren Gesundheitszustand genauso wie 12 Monate zuvor ein, während dieser vom Arzt als verändert beurteilt wurde. Die Problematik der Operationalisierung und Messung der Lebensqualität tritt also auch hier sehr deutlich zu Tage. Nun ist es interessant zu überlegen, warum sich bei diesen 34 Patienten die Selbsteinschätzung nicht mit dem Urteil des Arztes deckte und worin sich diese beiden Gruppen unterscheiden.

Zwei einfache Beispiele aus dem Alltag der MS-Ambulanz können schon eine erste überlegenswerte Begründung liefern: Familienvater K.H., der von seiner Frau unterstützt und von seinen Kindern trotz allmählich zunehmender körperlicher Beeinträchtigungen durch die MS akzeptiert wird und sich somit in einem intakten sozialen Umfeld befindet, nimmt eine Verschlechterung seines Gesundheitszustandes in geringem Maße wahr. Er ist in das Familienleben eingebunden, möchte seine Rolle als Ehepartner und Vater so gut wie möglich ausfüllen und erhält dafür auch das nötige positive Feedback. Herr H. ist gar nicht gewillt, sich mit möglichen Beeinträchtigungen seines Gesundheitszustandes durch die Krankheit MS auseinander zu setzen bzw.

einzugestehen. Durch seine soziale Eingebundenheit hat er auch wenig Zeit und Wunsch, kleine Veränderungen bzw. Verschlechterungen überhaupt wahrzunehmen und gibt diese bei einer Routinevorstellung in der MS-Ambulanz auch als nicht gegeben an. Der Arzt hingegen beurteilt den Gesundheitszustand des Herrn H. nicht nur nach subjektiven Maßstäben sondern nach den Ergebnissen verschiedener objektiver klinischer Tests. Wenn sich diese Ergebnisse von denen, die vor einem Jahr erhoben wurden, unterscheiden, stuft der Arzt den aktuellen Gesundheitszustand demzufolge als verschlechtert ein. Hier zeigt sich wieder die Problematik der subjektiven Selbsteinschätzung durch den Patienten, die ja dem ganzen Bereich Lebensqualität zugrunde liegt.

Ein anderer Patient, Herr A., ist Junggeselle und lebt alleine in seiner Wohnung. T.A. hat sich nach Diagnosestellung immer mehr aus seinem Freundeskreis zurückgezogen, da er enttäuscht war, dass er nicht mehr Anteilnahme, Rücksicht und Aufmerksamkeit von seinen Freunden erhielt, wie ihm, wie er fand, in seiner neuen Situation zustand. Er leidet sehr unter seiner Krankheit. Frühere Freizeitaktivitäten wie Radfahren und Segeln hat Herr A. aufgegeben. Stattdessen verbringt er nun zunehmend mehr Zeit allein in seiner Wohnung und beobachtet genauestens kleinste Veränderungen seines Gesundheitszustandes. Dieser Patient gibt natürlich bei der Aufforderung, seinen aktuellen Zustand mit dem vor einem Jahr zu vergleichen, eine Verschlechterung an. Diese wahrgenommenen Verschlechterungen sind zum einen subjektiv und zum anderen zu gering, um sich in den klinischen Tests des Arztes zu zeigen. Der Arzt erhält in einem zusätzlichen Gespräch mit Herrn A. zwar ein anderes Bild vermittelt als das, welches die Tests zeigen, da ihm aber der hohe Leidensdruck Herrn A. bekannt ist und er im Vergleich zu dem Gespräch vor einem Jahr anhand seiner Aktennotizen keine nennenswerte Verschlechterung sieht, beurteilt er den Gesundheitszustand von T.A. insgesamt als unverändert.

Deutlich zeigt sich hier also der in der Literatur beschriebene Zusammenhang, dass nicht allein die körperlichen Beschwerden von Bedeutung sind, sondern was diese dem Patienten zu tun erlauben, wie sie ihn im sozialen und beruflichen Leben einschränken und seine Emotionen und psychische Situation beeinflussen (Diener 1984; Visschedijk et al. 2004). Kaplan et al. (1976) führten zur Validierung des « Index of Well-being » Befragungen in amerikanischen Haushalten durch. Es zeigte sich, dass das



Wohlbefinden mit steigender Zahl von chronischen Störungen, körperlichen Symptomen und Problemkomplexen sinkt. Künsebeck et al. (1990) weisen auf Studienergebnisse in der Literatur hin, nach denen eine ängstliche oder depressive Persönlichkeitsstruktur oder Verstimmung bei M. Crohn-Patienten einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität haben kann als die physischen Beschwerden. Es gibt allerdings auch Daten, dass Kranke ein höhere Lebensqualität haben als Gesunde, was auf einen Response Shift zurückzuführen ist (Güthlin 2004).

Ob nun in den beiden Gruppen, bei denen die Selbsteinschätzung nicht mit dem Arzturteil übereinstimmte, die krankheitsbedingten Einschränkungen zu gering waren, die Betroffenen sie sehr gut „bewältigten“ oder Verfälschungen im Sinne der sozialen Erwünschtheit stattgefunden haben, ließ sich mit vorliegender Untersuchung nicht klären. Deutlich wird in jedem Falle: Nicht die objektive Krankheitssituation, sondern das subjektive Krankheitsempfinden des Einzelnen bestimmte letztendlich die Selbsteinschätzung der Lebensqualität. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Hoogervorst et al. (2003).

Natürlich sind auch Fehler bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen mögliche Ursachen für die Diskrepanz zwischen Arzt- und Patientenurteil. Die subjektive Wahrnehmung und Empfindung durch den Patienten und dessen Bewältigungsverhalten scheinen mir hier aber von größerer Bedeutung zu sein.

Der HAQUAMS scheint ein geeignetes Ergebnismaß zu sein, um Änderungen in der Lebensqualität über einen längeren Zeitraum abzubilden, insbesondere in klinischen Untersuchungen. Ob er auch für Interventionsstudien eingesetzt werden kann, stellt eine weiterführende interessante Fragestellung dar und ist in einer eigenen Studie zu prüfen. Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse ermutigen. Allerdings ist anzunehmen, dass bei Interventionsstudien größere Effekte auftreten als in dieser. Es wäre wünschenswert eine dahingehende Studie auf eine größere Stichprobe auszudehnen. Zudem ist zu bedenken, dass eine Untersuchung in diesem Zusammenhang mehr als ein Jahr umfassen sollte. Multiple Sklerose ist eine langsame und schleichende Krankheit, was es sinnvoll erscheinen lässt, den Untersuchungszeitraum auf ca. 5 Jahre auszudehnen.

## 6 Zusammenfassung

Um die Responsivität verschiedener Domänen der Lebensqualität zu beurteilen, die mittels des „Hamburg Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis“ (HAQUAMS) gemessen wurden, wurden im Rahmen dieser Arbeit klinisch bedeutende Veränderungen aus der Patienten-, sowie Arztperspektive über einen längeren Zeitraum untersucht. Dazu wurden Longitudinaldaten aus einer eigens dafür angelegten Datenbank von einer Gruppe von 143 Patienten untersucht, die sich innerhalb eines Jahres zweimal in der Ambulanz vorgestellt hatten. Klinisch relevante Veränderungen wurden mittels „transition questions“, welche sowohl vom Neurologen als auch vom Patienten selbst beantwortet wurden, erfasst. Die Einschätzung von Patient und Arzt stimmten bei 109 Patienten überein. Innerhalb dieser Stichprobe wurden die HAQUAMS-Scores über den Zeitraum von einem Jahr von denjenigen Patienten, bei denen sowohl der Arzt als auch der Patient die Situation, verglichen mit der vor einem Jahr, als schlechter eingestuft hatte (veränderte Gruppe, n=53) mit denen, bei denen Arzt und Patient übereinstimmten, dass keine Veränderung aufgetreten war (unveränderte Gruppe, n=56), verglichen.

Während die HAQUAMS-Scores in der unveränderten Gruppe stabil blieben, konnte in der veränderten Gruppe eine Abnahme der Lebensqualität beobachtet werden. Dies wurde von einer statistisch ermittelten Zeit x Gruppe – Interaktion für den HAQUAMS-Totalscore und die HAQUAMS-Total-Short-Form, sowie für die Unterskalen Denken/Müdigkeit, und Beweglichkeit/obere Extremität untermauert. Bezüglich der Unterskalen Beweglichkeit/untere Extremität und Stimmung konnte ein Trend gesehen werden, während für die Unterskala Kommunikation keine signifikante Interaktion gefunden wurde. Mittlere Effektstärken konnten für die Unterskalen Denken/Müdigkeit, Beweglichkeit/obere Extremität und den Totalscore berechnet werden. Für die Unterskalen Beweglichkeit/untere Extremität, Stimmung und Kommunikation ergaben sich kleine Effektstärken, für die HAQUAMS-Total-Short-Form mittlere. Veränderungen in den verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität reichten von schwachen bis moderaten Interkorrelationen. Übereinstimmend mit früheren Ergebnissen in der HAQUAMS-Validierungsstudie korrelierten EDSS und

HAQUAMS-Mobilitätsunterskalen zur Baseline und Follow-up stark. Jedoch zeigten Veränderungen im EDSS eine schwache Verbindung zu Veränderungen in der Lebensqualität.

Die Daten unterstützen die Annahme, dass der HAQUAMS in der Lage ist, klinisch signifikante Veränderungen bei MS-Patienten über einen längeren Zeitraum aufzudecken. Dieser Fragebogen scheint folglich ein geeignetes Ergebnismaß zu sein, um Änderungen in der LQ über einen längeren Zeitraum zu kontrollieren, insbesondere in klinischen Untersuchungen. Ob er auch für Interventionsstudien eingesetzt werden kann, ist bisher unklar und in einer weiterführenden Studie zu prüfen.

## 7 Literaturverzeichnis

Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L (2001) Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 7(5):340–344

Anderson JP, Kaplan RM, Berry CC, Bush JW, Rumbaut RG (1989) Interday reliability of function assessment for a health status measure. The Quality of Well-Being scale. *Med Care* 27(11):1076-1083

Beck AT, Steer RA (1987) Beck Depression Inventory – Manual. The Psychological Corporation, San Antonio

Ben-Zacharia AB, Lublin FD (2001) Palliative care in patients with multiple sclerosis. *Neurol Clin* 19(4):801–827

Bergner M, Bobbit RA, Carter WB, Gilson BS (1981) The sickness impact profile (SIP): development and final revision of a health status measurement. *Med Care* 19(8):787–805

Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W (2000) Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 123:1174-1183

Brunet DG, Hopman WM, Singer MA, Edgar CM, MacKenzie TA (1996) Measurement of health-related quality of life in multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 23(2):99–103

Bullinger M, Hasford J (1991) Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* 12:91-105

Bullinger M, Kirchberger I (1998) Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe, Göttingen.

Catalaa I, Fulton JC, Zhang X, Udupa JK, Kolson D, Grossman M et al. (1999) MR imaging quantitation of gray matter involvement in multiple sclerosis and its correlation with disability measures and neurocognitive testing. *Am J Neuroradiol* 20(9):1613-1618

Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G et al. (1996) Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 47(1):129–139

- Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences (2<sup>nd</sup> ed). In: Lawrence Erlbaum, Hillsdale, New Jersey
- Compston A (1997) Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(6):553-561
- Confavreux C, Sadder P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G (1996) Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 46(6):1607-1612
- Confavreux C, Vukusic S (2006) Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 129(Pt 3):595-605
- Costelloe L, O'Rourke K, Kearney H, McGuigan C, Gribbin L, Duggan M et al. (2007) The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(8):841-4.
- Cutajar R, Ferriani E, Scandellari C, Sabattini L, Trocino C, Marchello LP et al. (2000) Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 6:186–190
- Dean G, Elian M (1997) Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:565–568
- Diener E (1984) Subjective well-being. *Psychol Bull* 95(3):542-575
- Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD (1986) A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 315:1638-1642
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH (1997) Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 120:393-399
- Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D (1999) Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 5(4):251–259
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R et al. (2008) Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 131(Pt 3):808-817
- Flachenecker P, Rieckmann P (2003) Early intervention in multiple sclerosis: better outcomes for patients and society? *Drugs* 63(15):1525–1533

- Ford HL, Gerry E, Johnson MH, Tennant A (2001) Health status and quality of life of people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 23(12):516–521
- Fortin PR, Stucki G, Katz JN (1995) Measuring relevant changes: an emerging challenge in rheumatologic clinical trials. *Arthritis Rheum* 38:1027-1030
- Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ (1999) Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology* 52(1):50–56
- Freeman JA, Hobart JC, Thompson AJ (2001) Does adding MS-specific items to a generic measure (the SF-36) improve measurement? *Neurology* 57(1):68–74
- Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Mönch A, Gbadamosi J et al. (2001) Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler* 7(2):119-130
- Gold SM, Schulz H, Mönch A, Schulz KH, Heesen C (2003) Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Mult Scler* 9(4):404-410
- Gulick EE (1997) Correlates of quality of life among persons with multiple sclerosis. *Nurs Res* 46(6):305–311
- Güthlin C (2004) Response Shift: alte Probleme der Veränderungsmessung, neu angewendet auf gesundheitsbezogene Lebensqualität. *Z Med Psychol* 13:165–174
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al. (2002) Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, doubleblind, randomised, multicentral trial. *The Lancet* 360:2018-2025
- Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A (2001) The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 124(Pt5):962–973
- Hoogervorst EL, Eikelenboom MJ, Uitdehaag BM, Polman CH (2003) One year changes in disability in multiple sclerosis: neurological examination compared with patient self report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(4):439-442
- Kaplan RM, Bush JW, Berry CC (1976) Health status: types of validity and the index of well-being. *Health Serv Res* 11(4):478-507

- Kesselring J (1997) Klinik. In: Kesselring J (Hrsgbr.) Multiple Sklerose. Kohlhammer, Stuttgart, S 96
- Kobelt G, Lindgren P, Smala A, Rieckmann P, Group GCoMS (2001) Costs and Quality of Life in Multiple Sclerosis. An observational study in Germany. HEPAC 2:60–68
- Kohlmann T, Bullinger M, Kirchberger-Blumstein I (1997) Die deutsche Version des Nottingham Health Profile (NHP). Übersetzungsmethodik und psychometrische Validierung. Sozial- und Präventivmedizin 42:175 – 185
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 46(10):1121-3
- Künsebeck HW, Körber J, Freyberger H (1990) Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Psychother Psychosom 54(2-3):110-116
- Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33(11):1444-1452
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C (2001) Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. Trends Mol Med 7(3):115-121
- Lauer K (1997) Epidemiologie der multiplen Sklerose. In: Henkes H, Kölmel HW (Hrsg) Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Ecomed, Landsberg/Lech, VI-7.1, S 1–86
- Liang MH (2000) Longitudinal construct validity: Establishment of clinical meaning in patient evaluative instruments. Med Care 38(suppl II):84-90
- Liang MH, Lew RA, Stucki G, Fortin PR, Daltroy L (2002) Measuring clinically important changes with patient-oriented questionnaires. Med Care 40 (Suppl 4): II-45-II-51
- Lublin F, Reingold S, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology 46(4):907-911
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (2000) Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 47(6):707-717

- MacLean R (2004) The challenge of managing patients with multiple sclerosis. *Nurs Times* 100:42-44
- Martin R, McFarland HF (1995) Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 32:121-182
- Martino G, Grohovaz F, Brambilla E, Codazzi F, Consiglio A, Clementi E et al. (1998) Proinflammatory cytokines regulate antigenindependent T-cell activation by two separate calcium -signaling pathways in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 43:340-349
- Mc Donald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis. Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 50:121-127
- Merkelbach S, Sittinger H, König J (2002) Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis? *J Nerv Ment Dis* 190(6):388–393
- Meyers AR, Gage H, Hendricks A (2000) Health-related quality of life in neurology. *Arch Neurol* 57:1224-1227
- MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (2001) Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt* 72(2):150-157
- Mumford C, Compston A (1993) Problems with rating scales for multiple sclerosis: a novel approach – the CAMBS score. *J Neurol* 240:209-215
- Nanda U, Andresen EM (1998) Health-related quality of life: A guide for the health professional. *Eval Health Prof* 21(2):179-215
- Nicholl CR, Lincoln NB, Francis VM, Stephan TF (2001) Assessing quality of life in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 23(14):597–603
- Nick S, Pileri P, Tongiani S, Uematsu Y, Kappos L, De Libero G (1995) T cell receptor gamma delta repertoire is skewed in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: molecular and functional analyses of antigen-reactive gamma delta clones. *Eur J Immunol* 25(2) :355-363
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI, Hanestad BR (1999) Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. *Mult Scler* 5(5):317–322



- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI (2001) Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler* 7(4):231–235
- Nortvedt MW, Riise T (2003) The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Mult Scler* 9(1):63-72
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG (2000) Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343(13):938-952.
- Oldridge NB (1996) Outcome measurement: Health-related quality of life. *Assist Technol* 8:82-93
- Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M et al. (2002) The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 249(8):1027–1033
- Paty DW, Li DK, UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43:662-667
- Pfennings L, Cohen L, Ader, H Polman C, Lankhorst G, Smits R et al. (1999a) Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *J Neurol* 246(7):587–591
- Pfennings L, Cohen L, Miller D, Gerbaud L, Vleugels L, Freeman J et al. (1999b) Using the Short Form-36 with multiple sclerosis patients in five countries: a cross-cultural comparison. *Psychol Rep* 85(1):19–31
- Pöhlau D, Aktas O, Epplen C, Hartung HP, Hoffmann V, Przuntek H (1998) Remyelinisierungsförderung als zukünftiges Therapieprinzip der Multiplen Sklerose? *Nervenarzt* 69:841-850
- Pöllmann W, Busch C, Voltz R (2005) Lebensqualität bei Multipler Sklerose: Messinstrumente, Bedeutung, Probleme und Perspektiven. *Der Nervenarzt* 76:154–169
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC et al. (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227-231
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L et al. (2006) The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 13:700– 722

- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41(5):692–696
- Reiber H (2006) Proteine. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber H (Hrsg) *Neurologische Labordiagnostik*. Thieme, Stuttgart, S 45–55
- Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ (2003) Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Mult Scler* 9(4):411–419.
- Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Namerow NS, Sibley WA, Tourtellotte WW (1970) Cooperative study in the evaluation of therapy in Multiple Sclerosis. *Neurology* 20:1-59
- Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, Dorman PJ (1997) Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ* 314(7094):1580-1583
- Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM (1997) Management of multiple sclerosis. *N Eng J Med* 337(22):1604-1611
- Rupprecht R (1993) *Lebensqualität - Theoretische Konzepte und Ansätze zur Operationalisierung*. Inaugural-Dissertation. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
- Schmidt RM, Hoffmann F (2002) Multiple Sklerose. *Epidemiologie, Diagnostik, Therapie*. In: Urban & Fischer Bei Elsevier, München (3. neubearb. u. erw. Aufl.)
- Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E (2003) Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. In: Hogrefe, Göttingen, S 9–24
- Schwartz CE, Vollmer T, Lee H, North American Research Consortium on Multiple Sclerosis Outcomes Study Group (1999) Reliability and validity of two self-report measures of impairment and disability for MS. *Neurology* 52(1):63–70
- Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, Olesen J (1999) A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 52(7):1479–1484
- Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G (1999) The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain* 122 (Pt 1):141-159

- Solari A, Filippini G, Mendozzi L, Ghezzi A, Cifani S, Barbieri E et al. (1999) Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(2):158–162
- Steinman L (2001) Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol* 2: 762-764
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43:655-661
- Thompson AJ (1999) Benign multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 138
- Thompson AJ (2001) Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(Suppl 2):22-27
- Thompson AJ, Hutchinson M, Brazil J, Feighery C, Martin EA (1986) A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis. *Quart J Med* 58:69–80
- Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW (1995) A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 4(3):187–206
- Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, van der Ploeg E, Collette EH, Vleugels L et al. (2004) Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. *Neurology* 63(11):2046-2050
- Voltz R, Bernat JL, Borasio GD, Maddocks I, Oliver D, Portenoy R (eds) (2004) Palliative care in neurology. In: *CNS Series*, Oxford University Press, Oxford
- Wallace CJ, Seland TP, Fong TC (1992) Multiple sclerosis: the impact of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 158(4):849-857
- Ward N, Winters S (2003) Results of a fatigue management programme in multiple sclerosis. *Br J Nurs* 12(18):1075–1080
- Ware JE (1994) A 36-item short form SF-36 health survey manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center, Boston
- Weinshenker BG (1994) Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36:6–11
- Weinshenker BG, Ebers GC (1987) The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 14:255–261
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 112 (Pt 1):133–146

Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1991) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 114:1045-1056

Wekerle H, Hohlfeld R (2003) Molecular mimicry in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 349: 185-186.

Wucherpfennig KW, Strominger JL (1995) Molecular mimicry in T Cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 80(5):695-705

Zipp F, Krammer PH, Weller M (1999) Immune (dys)regulation in multiple sclerosis: role of the CD95-CD95 ligand system. *Immunol Today* 20: 550-554

## 8 Anhang

### 8.1 HAQUAMS

Deutsche Fassung:

#### Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS 3.0)

Name: .....

Datum: .....

1. Im Vergleich zu der Situation **vor 1 Jahr**, wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?

viel besser	besser	gleich	schlechter	viel schlechter
1	2	3	4	5

2. Im Vergleich zu der Situation **vor 4 Wochen**, wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?

viel besser	besser	gleich	schlechter	viel schlechter
1	2	3	4	5

3. Was sind Ihre **Hauptbeschwerden**? (Bitte höchstens 3 nach Wichtigkeit: 1., 2., 3. markieren)

Gehen	.....
Spastik / steife Beine	.....
Koordinationsstörungen	.....
Mißempfindungen	.....
Schmerzen	.....
Blasenkontrolle	.....
Sehstörungen	.....
Müdigkeit	.....
Konzentrationsstörungen	.....
schlechte Stimmung	.....
Alleinsein	.....

*Im Folgenden finden Sie eine Liste mit Beschwerden, die bei MS-Patienten eine Rolle spielen können. Bitte markieren Sie mit einer Einkringelung wie zutreffend jede Aussage (in den letzten 7 Tagen) war.*

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
<b>Mißempfindungen</b>					
4. Ich habe Schmerzen	1	2	3	4	5
5. Mißempfindungen beeinträchtigen mich.	1	2	3	4	5
<b>Müdigkeit / Denken</b>					
6. Ich muß mich tagsüber ausruhen.	1	2	3	4	5
7. Ich habe Schwierigkeiten etwas anzufangen oder zu Ende zu führen weil ich müde bin.	1	2	3	4	5
8. Ich habe Schwierigkeiten, neue Dinge zu lernen.	1	2	3	4	5
9. Ich habe Schwierigkeiten mich zu erinnern.	1	2	3	4	5
<b>Sehen</b>					
10. Ich habe Probleme mit dem Sehen (Fernsehen, Lesen).	1	2	3	4	5
<b>Beweglichkeit / untere Extremität</b>					
11. Ich habe Schwierigkeiten, Sport zu treiben oder schnell zu laufen.	1	2	3	4	5
12. Ich habe Probleme beim Gehen außerhalb der Wohnung.	1	2	3	4	5
13. Ich habe Probleme beim Gehen innerhalb der Wohnung.	1	2	3	4	5
14. Ich habe Schwierigkeiten, sicher zu stehen.	1	2	3	4	5
15. Ich kann gehen:					
<input type="checkbox"/> gar nicht					
<input type="checkbox"/> bis zu 20 m					
<input type="checkbox"/> bis zu 100 m					
<input type="checkbox"/> bis zu 500 m					
<input type="checkbox"/> bis zu 1 km					
<input type="checkbox"/> ..... km					
<b>Beweglichkeit / obere Extremität</b>					
16. Das Schreiben hat sich verschlechtert.	1	2	3	4	5
17. Es fällt mir schwer, die Wohnung zu putzen.	1	2	3	4	5
18. Ich habe Probleme, mir eine Mahlzeit zu machen.	1	2	3	4	5
29. Ich habe Probleme beim An- und Ausziehen.	1	2	3	4	5
20. Alleine zu essen fällt mir schwer.	1	2	3	4	5
<b>Blase / Darm / Sexualität</b>					
21. Ich habe Schwierigkeiten, meine Blase zu kontrollieren.	1	2	3	4	5
22. Ich habe Schwierigkeiten, meinen Stuhlgang zu kontrollieren.	1	2	3	4	5
23. Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.	1	2	3	4	5
<b>Kommunikation</b>					
24. Ich fühle mich von meinen Freunden und meiner	1	2	3	4	5

Familie innerlich entfernt					
25. Ich erhalte Unterstützung von Freunden oder Nachbarn.	1	2	3	4	5
26. Ich erhalte Unterstützung von meiner Familie.	1	2	3	4	5
27. Es ist schwierig, in der Familie von meiner Krankheit zu sprechen.	1	2	3	4	5
28. Meine Krankheit beeinträchtigt den Kontakt zu anderen Menschen (Freunde, Familie).	1	2	3	4	5
29. Ich fühle mich ausgeschlossen.	1	2	3	4	5
<b>Stimmung</b>	<b>gar nicht</b>	<b>ein wenig</b>	<b>mäßig</b>	<b>ziemlich</b>	<b>sehr</b>
30. Ich bin deprimiert über meinen Gesundheitszustand.	1	2	3	4	5
31. Meine Krankheit macht mir Angst.	1	2	3	4	5
32. Ich fühle mich nutzlos.	1	2	3	4	5
33. Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit.	1	2	3	4	5
34. Ich bin mit meiner Lebensqualität zufrieden.	1	2	3	4	5
35. Ich kann mein Leben genießen.	1	2	3	4	5
36. Ich sehe einen Sinn in meinem Leben.	1	2	3	4	5
37. Ich habe Lust, etwas zu tun.	1	2	3	4	5

### Allgemeine Beeinträchtigung

38. Wie massiv beeinflusst insgesamt die MS ihre Fähigkeit ein normales Leben zu führen?

*(Eine Markierung bei 1 würde bedeuten, daß die MS keinen Einfluß auf ihre Stellung im Leben, im Beruf, in der Familie hat. Eine Markierung bei 5 meint, daß die MS Sie völlig unfähig macht, ein normales Leben zu führen und damit völlig abhängig von ihrer Umwelt.)*

<b>wenig</b>					<b>sehr</b>
1	2	3	4	5	

## 8.2 EDSS

### FUNKTIONELLE SYSTEME

#### 1. Motorische Funktionen

Wert:.....

- 0 = normal
- 1 = abnorme Befunde ohne Behinderung
- 2 = minimale Behinderung, Patient klagt über Ermüdbarkeit oder KG 4 in 1-2 Muskelgruppen
- 3 = leichte oder mittelschwere Paraparese oder Hemiparese (KG 3-1), mittelschwere Tetraparese (KG 3) oder Monoplegie
- 5 = Paraplegie (KG 0 oder 1, Hemiplegie oder ausgeprägte Tetraparese (KG 2-1)
- 6 = Tetraplegie

#### Hüpfen auf einem Fuß:

re:.....

li:.....

(0 = normal, 1 = 6-10mal, 2 = 1-5mal, 3 = unmöglich)

#### 2. Zerebelläre Funktionen

Wert:.....

- 0 = normal
- 1 = abnorme Befunde ohne Behinderung
- 2 = leichte Ataxie (keine Funktionsstörung), erkennbarer Tremor
- 3 = mäßige Rumpf- oder Extremitätenataxie (benötigt Stock, Abstützen an Wänden, Funktionsstörung)
- 4 = schwere Extremitätenataxie (geht alleine nur einige Schritte, sitzt nicht ohne Stütze, Funktion konstant erschwert)
- 5 = Unfähigkeit zu koordinierten Bewegungen infolge Ataxie
- X = *Schwäche interferiert mit Test. Reine schwere Gangataxie = Grad 3*

#### 3. Hirnstammfunktionen

Wert:.....

- 0 = normal
- 1 = abnorme Untersuchungsbefunde
- 2 = mäßiger Nystagmus (nicht primär, aber BRN) oder anderweitig leichte Behinderung



- 3 = ausgeprägter Nystagmus, deutliche Paresen von äußeren Augenmuskeln, mäßige Funktionsstörung anderer Hirnnerven
- 4 = deutliche Dysarthrie oder andere ausgeprägte Funktionsstörung
- 5 = Unfähigkeit zu sprechen oder zu schlucken

#### 4. Sensorium

Wert:.....

- 0 = normal
- 1 = Abschwächung von Vibrationssinn oder Zahlen-Erkennen an einer oder 2 Extremitäten
- 2 = leichte Verminderung von Berührungs-, Schmerz- oder Lageempfinden und/oder mäßige Abschwächung des Vibrationssinns an 1 oder 2 Extremitäten; oder Verminderung entweder des Vibrationssinns oder des Zahlenerkennens allein an 3 oder 4 Extremitäten
- 3 = mäßige Verminderung von Berührungs-, Schmerz- oder Lageempfinden sowie/oder Verlust des Vibrationssinns an 1 oder 2 Extremitäten; oder leichte Verminderung von Berührungs- oder Schmerzempfinden sowie/oder mäßige Verminderung in allen propriozeptiven Tests in 3 oder 4 Extremitäten
- 4 = deutliche Verminderung von Berührungs-, Schmerzempfinden und Propriozeption einer oder kombiniert an 1 oder 2 Extremitäten; oder mäßige Verminderung von Berührungs- oder Schmerzempfinden sowie/oder schwere Einschränkung der Propriozeption in mehr als 2 Extremitäten
- 5 = weitgehender Sensibilitätsverlust in 1 oder 2 Extremitäten; oder mäßige Verminderung der Berührungs- oder Schmerzempfindung sowie/oder Verlust der Propriozeption am größten Teil des Körpers
- 6 = weitgehender Sensibilitätsverlust unterhalb des Kopfes

#### 5. Blasen- Mastdarmfunktionen

Wert:..... Korrigiert\*:.....

- 0 = normal
- 1 = leichter Harnverhalt, leichter Harndrang
- 2 = mäßig ausgeprägter Harn- und/oder Stuhlverhalt; mäßig ausgeprägter imperativer Harn- bzw. Stuhl drang; seltene Harninkontinenz
- 3 = häufige Urininkontinenz (intermitt. Selbstkatheterisierung 1-2/die, manuelle Blasen- bzw. Darmentleerung)
- 4 = beinahe konstante Katheterisierung oder intermitt. >2mal/die und konstante Verwendung von Hilfsmitteln zur Stuhlentleerung

\*Konversion nach Kappos: 6=5, 5=4

- 5 = Verlust der Blasenfunktion  
 6 = Verlust von Blasen- und Darmfunktion

### 6. Sehfunktionen (Visus korrigiert)

Wert:..... Korrigiert\*:.....

- 0 = normal \*Konversion nach Kappos: 6=4, 5=3, 4=3, 3=2, 2=2, 1=1
- 1 = Skotom, schlechtes Auge <1,0; besseres >0,67
- 2 = schwächeres Auge mit Skotom und/oder Visus 0,67-0,34
- 3 = schwächeres Auge mit ausgedehntem Skotom oder mäßige Gesichtsfeldeinschränkung, oder mit maximalem Visus 0,33-0,2
- 4 = schwächeres Auge mit deutlicher Gesichtsfeldeinschränkung und/oder maximalem Visus von 0,1-0,2; Grad 3 plus maximaler Visus des besseren Auges 0,3 oder weniger
- 5 = schwächeres Auge mit maximalem Visus unter 0,1. Grad 4 plus maximaler Visus des besseren Auges von 0,3 oder weniger
- 6 = Grad 5 plus maximaler Visus des besseren Auges 0,3 oder weniger

### 7. Geistige Funktionen

Wert:.....

- 0 = normal
- 1 = Stimmungsschwankungen, dem Patienten nicht bewusst
- 2 = leichte organische Wesensveränderung, Patient oder Umfeld bewusst, insbesondere unter Streß deutlich
- 3 = mäßiggradige organische Wesensveränderung
- 4 = ausgeprägte organische Wesensveränderung, in 1-2 von Zeit/Ort/Person nicht orientiert
- 5 = schwere Demenz, komplette Desorientierung

### LEISTUNGSSKALA

- 0,0 = Normale neurologische Untersuchung.
- 1,0 = Keine Behinderung, minimale Abnormitäten in einem funktionellen System (FS) (d.h. Grad 1).
- 1,5 = Keine Behinderung, minimale Abnormitäten in mehr als einem FS (mehr als einmal Grad 1).

- 2,0 = Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1).
- 2,5 = Minimale Behinderung in 2 FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1).
- 3,0 = Mäßiggradige Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere 0 oder 1) oder leichte Behinderung in 3 oder 4 FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder 1), aber voll gehfähig.
- 3,5 = Voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder 2 FS Grad 3; oder 5 FS Grad 2 (andere 0 oder 1).
- 4,0 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 h pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung. (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1)
- 4,5 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung. (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1)
- 5,0 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z.B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1 oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die für Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen)
- 5,5 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität unmöglich zu machen. (FS Äquivalente wie Stufe 5.0)
- 6,0 = Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant, der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (FS Äquivalente: Kombination von mehr als zwei FS Grad 3 plus)
- 6,5 = Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen. (FS Äquivalente wie Stufe 6.0). *Wer signifikant mehr als 100 m mit beidseitiger Unterstützung geht wird dennoch bei 6.0 eingestuft.*
- 7,0 = Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ihn ohne Hilfe. (FS-Äquivalente Kombination von mehr als 2 FS Grad 4 plus, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein)
- 7,5 = Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt evtl. motorisierten Rollstuhl. (FS-Äquivalente wie 7.0)
- 8,0 = Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden. Pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme. (FS-Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen)
- 8,5 = Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich. (FS-Äquivalente wie 8.0)

- 
- 9,0 = Hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren. (FS-Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus)
- 9,5 = Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren. (FS-Äquivalente sind Kombinationen von Grad 4 und schlechter)
- 10 = Tod infolge MS.

### 8.3 CAMBS

**D (Disability):**      **R (Rezidiv):**      **P (Progression):**      **H (Handicap)**

**D1** = völlig unabhängig

**D2** = leichte Symptome

**D3** = Kontinenzhilfe/Lesen unmöglich/1-2 Arme nicht benutzbar/bds. Unterstützung beim Gehen, Schmerz ++, Kognition deutlich schlecht

**D4** = rollstuhlabhängig oder anders massiv beeinträchtigt

**D5** = bettlägerig o.ä.

**R1** = stabil

**R2** = schlechter aber nicht objektivierbar oder in Besserung

**R3** = schlechter und sich weiter verschlechternd

**R4** = sicherer Schub

**R5** = Schub der Aufnahme erfordert, Abhängigkeit vermehrt

**P1** = nur kürzlich akute Veränderungen

**P2** = geringe Verschlechterung im letzten Jahr

**P3** = deutliche Verschlechterung im letzten Jahr

**P4** = massive Verschlechterung

**P5** = maligner Verlauf

**H1** = kein Handikap

bis

**H5** = großes soziales Handikap

## 9 Danksagung

Hiermit möchte ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, recht herzlich danken.

Besonderer Dank gilt PD Dr. med. C. Heesen für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Begleitung bei der Anfertigung der Dissertation. Ebenso danke ich Dr. Dipl. Psych. S. Gold für seine Betreuung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern und B. Flohr für ihr Verständnis und ihre wertvolle Unterstützung und Geduld, v.a. gegen Ende, bedanken.

Ich widme diese Arbeit meiner Tochter Julie. Ohne sie hätte ich diese Arbeit wahrscheinlich nie fertiggestellt.

## 10 Eidesstattliche Versicherung

### **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: K. Solf