

Aus dem Institut für Neuroimmunologie und
Klinische Multiple Skleroseforschung
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Institutsdirektor: Prof. Dr. med. Roland Martin

**Quantitative Verfahren zur Bestimmung des Gehvermögens bei
Patienten mit Multipler Sklerose**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Amelie Alpen
aus Hamburg

Hamburg, 2009

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.10.2009**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Heesen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. H. Schulz

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. H. van den Bussche

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
VERZEICHNIS DER TABELLEN UND GRAPHIKEN	IV
1 EINLEITUNG	1
1.1 Thema und Fragestellung dieser Arbeit	1
1.2 Multiple Sklerose (MS)	3
1.2.1 Epidemiologie	3
1.2.2 Pathologie und Pathogenese.....	4
1.2.3 Symptomatik.....	5
1.2.4 Verlaufsformen	6
1.3 Diagnostik – Liquordiagnostik, Elektrophysiologie und Kernspintomographie	7
1.4 Therapeutische Ansätze	9
1.5 Prognose	9
1.6 Gangstörungen bei Multipler Sklerose	10
1.7 Klinische Testverfahren und Bewertungssysteme.....	11
1.7.1 Gehstreckenmessungen.....	12
1.7.2 Bewertungssysteme	14
2 MATERIAL UND METHODEN	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.1.1 Patienten aus der MS-Sprechstunde.....	19

2.1.2	Patienten der Neurologie des ambulanten Reha-Zentrums Berliner Tor GmbH.....	19
2.2	Studiendesign.....	20
2.3	MS-Datenbank.....	20
2.3.1	EDSS.....	20
2.3.2	HALEMS.....	21
2.3.3	Gehzeit auf acht Meter (T8) und 20 Meter (T20).....	21
2.3.4	6-Minuten-Test	22
2.3.5	Schrittlänge (Stride Length).....	22
2.3.6	Schrittkadenz.....	23
2.4	Statistische Analysen.....	23
3	ERGEBNISSE	24
3.1	Stichprobenumfang.....	24
3.2	Demographische und klinische Daten.....	24
3.2.1	Patienten der MS-Sprechstunde des UKE.....	24
3.2.2	Patienten des Reha-Zentrums Berliner Tor	26
3.3	Repräsentierbarkeit subjektiver Patientenangaben durch objektive Gehstreckenmessungen (T8/ T20/ 6-Minuten-Test).....	26
3.3.1	Gehstreckenmessung auf acht Metern (T8)	27
3.3.2	Gehstreckenmessung auf 20 Metern (T20).....	28
3.3.3	Analyse der Streuung in den Gehzeiten für T8/T 20.....	30
3.3.4	Ein Vergleich der Gehzeiten auf acht Metern und auf 20 Metern	31
3.3.5	Veränderungen in T8/T20 und subjektiver Gehstreckenangabe bei Mehrfachvorstellung.....	31
3.3.6	Gehstreckenmessung im 6-Minuten-Test.....	33

3.4	Schrittlänge und Schrittkadenz zur Beurteilung von Gangstörungen.....	35
3.4.1	Beziehung zwischen Schrittlänge und Gehstreckenmessungen.....	35
3.4.2	Beziehung zwischen Schrittkadenz und Gehstreckenmessungen.....	36
4	DISKUSSION	37
4.1	Sensitivität der Gehstreckenmessungen T8/T20 und 6-Minuten-Test	38
4.2	Veränderungen der Messergebnisse im Krankheitsverlauf.....	47
4.3	Schrittlänge und -kadenz als weitere Diskriminatoren.....	49
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	50
5	ZUSAMMENFASSUNG	52
6	LITERATURVERZEICHNIS	54
7	ANHANG	64
8	DANKSAGUNG.....	67
9	LEBENS LAUF.....	68
10	ERKLÄRUNG.....	69

Verzeichnis der Tabellen und Graphiken

Verzeichnis der Tabellen:

Tabelle 1:	Numerische Darstellung der Verteilung der Angaben zur subjektiven Gehstrecke.....	27
Tabelle 2:	Korrelationen von Gehstreckenmessungen T8/ T20 mit subjektiven Gehstreckenangaben.....	29
Tabelle 3:	Mittelwerte und Standardabweichung von T8 und T20 bezogen auf subjektive Gehstreckenangaben	31
Tabelle 4:	Korrelation zwischen Veränderungen in T8/T20 und Veränderungen in der subjektiven Gehstreckeneinschätzung bei Mehrfachvorstellung in der MS-Sprechstunde.	33
Tabelle 5:	Ergebnisse der Gehstreckenmessungen im 6-Minuten-Test.....	33
Tabelle 6:	Spannbreite der erreichten Gehstrecken im 6-Minuten-Test der Patienten des Reha-Zentrums	34
Tabelle 7:	Korrelationen der Gehstreckenmessungen zu den Parametern Schrittlänge und Schrittkadenz.....	36

Verzeichnis der Abbildungen:

Graphik 1:	Graphische Darstellung der selbsteingeschätzte Gehstrecke der Patienten der MS-Sprechstunde.....	25
Graphik 2:	Graphische Darstellung der Korrelation der Gehzeiten auf acht Metern mit der subjektiven Gehstrecke	28
Graphik 3:	Graphische Darstellung der Korrelation der Gehzeiten auf 20 Metern mit den subjektiven Gehstreckenangaben	29
Graphik 4:	Graphische Darstellung der Korrelation zwischen 6-Minuten-Test und subjektiver Gehstreckenangabe.....	34

1 Einleitung

1.1 Thema und Fragestellung dieser Arbeit

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine schubförmig oder chronisch progredient verlaufende Entmarkungskrankheit des Gehirns und Rückenmarks unbekannter Ätiologie. Je nach Lokalisation der Herde im Zentralnervensystem zeigt sich eine große Breite an klinischen Symptomen. Zur Diagnostik werden der klinische Verlauf, Liquoruntersuchung sowie bildgebende Verfahren mittels MRT herangezogen. Eine kausale Therapie ist bislang nicht möglich und so bieten immunmodulatorische Ansätze die heutigen Säulen der Behandlung von MS-Erkrankten.

Es sind verschiedene objektive Testverfahren zur Erfassung der klinischen Beeinträchtigungen von MS-Erkrankten entwickelt worden. Es ist nicht nur das Ziel den Krankheitsverlauf, sondern ebenso die Effizienz von Therapien darzustellen (Schwid et al., 1997), im Hinblick auf eine möglicherweise daraufhin folgende Standardisierung von Indikationen für eine bestimmte Therapieform. Aufgrund der klinischen Vielfalt dieses Krankheitsbildes ist die quantitative Erfassung neurologischer Beeinträchtigungen mittels objektiver Messverfahren schwierig und bis heute Gegenstand aktueller Forschung (Cohen et al., 2001). Stetige Optimierung streng wissenschaftlich fundierter Bewertungssysteme verbessern die Chance, korrekte Rückschlüsse aus Therapieerfolgen zu ziehen und somit bestmögliche medizinische Behandlungen für MS-Patienten zu erlangen (Hobart et al., 2007).

In sogenannten Scores werden die Testergebnisse quantitativer Messverfahren ausgewertet. Hierzu zählen u.a. der EDSS, MSFC und MSWS-12, auf die im Verlauf dieser Arbeit noch eingegangen wird. Es werden häufig verschiedene neurologische Funktionsbereiche (Cohen et al., 2000) wie Kognition, vegetatives Nervensystem, Sensorik und Motorik getestet und anschließend als Summationswert zusammengefasst. Bezüglich der Einstufung der Motorik gehen bisweilen in Scores Gehstreckenmessungen wie der T8 und T20, sowie subjektive Angaben von Seiten der Patienten bezüglich ihrer Gehfähigkeit ein.

Bisher gibt es diverse Studien, in denen Scores objektiver Testverfahren als Ganzes auf ihre jeweilige Effizienz hin untersucht wurden. Erwähnt seien an dieser Stelle beispielsweise Untersuchungen, welche die Sensitivität des EDSS (Morris et al., 2002; Schwid et al., 1997), des MSFC (Solari et al., 2005) oder des MSWS-12

(Hobart et al., 2003) für klinische Veränderungen bei MS-Patienten hinterfragen oder Studien, in denen Scores untereinander verglichen werden (Cutter et al., 1999).

Jedoch gibt es in der Literatur keine gesonderte systematische Evaluation einzelner Gehstreckenmessungen und Ganganalysen als frühzeitige Indikatoren für Veränderungen im Krankheitsbild von MS-Patienten. Ebenso fällt auf, dass neben der Fokussierung auf Gehzeiten wie dem T8 und T20, Ganganalysen wie Schrittlänge und Schrittkadenz kaum miteinbezogen werden.

So wurde die Frage, welche quantitativen Messverfahren zur Bestimmung des Gehvermögens bei Patienten mit MS besonders geeignet sind bislang nicht hinreichend geklärt.

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Messverfahren dann als besonders geeignet definiert, wenn es hoch signifikante Messergebnisse auf effiziente Weise liefert. Hierzu wird insbesondere untersucht, welcher Test für welchen Patienten sinnvoll ist.

Zusätzliche hilfreiche Diskriminatoren zur Bewertung von Gangstörungen bieten die Parameter Schrittlänge und Schrittkadenz.

Mit der vorliegenden Arbeit soll die Frage, ob die jeweiligen quantitative Verfahren zur Bestimmung des Gehvermögens bei Multipler Sklerose nur für bestimmte Patientengruppen mit höhergradiger Beeinträchtigung des Gehens hilfreiche, sensitive Messmethoden zur Verifizierung der klinischen Beeinträchtigung darstellen, untersucht werden.

- Erfasst der T8 die Gehbeeinträchtigung der Patienten mit einer subjektiven Gehstrecke unter 100 Metern sensitiver als der T20?
- Wird die Gehbeeinträchtigung der Patienten mit einer subjektiven Gehstrecke von 100 – 500 Metern auch mit dem T8 noch sensitiv erfasst?
- Ist bei Gehstreckenangaben über 500 Metern die Korrelation subjektive Gehstrecke mit dem 6-Minuten-Test kleiner oder größer als die Korrelation subjektive Gehstrecke mit T8/T20?
- Können die Parameter Schrittlänge und Schrittkadenz zusätzliche hilfreiche Diskriminatoren zur Bewertung von Gangstörungen sein?

1.2 Multiple Sklerose (MS)

1.2.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose ist ein komplexes Krankheitsgeschehen, für dessen Entstehen zahlreiche, miteinander verwobene Faktoren in ihrer Kombination verantwortlich sind.

Die Erkrankung bietet eine ganz klare Geschlechterverteilung mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts im Verhältnis 1,9-3,1 (w) : 1 (m). Es ist durchaus denkbar, dass hormonelle Komponenten eine Rolle spielen. Die meisten Patienten sind bei Erstmanifestation der Erkrankung zwischen zwanzig und vierzig Jahre alt.

Betrachtet man das geographische Verteilungsmuster, so zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle mit zunehmender Prävalenz nördlich des Äquators (Lauer, 1994). Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) hat ein flächendeckendes MS-Register erstellt, demzufolge derzeit 120.000 bis 140.000 Patienten in Deutschland an der Multiplen Sklerose leiden (Flachenecker et al., 2005).

Umwelteinflüsse wie geographische Wechsel (Migrationsstudien) und virale Infekte spielen als prädisponierende Faktoren bei der Krankheitsentwicklung augenscheinlich eine Rolle (Buljevac et al., 2002).

Studien ergaben keinen langfristig negativen Effekt einer Schwangerschaft auf die Krankheitsentwicklung von MS-Patientinnen (Damek/Shuster, 1997). Aus bisherigen Analysen konnte auch dem Stress oder einem Trauma kein Einfluss auf das Entstehen respektive der Verschlechterung der MS-Erkrankung nachgesagt werden (Goddin et al., 1999).

Neben den Umwelteinflüssen fließen auch noch genetische Faktoren in die Wahrscheinlichkeit, an MS zu erkranken, mit ein. Das Risiko für Angehörige MS-Erkrankter, selbst an Multipler Sklerose zu erkranken ist etwa zwanzig bis vierzig mal höher im Vergleich zu Populationen ohne positive Familienanamnese (Sadovnick/Ebers, 1995; Sadovnick et al., 1996).

1.2.2 Pathologie und Pathogenese

Pathologie

Bei der MS handelt es sich um eine Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems mit Verlust von Myelinscheiden, aber auch mit axonalen Läsionen bis hin zum Untergang von Axonen nach längerer Krankheitsdauer (Trapp et al., 1998) im Bereich von Gehirn und Rückenmark. Diese charakteristischerweise periventriculär gelegenen Entmarkungsherde werden im Laufe der Zeit zu sklerotischen Plaques.

Histopathologisch imponieren die Demyelinisierungsherde als vornehmlich perivaskulär anzutreffende Rundzellinfiltrate bestehend aus aktivierten Makrophagen und Mikroglia, sowie insbesondere T-Lymphozyten und vereinzelt auch B-Lymphozyten. Daneben findet man auch ältere, sich in Remyelinisierung befindende Herde mit Proliferation von Astrozytenfortsätzen und Läsionen mit Axonverlust. Es gibt verschiedene histopathologische Einteilungen der Läsionen, so in etwa die nach Brück et al. (1995) in frühaktive (das Myelin ist noch erhalten), späte aktive (fortschreitender Myelinabbau) und inaktive demyelinisierende Läsionen.

Pathogenese

Bei bislang noch ungeklärtem Pathomechanismus scheint ein Zusammenhang zwischen dem HLA-DR2 Allel und der MS-Erkrankung zu bestehen, denn HLA-DR2-positive Menschen weisen im Vergleich zu Personen ohne HLA-DR2 Allel eine vierfach höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit auf. Mikrobiologische Untersuchungen ergaben, dass Lymphozyten HLA-DR2-positiver Patienten zu einer stärkeren Produktion von TNF-alpha (Tumor-Nekrose-Faktor alpha) neigen. Hierbei handelt es sich um ein ins Immunsystem eingreifendes Enzym (Zipp et al., 1995) mit der Eigenschaft, Myelinscheiden abzubauen.

Die Theorien über die Immunpathogenese der MS basieren im wesentlichen auf Tiermodellen der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE). Es wird angenommen, dass im Rahmen viraler Infekte (Felgenhauer et al., 1985) eine Veränderung proinflammatorischer Zytokine stattfindet, mit der Folge einer unspezifischen Aktivierung von autoreaktiven T-Lymphozyten (Neumann et al., 2002), die nun in der Lage sind, mit Hilfe von Adhäsionsmolekülen die Blut-Hirn-Schranke

(BHS) zu durchwandern. Im ZNS lösen sie eine Entzündungsreaktion in den myelinhaltigen Strukturen aus (Krzovska, 2006).

Potentielle Autoantigene bei MS sind z.B. das basische Myelinprotein (MBP), Proteolipidprotein (PLP), Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), S-100 Protein, Zyklonukleotidphosphodiesterase (CNPase) u.w.a.

Später hinzutretende Axonschäden entstehen vermutlich infolge unmittelbarer zytotoxischer Wirkung (Neumann et al., 2002) und womöglich auch durch eine überschießende Stickoxydulfreisetzung mit daraus resultierender Funktionsstörung bis hin zu Funktionsverlust von Mitochondrien in Nervenzellen (Smith et al., 2001).

1.2.3 Symptomatik

Die MS bietet ein facettenreiches klinisches Krankheitsbild, das eng gekoppelt ist an die von Läsionen betroffenen Areale im ZNS. Prinzipiell können alle neurologischen Systeme des ZNS von der Erkrankung erfasst werden.

Typische Symptome sind zentrale Paresen, Sensibilitätsstörungen (Parästhesien), Sehstörungen durch eine Neuritis nervi optici, zerebelläre Symptome und Augenmilitätsstörungen, wobei die Sehstörungen, die Paresen, die Ataxie und die Parästhesien im Vordergrund stehen (Rodriguez et al., 1994). Neben der Gehbeeinträchtigung geben 60-90% der Patienten die sog. Fatigue, ein Ermüdungs- und Erschöpfungssyndrom, als die sie am meisten belastende Begleiterscheinung an (Fisk et al., 1994; Krupp et al., 1988).

Im Laufe der Erkrankung treten bei einer Vielzahl der Patienten (60%) auch urologische Beeinträchtigungen wie Harninkontinenz hinzu und bei knapp der Hälfte der MS-Erkrankten kommt es im neuropsychologischen System zu Veränderungen, insbesondere kognitive Symptome wie Konzentrationsmangel, Auffassungsvermögen und Schwierigkeiten in der Informationsverwertung fallen auf (Gold/Rieckmann, 2004). Zu erwähnen sind auch die unspezifischen Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit (Morris et al., 2002).

Es gibt verschiedene Symptomkombinationen, die eher literarische Bedeutung haben, die zur Vollständigkeit hier jedoch erwähnt werden sollen.

Im Anfangsstadium findet man häufig die sog. „Marburg-Trias“ mit Paraspastik, einer temporalen Papillenabblassung und erloschenen Bauchhautreflexen (Kesselring

et al., 2005). Seltener tritt die „Charcot-Trias“ mit Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache auf.

Beschrieben wird auch das „Uhthoff-Phänomen“, bei dem es durch schlechtere Reizleitungsbedingungen infolge Anstieg der Körpertemperatur zu einer Verschlechterung der Symptome kommt (Gold/Rieckmann, 2004)

Bei der MS lassen sich verschiedene, an der Klinik orientierte Verlaufsformen gegeneinander abgrenzen. Grundlegend wird zunächst zwischen einem schubförmigen und einem (primär) chronisch-progredienten Verlauf differenziert (Krzovska, 2006).

Es gibt auch fließende Übergänge zwischen der schubförmigen und der chronisch-progredienten Verlaufsform, die als transitorische MS (Gayou et al., 1997) beschrieben werden. Es handelt sich hierbei um einen sekundär progredienten Verlauf, der sich nicht selten nach langjährigem (ca. 10 Jahre) Krankheitsgeschehen bei ca. 30-50% der Patienten einstellt.

Die Verlaufsformen werden im Folgenden gemäß der Einteilung nach Lublin und Reingold (1996) gesondert vorgestellt.

1.2.4 Verlaufsformen

Nachfolgend wird die Einstufung der Verlaufsform gemäß Lublin und Reingold (1996) dargestellt, die sich nach dem klinischen Erscheinungsbild richtet. Es wird unterschieden zwischen:

- Erstmanifestation: Der/die Patient/-in schildert erstmalig aufgetretene Symptome, die für eine Multiple Sklerose typisch sind.
- Schubförmig: Im deutlich überwiegenden Teil der Patientenfälle manifestiert sich die MS erstmalig als schubförmige Verlaufsform (Flachenecker et al., 2005). Bei dieser Verlaufsform kommt es nach dem Auftreten von Symptomen zu einer Rückbildung dergleichen. Dieses kann entweder vollständig geschehen, in diesem Fall spricht man von einem schubförmig remittierenden Verlauf, oder es bleiben Anteile der Symptomatik zurück, was als schubförmig progredient be-

zeichnet wird. Das Intervall zwischen den einzelnen Schüben variiert erheblich und kann Wochen bis Jahre betragen.

- Sekundär chronisch progredient: Diese Verlaufsform macht ca. 30% der Verlaufsformen aus. Häufig wird bei Patienten/-innen mit langer Krankheitsgeschichte (ca. 10 Jahre) ein Wechsel der schubförmigen Verlaufsform hin zu einer sekundär chronisch progredienten Verlaufsform beobachtet. Es kommt zu einer progredienten Manifestation, die zusätzlich von weiteren Schüben begleitet sein kann.
- Primär chronisch progredient: Sie ist die seltenste Verlaufsform (10%) und eher bei Krankheitsbeginn in höherem Alter zu beobachten. Diese Manifestationsart verläuft nach einem der ersten Schübe progredient. Sie kann von Schüben überlagert sein, wobei mit jedem Schub bestehende Symptome verstärkt werden, oder es zur Ausbildung zusätzlicher, neuer Symptome kommt.
- Transitional: Diese Verlaufsform beschreibt den Übergang zwischen schubförmigem und progredientem Verlauf.

1.3 Diagnostik – Liquordiagnostik, Elektrophysiologie und Kernspintomographie

Die heutige Diagnostik setzt sich aus der klinischen Untersuchung und der Zusatzdiagnostik zusammen. Zu der Zusatzdiagnostik gehören sogenannte paraklinische Ergebnisse, bestehend aus der Liquordiagnostik, elektrophysiologischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren.

Liquordiagnostik

Die Liquordiagnostik trägt wesentlich zur Diagnosestellung der MS bei und bietet eine sehr sensitive Methode zum Nachweis eines chronisch entzündlichen Prozesses im zentralen Nervensystem. Kennzeichnend ist die autochthone IgG-Bildung, sogenannte oligoklonale Banden (OKB), die sich aber nicht im Serum nachweisen lassen. Allerdings ist das Vorhandensein autochtoner IgG's nicht spezifisch für MS. Diese Antikörper kommen ebenso bei Neuroborreliose sowie Neurosarkoidose vor (Gold/Rieckmann, 2004).

Als weitere Anhaltspunkte, die für die Diagnose MS sprechen, zählen in der Liquordiagnostik das Auftreten einer lymphozytären Pleozytose (Ausdruck einer leichten Störung der Blut-Hirn-Schranke), die MRZ-Reaktion (positiver Nachweis von Immunglobulinen gegen Masern, Röteln und Varizella-Zoster-Viren (Felgenhauer et al., 1985) und nachzuweisende Myelinproteine (Whitaker et al., 1994), siehe hierzu auch Tabelle 4 im Anhang.

Elektrophysiologie

Eine weitere Säule in der MS-Diagnostik ist das Gebiet der Elektrophysiologie. Hier werden afferent evozierte Potentiale herangezogen, um Läsionen des Nervensystems darzustellen, die sich klinisch nicht äußern. Aber auch symptomatische Störungen in neuronalen Systemen können auf diese Weise objektiviert werden (Gold/Rieckmann, 2004).

Verwendung finden insbesondere die visuell evozierten Potentiale (VEP, Halliday et al., 1972), die motorisch evozierten Potentiale (MEP), die somatosensibel evozierten Potentiale (SSEP) und die akustisch evozierten Potentiale (AEP, Chiappa, 1997).

Kernspintomographie

Von den möglichen diagnostischen Hilfsmitteln stellt die Kernspintomographie bei Verdacht auf Multiple Sklerose die Methode der Wahl dar und weist eine Sensitivität von über 90% auf. Im MRT sind sowohl frische als auch alte Entmarkungsherde abbildbar. Allerdings ist auch die Kernspintomographie nicht spezifisch bei MS. So wurden Zusatzkriterien nach Fazekas eingeführt (Fazekas et al., 1988; vgl. dazu auch Offenbacher et al., 1993), um eine gewisse Spezifität des MRT für die MS zu schaffen (siehe hierzu auch Tabelle 5 im Anhang).

Einteilungssysteme zur Diagnosestellung

Es sind drei verschiedene Einteilungssysteme zur Diagnosestellung der MS entwickelt worden, die jeweils klinische Befunde und objektive Messungen kombinieren.

Bei den Schumacher-Kriterien (Schumacher et al., 1965) ist entscheidend, dass „objektive Störungen“ in verschiedenen Bereichen des ZNS bei neurologischen Un-

tersuchungen aufzuweisen sind, wobei diese schubförmig oder (schleichend) chronisch-Progredient aufgetreten sein können (siehe hierzu auch Tabelle 1 im Anhang).

Nach den Poser-Kriterien (Poser et al., 1983) wird die Diagnose laborgestützt gestellt. Es fließen sog. „paraklinische“ Befunde wie Kernspintomographie, Elektrophysiologie und Liquoruntersuchung mit ein (siehe hierzu auch Tabelle 2 im Anhang).

Die McDonald-Kriterien (McDonald et al., 2001) räumen der Kernspintomographie eine so breite Bedeutung ein, dass anstelle des zweiten Schubes auch das Auftreten eines neuen Entzündungsherdens nach einem dreimonatigen Intervall als ausreichend für die Diagnosestellung gilt. Als Kriterien liegen hier Schübe, objektivierbare Läsionen und paraklinische Befunde (MRT, Liquor, VEP, s.o.) zugrunde (siehe hierzu auch Tabelle 3 im Anhang).

1.4 Therapeutische Ansätze

Entsprechend der noch nicht verstandenen Ätiologie und Pathogenese der MS-Erkrankung gibt es derzeit noch keine kausale Therapie der Multiplen Sklerose.

Die aktuellen therapeutischen Säulen bestehen aus:

- Verkürzung der Schubdauer mittels Einsatz von Kortikosteroiden (Methylprednisolon) in hoch dosierter Form (Hauser et al., 1983).
- Immunmodulierender Therapien (Zytokin Interferon Beta 1 β , Cyclophosphamid, Mitoxantron und Methotrexat) zur bestmöglichen Minimierung der Krankheitsprogression (Jacobs et al., 1998).
- Physiotherapeutisch – rehabilitative Therapie mit psychotherapeutischer Begleitung.

1.5 Prognose

Bei der nachfolgenden Einschätzung der Prognose wird von einem natürlichen Verlauf der unbehandelten Erkrankung ausgegangen. Danach erscheint die Schubrate in den ersten Jahren am höchsten zu sein, um dann in den Folgejahren um bis zu 80% abzunehmen. Es besteht die Tendenz, dass rasch auftretende Schübe sich schneller zurückbilden. Im Durchschnitt bildet sich ein Großteil der Symptome eines Schubes in den ersten vier Wochen zurück. Bleiben Symptome nach Ablauf von drei

Monaten zurück, so besteht fortan eine sehr geringe Rückbildungstendenz. Nach sechs Monaten bleibt in 95% der Fälle ein permanentes Defizit. Vor allem für frühe Erkrankungsphasen wurde in Studien belegt (Lublin et al., 2003), dass bleibende Defizite nach Schüben ganz entscheidend für die weitere Progression verantwortlich sind.

1.6 Gangstörungen bei Multipler Sklerose

Mehrere Faktoren beeinflussen das Gangbild der MS-Patienten. In etwa 85% der von der MS betroffenen Patienten geben neben der Fatigue (60 – 90%) (Fisk et al., 1994; Krupp et al., 1988) die Gangstörung als die sie am stärksten beeinträchtigende Symptomatik an (Pearson et al., 2004; Scheinberg et al., 1980). Im Vordergrund stehen Paresen, Spastik, Stand- und Gangataxie als ein Zeichen der cerebellären Schädigung, und Koordinationsstörungen (Compston/Coles, 2002; Keegan/Noseworthy, 2002).

Es kommt gehäuft zu zentralen Paresen der Extremitätenmuskulatur. Überwiegend sind Paraparesen der Beine anzutreffen, Hemiparesen oder Paresen einzelner Extremitäten sind seltener. Patienten berichten oftmals von einem Müdigkeits- und Schweregefühl ihrer Beine. Nach Anstrengungen und bei ausgeprägt hohen Umgebungstemperaturen (Kaufman et al., 2000) nimmt das Schwächegefühl zu.

Die zerebelläre Beteiligung äussert sich in Koordinationsstörungen mit motorischen Ausfällen. Oft bilden die Patienten einen Intentionstremor aus und Rumpfataxien ziehen Gleichgewichtsstörungen nach sich (Kappos, 1999).

Die Kombination aus Spastik und Ataxie wird als sogenannter spastisch-ataktischer Gang bezeichnet und ist eine der am häufigsten anzutreffenden Gangstörung bei der MS. Von der Spastik sind die Beine stärker und häufiger betroffen als die Arme. Das Gangbild zeigt anfänglich oft eine Spitzfußstellung mit Inversion. Zur Gangstörung kommt es zum großen Teil durch eine eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke sowie durch die gleichzeitige Innervation von Agonisten und Antagonisten. Im weiteren Krankheitsverlauf kann sich eine Paraplegie mit Beugespastizität entwickeln. Einschließende Streckspasmen werden auch beobachtet (Kesselring et al., 2005). MS-Patienten mit fortgeschrittener Gehbeeinträchtigung zeigen als Folge von Spastik, Koordinationsstörungen, Muskelschwäche und Gleichgewichtsstörungen typischerweise einen langsamen und unsicheren Gang mit kleinen Schritten und

langsamer Schrittabfolge (Morris et al., 2002). Um Defizite in der Balance auszugleichen, findet man bei MS-Patienten häufig verlängerte Phasen gleichzeitigen Bodenkontaktes beider Füße (double limb support; vgl. hierzu Benedetti et al., 1999).

1.7 Klinische Testverfahren und Bewertungssysteme

Eine dem tatsächlichen Neurostatus eines MS-Patienten gerecht werdende quantitative Einschätzung neurologischer Defizite ist nur schwer möglich, denn das Krankheitsbild Multiple Sklerose bietet eine erhebliche klinische Variationsbreite nicht nur zwischen den Patienten, sondern auch innerhalb der individuellen Krankheitsverläufe der Patienten. In den meisten Fällen ist nicht klar, welche konkreten Variablen mit den Messsystemen tatsächlich erfasst werden (Hobart et al., 2007).

Eine adäquate Bestandsaufnahme der Beschwerden und Beeinträchtigungen dieser Patienten ist jedoch essentiell für die Entscheidung und Planung von erforderlichen therapeutischen Maßnahmen, sowie für die Beurteilung des Erfolges einer Therapie und gegebenenfalls einer Optimierung dergleichen.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich Kliniker und Wissenschaftler immer wieder bemüht, MS-spezifische Messverfahren und Bewertungssysteme zu konstruieren und weiterzuentwickeln. So können MS-Patienten anhand objektiver neurologischer Untersuchungen in einer Skala eingestuft werden (Bsp.: EDSS, Scripps Neurological Rating Scale, MS-Impairment Scale), neurologische Funktionen können quantitativ getestet werden (Bsp.: MSFC) und Selbsteinschätzungen der Patienten (Bsp.: EDSS) können in die Erfassung des klinischen Status miteinbezogen werden. Bislang hat sich von den gebräuchlichen Mess- und Bewertungsmöglichkeiten keine als die ideale Form zur klinischen Einstufung von MS-Patienten hervorgehoben (Amato/Portaccio, 2007).

1.7.1 Gehstreckenmessungen

T8 bzw. T20

Der T8 und T20 sind Gehstreckenmessungen, bei denen die Zeit in Sekunden gemessen wird, die ein/e Patient/in benötigt, um acht bzw. zwanzig Meter zurückzulegen. Der T8 (in der Literatur auch als „timed 25-foot walk“ (T25FW) bezeichnet) findet sich als Parameter zur Überprüfung der Motorik im Wertesystem des MSFC wieder, ebenso der T20 im Ambulation Index (AI). Diese werden im weiteren Verlauf dargestellt.

Die Gehzeiten T8 und T20 messen die Gehbeeinträchtigung und das Bemühen des Patienten (Schwid et al., 1997).

Motivation und Müdigkeit sind Faktoren, die bei der Gehzeitenmessung eine große Rolle spielen. Es ist wahrscheinlich, dass Spastik der Muskulatur einen messbaren Einfluß auf die Gehzeit T20 hat. Auch die Körpertemperatur, körperliches Training und die Einnahme von Spasmolytika können möglicherweise den T20 beeinflussen (Kaufman et al., 2000). An Multipler Sklerose erkrankte Patienten mit recht fortgeschrittener Gehbeeinträchtigung zeigen oftmals einen symmetrischen, kurzschrittigen und langsamen Gang mit nur geringer Variabilität im Tagesverlauf. T8 und T20 weisen eine größere innere Konstanz auf als die maximale Gehstrecke (Albrecht et al., 2001).

Für manche Variabilitäten von T20, bei denen keine fortschreitenden Gangstörungen vorliegen, könnten auch Fluktuationen der Müdigkeit und Spastik verantwortlich sein. Variieren bei einem Patienten drei aufeinanderfolgend getestete Gehzeiten für T20 um mehr als 10%, so spielen vermutlich Schwankungen der Motivation eine Rolle (Kaufman et al., 2000).

Bei Patienten mit einem EDSS zwischen 0 und 3,5 ist bei einer Gehzeitenzunahme um mehr als drei Sekunden anzunehmen, dass hier ein Zusammenhang mit einer signifikanten Veränderung des Ganges vorliegt, vorausgesetzt, die neue Gehzeit weist einen Zuwachs um mindestens 20% auf. Ein Anstieg der Gehzeit um 20% zeigt eine klinisch relevante Veränderung des Gehvermögens auf (Kaufman et al., 2000). Zudem korrelieren Gehzeitenveränderungen dieser Größenordnung mit Angaben über neu aufgetretenen bzw. hinzugekommenen Schwierigkeiten beim Ge-

hen, insbesondere, wenn Untersuchungen einen neuen Schub befunden konnten (Kaufman et al., 2000).

T8 und T20 liefern präzisere Informationen über die Gehbeeinträchtigung als EDSS oder AI. Ebenso erlauben sie eine bessere Diskriminierung von Unterschieden zwischen den Patienten und können potentiell sensitiver therapeutische Effekte erfassen (Schwid et al., 1997).

6-Minuten-Test

Mit dem 6-Minuten-Test wird die Gehstrecke in Metern angegeben, die ein/e Patient/in in der Zeit von 6 Minuten zurücklegen kann.

1968 beschreibt Cooper erstmals den bei Herz-Lungen-Patienten zur Anwendung kommenden 12-Minuten-Test (Cooper, 1968). 1982 leiteten Butland et. al. daraus den 6-Minuten-Test ab. Diese Gehstreckenmessung dient zunächst der Auswertung von Rehabilitationsauswirkungen auf Schlaganfallpatienten und zur Prüfung der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit Morbus Parkinson (Butland et al., 1982). Es liegen bislang nur drei Studien zum 6-Minuten-Test bei MS-Patienten vor. Die Studie von Chetta et al. (2004) untersucht bei 11 MS-Patienten mit geringem Behinderungsgrad die reaktive Herz-Lungenfunktion während des 6-Minuten-Tests und zeigt, dass die Länge der absolvierten Gehstrecke mit dem Grad der Gehbeeinträchtigung korreliert, jedoch nicht mit der subjektiv wahrgenommenen Fatigue. Einer Untersuchung von Savci et al. (Savci et al., 2005) nach besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem 6-Minuten-Test, dem EDSS und der subjektiven Fatigue.

HALEMS

Der Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS) führt nicht im eigentlichen Sinne eine Gehstreckenmessung mittels eines Untersuchers durch, sondern beinhaltet neben anderen Parametern die subjektive Einschätzung der Patienten/innen ihrer ihnen maximal möglichen Gehstrecke in Metern (Gold et al., 2001). Diese subjektive Angabe fließt in das Skalensystem EDSS (s.u.) als motorische Komponente mit ein.

1.7.2 Bewertungssysteme

EDSS (Expanded Disability Status Scale) und FS (Functional System) nach Kurtzke

Die im klinischen Alltag am Häufigsten zur Anwendung kommende und allgemein anerkannte Messmethode zur Erhebung eines Neurostatus bei MS-Patienten ist der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (1983).

Vorteile des EDSS sind zum einen seine weite Verbreitung. MS-Spezialisten sind sehr vertraut mit diesem Scoring und es gibt keine großen Unterschiede in der Durchführung, was zudem eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet. Zum anderen erlaubt der EDSS relative Vergleiche zwischen Patienten sowie Verlaufsbeobachtungen des Einzelnen und trägt zur Dokumentation von Behandlungseffekten bei (Jacobs et al., 1998; PRISMS Study Group, 1998).

Der EDSS ist eine Ordinalskala, die sich also diskontinuierlich bzw. nicht-linear aufbaut, was zur Folge hat, dass die Wertigkeit eines 1,0-Schritt-Wechsels in den verschiedenen Skalenabschnitten variiert (Cohen et al., 2000).

Auffällig ist, dass die Verweildauer in jeweiligen Scores unterschiedlich lang ist. So gibt es verhältnismäßig wenige Patienten mit einem Score 4,0 – 5,5, da sie wesentlich kürzer in diesem Bereich verharren (Weinshenker et al., 1991a, 1991b), als in den Skalenabschnitten 6,0 und 7,0, wo die durchschnittliche Verweildauer zwei- bis dreimal länger ist (Goodkin/Rudick, 1998:105 - 115).

EDSS-Scores bis 4,0 basieren auf der Einstufung funktioneller Systeme. Bewertet werden motorische Funktionen, zerebelläre Funktionen, Hirnstammfunktionen, das Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktionen und geistige Funktionen wie Stimmungsschwankungen, Wesensveränderung und Orientiertheit.

Der Skalenabschnitt 4,0 bis 8,0 repräsentiert die Gehbehinderung. Bewertet wird die maximale Gehstrecke, die ein Patient ununterbrochen gehen kann. Der EDSS ist stark beeinflusst durch die Gehstreckeneinschätzung der Patienten (Solari et al., 2005). In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass sich MS-Patienten bei der Beurteilung ihrer Gehstrecke mitunter stark verschätzen, was bei mehr als einem Viertel der Fälle Auswirkungen auf den EDSS-Score hat (Ringel et al., 2003). Da die maximale Gehstrecke täglichen Schwankungen unterliegt, die bei manchen Patienten zu einer Veränderung des EDSS um bis zu anderthalb Punkten führt, kann dieses fälschlicherweise als ein eventuelles Fortschreiten der Erkrankung interpretiert

werden. Eine Studie ergab, dass sich die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit als wesentlich stabiler darstellt und daher ein verlässlicherer Parameter zu sein scheint als die Angabe der maximalen Gehstrecke (Albrecht et al., 2001).

Ab dem Score 6,0 fließt zusätzlich die Zuhilfenahme von Gehhilfen in die Wertung mit ein. Die Inanspruchnahme von Gehhilfen fällt in der Bewertung der motorischen Funktion nach dem EDSS stärker ins Gewicht als die maximale Gehstrecke. Was hierbei bedacht werden muss, sind die psychosozialen Faktoren wie z.B. Eitelkeit oder die Angst zu stürzen, die bei der Zuhilfenahme von Gehunterstützungen eine Rolle spielen. Auch fällt auf, dass insbesondere in dem EDSS-Bereich, in dem eine Unterstützung beim Gehen in die Wertung mit einfließt, sich erheblich unterschiedliche maximale Gehstrecken sowie Gehzeiten auf acht Metern (T8) bei den Patienten finden. Somit ist es nicht eindeutig, welche Aspekte der Gehbeeinträchtigung hiermit eigentlich gemessen werden. Dies verleiht der Miteinbeziehung der Gehhilfen eine geringere Gültigkeit als Messwert bei der Beurteilung der Gehbeeinträchtigung (Schwid et al., 1997).

Ein weiteres Problem stellt die unterschiedliche Sensitivität der einzelnen Skalenabschnitte dar. Ungefähr 50% der MS-Patienten fallen in den mittleren Skalenabschnitt., wobei jedoch gerade die oberen Scores die meisten klinischen Veränderungen widerspiegeln (Kurtzke, 1983).

AI (Ambulation Index)

Der Ambulation Index wurde von Hauser et al. (1983) konzipiert. Diese Kategorisierung bezieht sich ausschließlich auf die Gehfähigkeit und setzt sich zusammen aus der benötigten Gehzeit, um acht Meter zu gehen (T8), und der Inanspruchnahme von unterstützenden Gehhilfen (Schwid et al., 1997). Der T8 wird in die Intervalle <10 sec, 10-20 sec, <20 sec und >20 sec eingeteilt und erhält zusammen mit der Gehhilfenkategorisierung (keine, unilateral, bilateral) einen Wert zwischen 1 und 10 auf der AI-Skala (Goodkin et al., 1998).

Beim Ambulation Index fällt die Verwendung von Gehhilfen stärker ins Gewicht als die Gehzeit auf acht Metern (T8) oder die maximale Gehstrecke, wobei die Inanspruchnahme einer Unterstützung älteren Studien zufolge ein eher gering sensitiver Parameter zur Erfassung klinischer Veränderungen ist.

Bestehende erhebliche Schwankungen von T8 und der maximalen Gehstrecke eines Patienten werden durch den Ambulation Index nicht wiedergespiegelt (Noseworthy et al., 1990).

Diese Skala bietet aufgrund der unzureichenden Repräsentanz ihrer Messergebnisse für klinische Veränderungen auch keine Möglichkeit die Suffizienz einer Therapie abzubilden (Francis et al., 1991; Goodkin et al., 1992; Verdier-Tailefer et al., 1991).

NRS (Scripps Neurologic Rating Scale)

Die Scripps Neurologic Rating Scale entstand nach einer Idee von Sipe et al. (1984). Diese Skala bewertet verschiedene funktionelle Systeme, in denen unterschiedlich viele Punkte, maximal 100 Punkte, erlangt werden können (kognitives System und Stimmung, Sehnerv, andere Hirnnerven, Kraft, Eigenreflexe, Babinski-Zeichen, Sensorik für jede Extremität getrennt, Kleinhirnfunktion, Gang und Koordination). Diese sind alles Bewertungen, die sich aus der herkömmlichen standardisierten neurologischen Untersuchung ableiten lassen, was diese Skala prinzipiell sehr praktikabel macht. Die größere Skalenbreite und differenzierte Betrachtung der Funktion jeder einzelnen Extremität birgt in sich eine größere Sensitivität als der EDSS. Nachteilig sind fehlende Leitlinien für Bewertungsschwerpunkte der einzelnen neurologischen Funktionen und das Zurückgreifen auf ungenaue, lediglich beschreibende Angaben zum Gehvermögen, ohne objektive Gehstreckenmessungen. Zudem ist die NRS nicht sensitiv gegenüber kognitiven Funktionen und relativ un-sensitiv gegenüber der Gehfähigkeit (Goodkin et al., 1998).

MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)

Aufgrund augenscheinlicher Unzulänglichkeiten existierender Skalensysteme entwickelte die National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force eine neue Messmethode zur quantitativen Erhebung eines Neurostatus bei MS-Patienten, den Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Die Entwicklung des MSFC fand unter folgenden Gesichtspunkten statt: Es sollen Messungen einbezogen werden, welche die für die MS typischen und klinisch relevanten Beeinträchtigungen von MS-Patienten erfassen und Redundanzen zwischen diesen Messungen vermeiden. Zudem soll eine möglichst einfach anwendbare und übersichtliche Praktikabilität der Messmethoden gewährleistet sein. Man versucht solche Messungen zu betonen, die insbesondere Veränderungen sensitiv widerspiegeln. Wert-

volle Aspekte und Ansätze des EDSS sollten verbessert werden (Rudick et al., 1996, 1997).

Mit dem MSFC werden drei klinisch entscheidende, funktionelle Systeme quantitativ erfasst. Die Gehzeit auf acht Metern repräsentiert die Beinfunktion, mit dem „nine-hole peg test“ (9-HPT) findet eine klinische Überprüfung der Arm- und Handfunktion statt und zur Evaluierung kognitiver Funktionen dient der „paced auditory serial addition test-3“ (PASAT-3).

Der Multiple Sclerosis Functional Composite gestaltet sich als eine sehr verlässliche Messung (Solari et al., 2005) und misst zudem klinisch relevante Attribute (s.o., Cohen et al., 2000). Dies wird auch dadurch bestätigt, dass innerhalb des MSFC schwache Korrelationen vorliegen, da der MSFC verschiedene neurologische Funktionen erfasst, die sich nicht unbedingt gegenseitig beeinflussen (Cohen et al., 2001). Der MSFC korreliert gut mit der subjektiven Einschätzung der Patienten bezüglich ihrer körperlichen Konstitution (Cohen et al., 2000). Der lineare Zusammenhang mit dem EDSS, vor allem für die EDSS-Scores 3,5 – 6,0, ist eher moderat (Cohen et al., 2001).

Der MSFC ist sensitiver gegenüber Veränderungen als der EDSS und bildet therapeutische Effekte besser ab. Eine Studie ergab, dass Veränderungen des MSFC im ersten Beobachtungsjahr zeitlich folgende Veränderungen im EDSS vorhersagten (Cutter et al., 1999).

Der MSFC zeigt damit insgesamt eine sehr gute Verlässlichkeit (Rosti-Otajärvi et al., 2008). Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass alle Untersucher standardisiert in diese Messmethode eingewiesen werden (Cohen et al., 2000).

MSWS-12 (12-item MS Walking Scale)

In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass bei der Bewertung des Gehvermögens auch die Selbsteinschätzung von Patienten sowie deren Wahrnehmung ihrer Lebensqualität in Messungen einen zu berücksichtigenden, wichtigen Messwert darstellt (Riazi, 2006). Vor diesem Hintergrund wurde der MSWS-12 entwickelt. Einer Studie von Hobart et al. (2003) zufolge erfüllt der MSWS-12 die Kriterien einer verlässlichen Messmethode zur Erfassung des Einflusses von MS auf das Gehvermögen und erfasst dieses zudem sensitiver als andere Skalen, die auf die Motorik fokussieren.

Eine hervorragende innere Konsistenz sowie gute Verlässlichkeit des MSWS-12 wird auch durch eine Studie von Graham und Hughes (2006) nochmals bekräftigt. Insbesondere für Veränderungen im Krankheitsverlauf ist der MSWS-12 empfänglich (McGuigan/Hutchinson, 2004)

MSIS-29 (The Multiple Sclerosis Impact Scale)

Ziel des MSIS-29, ist die Erfassung der physischen und psychischen Auswirkungen der Multiplen Sklerose aus Sicht der Patienten. Hierzu werden dem Patienten 29 Fragen vorgelegt; die Beantwortung erfolgt durch Zuweisung von Werten auf einer Skala von 1 (trifft gar nicht zu) bis 5 (sehr) durch den Patienten. Studien haben ergeben, dass der MSIS-29 eine sinnvolle und für den klinischen Gebrauch praktikable Messgröße für klinische Tests darstellt (Hobart et al., 2001). Zudem wurde in einer Studie, die den MSIS-29 mit anderen – auf Selbstangaben der Patienten beruhenden – Skalensystemen vergleicht, gezeigt, dass der MSIS-29 die körperliche Beeinträchtigung der MS-Patienten gut widerspiegelt (Hobart et al., 2005).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Patienten aus der MS-Sprechstunde

An Multiple Sklerose erkrankte Patienten haben die Möglichkeit, sich in regelmäßigen Abständen in der MS-Sprechstunde des Instituts für Neuroimmunologie und Klinische Multiple Skleroseforschung des UKE zur Verlaufskontrolle, Beratung und Behandlung vorzustellen. Die Zeiträume zwischen den einzelnen Vorstellungen variieren unter den Patienten erheblich. Bei jeder Vorstellung werden die klinischen Daten eines Patienten sowie aktuelle Medikation in der MS-Datenbank des UKE aufgenommen.

Für diese Untersuchung wurden aus dieser MS-Datenbank die Daten Krankheitsdauer, MS-Verlaufsform, Behinderungsgrad (EDSS), Gehzeit auf acht Metern (T8), Gehzeit auf 20 Metern (T20) und die subjektive Gehstrecke von n= 917 Patienten zur retrospektiven Auswertung für diese Studie herangezogen. Bei der Auswahl der Patienten spielte der Therapiestatus keine Rolle, ebenso galt die Verwendung von Gehhilfen nicht als Ein- bzw. Ausschlusskriterium.

Die vorliegenden Daten stammen aus dem Zeitraum Januar 2001 – Juni 2005, wobei die Patienten mindestens einmal bis maximal siebenmal vorstellig wurden. Zur Erfassung von Veränderungen der Messwerte in den einzelnen Vorstellungen wurde bei Mehrfachvorstellungen jeweils die erste und die letzte Vorstellung mit einem Mindestzeitintervall von einem Jahr zur statistischen Auswertung verwendet. Damit sollte sich eine möglichst gehbeeinträchtigte bzw. kranke Stichprobe der ohnehin eher gesunden Sprechstundenpatienten herausfiltern.

2.1.2 Patienten der Neurologie des ambulanten Reha-Zentrums Berliner Tor GmbH

Ein Teil der Patienten aus der MS-Sprechstunde befindet sich zeitweise in physio- und psychotherapeutischer Betreuung durch das Reha-Zentrum Berliner Tor GmbH. Auch hier werden Gehstreckenmessungen vorgenommen. Geprüft werden hier der 6-Minuten-Test und die Gehzeit auf zehn Metern. Aus letzterem lassen sich die Parameter Schrittlänge in Metern (Schrittlänge = Strecke 10 (m) : gezählte Schritte x 2)

und Schrittkadenz (gezählte Schritte x 60 : gemessene Zeit (sek) auf 10 Metern) berechnen. Die Ergebnisse der beiden Gehstreckenmessungen sowie die errechneten Parameter Schrittlänge und Schrittkadenz wurden prospektiv erhoben und sind in die Auswertung der vorliegenden Studie mit eingeflossen, für die n = 49 Patienten aus dem Reha-Zentrum zur Verfügung standen. Die Messungen stammen aus den Jahren 2004/05.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive und eine prospektive Studie. Die hierfür verwendeten Patientendaten der MS-Sprechstunde zur retrospektiven Auswertung stammen aus dem Zeitraum Januar 2001 – Juli 2005, die Patientendaten des Reha-Zentrums Berliner Tor zur prospektiven Auswertung aus den Jahren 2004/05 und wurden von den Mitarbeitern/-innen der MS-Sprechstunde der Klinik und Poliklinik für Neurologie des UKE bzw. den Mitarbeitern/-innen der Reha-Zentrums aufgenommen.

Nach Konkretisierung der Fragestellung und Aufstellung von Hypothesen erfolgte die Aufnahme der unten beschriebenen Daten aus dem MS-Register in die Studie und die prospektive Erhebung der Gehstreckenmessung des Reha-Zentrums.

Anschließend wurde die Auswertung durchgeführt.

2.3 MS-Datenbank

In der vorliegenden Studie wurden aus der MS-Datenbank die klinischen Kontrollgrößen Verlaufsform, EDSS, subjektive Gehstrecke und Gehzeit auf acht Metern (T8) sowie Gehzeit auf 20 Metern (T20) zur Auswertung herangezogen. Hinzu kommen aus der Reha-Ambulanz des Reha-Zentrums Berliner Tor GmbH der 6-Minuten-Test sowie die Parameter Schrittlänge und Schrittkadenz. Sie werden im Folgenden erläutert.

2.3.1 EDSS

Der in der klinischen Darstellung von MS-Patienten/-innen häufig angewendete EDSS (Expanded Disability Status Scale – Neurostatus, Kurtzke, 1983), beschreibt

die Schwere des klinischen Erscheinungsbildes unter Berücksichtigung folgender funktioneller Systeme: Motorik, zerebelläre Funktionen, Hirnstammfunktionen, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktionen und geistige Funktionen. Der EDSS-Wert kann auf einer Leistungsskala zwischen 0,0 und 10 liegen, wobei der mittlere Skalenabschnitt (EDSS 4,5 – 7,5) durch das maximale Gehvermögen des Patienten/ der Patientin (Strecke in Metern) sowie durch Angaben über beim Gehen benötigte Hilfsmittel definiert wird (Schwid et al., 1997). Bei den unteren und oberen Skalenabschnitte basieren die Werte auf Defizite in anderen funktionellen Systemen (s.o.; Schwid et al., 1997).

2.3.2 HALEMS

Der Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS) erhebt neben den Parametern „Stimmung, Kommunikation und Müdigkeit/Denken“ die subjektive Einschätzung der Patienten/-innen ihrer ihnen maximal möglichen Gehstrecke in Meter. Es gibt vorgegebene Antwortmöglichkeiten von 0 m, 10 m, 50 m, 100 m, 200 m, 300 m, 500 m, 1.000 m bis uneingeschränkt gehfähig (Gold et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurde der Angabe „uneingeschränkt“, der Wert 10.000 m für die statistische Auswertung zugeordnet. Für die sich anschließende Korrelationsberechnung wurde die subjektive Gehstreckenangabe der Patienten in drei Gruppen eingeteilt: < 100 m (Gruppe I), 100 – 500 m (Gruppe II) und > 500 m (Gruppe III).

2.3.3 Gehzeit auf acht Meter (T8) und 20 Meter (T20)

Mit dem T8 und T20 wird gemessen, wie schnell ein/e Patient/in eine Strecke von acht Metern bzw. 20 Metern gehen kann. Diese Gehstreckenmessungen zählen zu den bislang üblichen und anerkannten klinischen Testgrößen.

Für die Messung der Gehzeiten auf acht Metern (T8) und auf 20 Metern (T20) wurde in den Räumlichkeiten des Instituts für Neuroimmunologie und Klinische Multiple Skleroseforschung eine festgelegte gerade Strecke ausgewählt, die zum Zwecke der Vergleichbarkeit der Messergebnisse ausschließlich verwendet wurde. Der/die Patient/in wurde zunächst eingewiesen nicht zu rennen, sondern mit schnellstmöglicher Geschwindigkeit zu gehen, d.h. stets Kontakt zwischen Boden und Füßen zu halten. Der Unterschied wurde dem/der Patienten/in demonstriert. Die Zeit wurde

mit Hilfe einer Stoppuhr genommen. Gestartet wurde aus stehender Position. Der Untersucher begleitete den/die Patienten/in in dessen/deren Schrittempo im Gleichschritt. Dies gewährleistete eine genauere Zeitnahme und zwar gestartet parallel zum ersten Schritt nach Startkommando an den/die Patienten/in sowie gestoppt zum zuletzt gesetzten Schritt auf den acht bzw. auf den zwanzig Metern.

2.3.4 6-Minuten-Test

Für den 6-Minuten-Test wurde in der neurologischen Abteilung des Reha-Zentrums Berliner Tor GmbH ein gerade Strecke ausgewählt, die mit einer Markierung bei 25 Metern vom Startpunkt aus versehen war. Die Patienten erhielten die Aufgabe, mit möglichst zügiger Geschwindigkeit sechs Minuten ohne Pause zwischen den Markierungen dieser 25-Meter-Strecke hin und her zu gehen. Auch hier wurde der/die Patient/in darin eingewiesen, nicht zu rennen bzw. zu laufen, sondern zu gehen. Der Unterschied wurde demonstriert. Eine selbstgewählte Hilfe, einschließlich der Unterstützung durch einen Therapeuten, war erlaubt.

Die Zeit wurde mit einer Stoppuhr genommen und eine Strichliste darüber geführt, wie oft der/die Patient/in die 25-Meter-Markierungen während der sechs Minuten passiert hat. Nach Ablauf der Zeit wurde die Anzahl der Striche addiert und mit 25 multipliziert. Auf diese Weise ergibt sich die Gesamtstrecke.

Diese Gehstreckenmessung ist zur Zeit keine gängig integrierte Messgröße im klinischen Alltag.

2.3.5 Schrittlänge (Stride Length)

Die Schrittlänge ist ein berechneter Wert. Hierzu wird die Gehzeit auf 10 Metern gemessen und die Schrittlänge anschließend mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Strecke (10m)} : \text{Anzahl der Schritte} \times 2$$

Die Schrittlänge ist eine in klinischen Untersuchungen von MS-Patienten bislang nicht fest etablierte objektive Messgröße. Es ist jedoch anzunehmen, dass im Rahmen einer Verschlechterung der Gehbeeinträchtigung ein zunehmend kleinschrittiger Gang zu einer verkürzten Schrittlänge führt. Die Schrittlänge soll in dieser Arbeit daher als potentieller objektiver Messwert untersucht werden.

2.3.6 Schrittkadenz

Der Patient geht schnellstmöglichst eine Strecke von zehn Metern. Der Untersucher zählt die Anzahl der Schritte des Patienten und misst die Gehzeit. Nun kann nach der Formel

$$\text{Gezählte Schritte} \times 60 : \text{gemessene Zeit (sek) auf 10 Metern}$$

die Schrittkadenz errechnet werden.

Auch die Schrittkadenz findet bisher keine Berücksichtigung als standardisierte Messgröße. Aufgrund der Überlegung, dass ein zunehmend unsicherer und kleinschrittiger Gang mit einer langsameren Abfolge von dicht hintereinander gesetzten Schritten (= Zunahme der Schrittkadenz) einhergeht, soll in dieser Studie der Zusammenhang zwischen Gehstreckenmessungen und Gangbildveränderung untersucht werden.

2.4 Statistische Analysen

Alle statistischen Analysen erfolgten mit SPSS Version 12.0. Als signifikant wurden p-Werte < 0.05 auf einem 95%-Niveau betrachtet. Zur Darstellung von Zusammenhängen diente der Korrelationskoeffizient nach Pearson.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenumfang

Von den $n = 918$ Patienten der MS-Sprechstunde konnten $n = 630$ Patienten mit den für die Korrelationsberechnungen benötigten Parametern (subjektive Gehstrecke, T8, T20) in die Studie mit einfließen. Bei den übrigen Patienten waren die Daten unvollständig. Für die Zusammenhangsdarstellung von subjektiver Gehstrecke und 6-Minuten-Test lagen bei 30 von insgesamt $n = 49$ Patienten des Reha-Zentrums Berliner Tor die notwendigen Angaben vor.

3.2 Demographische und klinische Daten

3.2.1 Patienten der MS-Sprechstunde des UKE

Geschlecht und Alter

Der Anteil der Frauen am Patientenkollektiv überwiegt mit 67,6%. Das mittlere Alter liegt bei 42,6 Jahren in einem Rahmen von 16 bis 73 Jahren.

Verlaufsform (n=592)

Die schubförmige Verlaufsform ist mit 50% am häufigsten vertreten, weitere 24,2% der Patienten zeigen einen sekundär chronisch progredienten Verlauf und 14,7% einen primär chronisch progredienten Verlauf. Die restlichen Prozentwerte verteilen sich auf die Kategorien Erstmanifestation (3%), transitional (7,8%) und sogenannte andere, nicht klassifizierbare Verlaufsformen (0,3%).

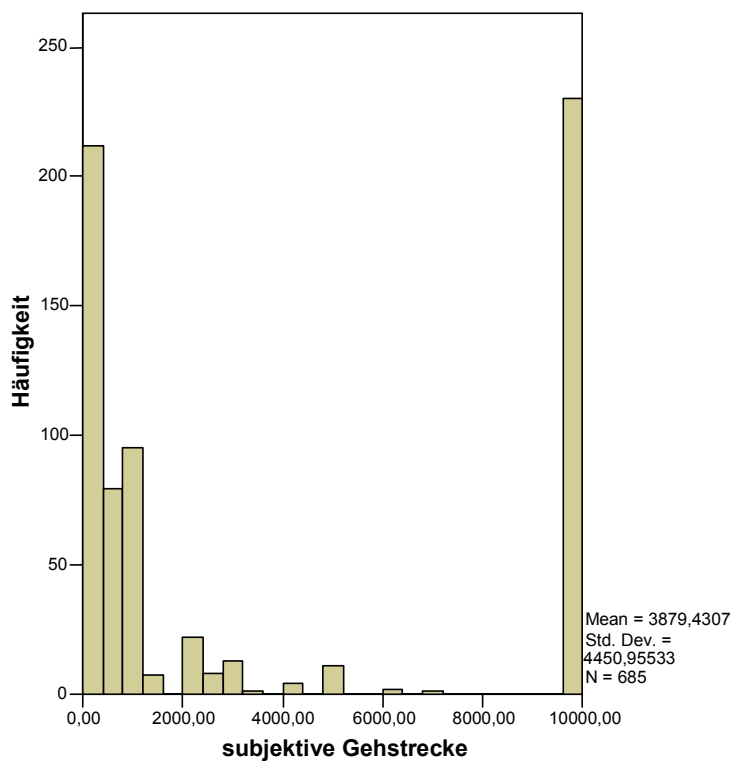
EDSS (n=578)

Es liegen von 578 der $n = 630$ MS-Patienten EDSS-Angaben vor. Die hierdurch zum Ausdruck gebrachte körperliche Beeinträchtigung liegt bei einem Mittelwert von $3,52 \pm 2,06$. Der EDSS-Skalenabschnitt 0,0 – 3,5 steht für uneingeschränkte Gehfähigkeit, so daß es sich beim vorliegenden Patientenkollektiv um eine eher gesunde Stichprobe, bezogen auf motorische Funktionen, handelt. Vertreten sind EDSS-Werte zwischen 0,0 und 9,0 mit Gewichtungen bei 2,0, 4,0 und 6,0. Der EDSS-Bereich 0,0 – 3,5 wird mit 57,8% der Patienten belegt. Der obere Skalenabschnitt

4,0 – 6,5 wird über die Schwere der Gehbeeinträchtigung definiert und von 38,5% der Patienten repräsentiert.

Subjektive Gehstrecke (n = 630)

Von n = 630 Patienten geben 58,9% eine uneingeschränkte Gehfähigkeit (subjektive Gehstrecke > 500m) an. 28,1% schätzen ihr maximales Gehvermögen in einem Bereich zwischen 100 m und 500 m ein. Nur ein geringer Patientenanteil von 13% kann weniger als 100 Meter gehen. Diese Patienten sind nach eigenen Angaben demnach eher gering bis mäßiggradig gehbeeinträchtigt.



Graphik 1: Graphische Darstellung der selbsteingeschätzte Gehstrecke der Patienten der MS-Sprechstunde

3.2.2 Patienten des Reha-Zentrums Berliner Tor

Geschlecht und Alter

Auch hier sind die weiblichen Patienten mit 61,2% häufiger vertreten als die männlichen Patienten mit 38,8%. Angaben zum Alter der MS-Patienten wurden nicht gemacht.

Verlaufsform (n = 35)

Hier liegen von 35 Patienten Angaben zur Verlaufsform vor. 54,3% dieser Patienten zeigen einen schubförmigen Verlauf, weitere 28,6% einen primär chronisch progredienten Verlauf und bei 11,4% wurde eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform diagnostiziert.

EDSS (n = 24)

Die von 24 Patienten vorhandenen EDSS-Werte liegen um einen Mittelwert von $3,83 \pm 1,70$ Standardabweichung bei einer Spannbreite von 0,0 – 6,5.

Subjektive Gehstrecke (n = 30)

3 Patienten schätzen ihre Gehfähigkeit im Bereich von <100 Metern ein, 13 Patienten geben eine subjektive Gehstrecke von 100-500 Metern an und 14 Patienten geben ein Gehvermögen von > 500 Metern an.

3.3 Repräsentierbarkeit subjektiver Patientenangaben durch objektive Gehstreckenmessungen (T8/ T20/ 6-Minuten-Test)

Gemäß der Arbeitshypothese ist die Sensitivität der quantitativen Messmethoden zur Erfassung von Gehbeeinträchtigungen abhängig vom Ausmaß der Gehbeeinträchtigung des Patienten. Für die weitere Untersuchung werden deshalb die Patientendaten entsprechend ihrer subjektiven Gehstrecke drei Gruppen zugeordnet, die wie folgt definiert werden:

Subjektive Gehstreckenangabe	N
unter 100 Meter (Gruppe I)	82
100 – 500 Meter (Gruppe II)	177
über 500 Meter (Gruppe III)	371

Tabelle 1: Numerische Darstellung der Verteilung der Angaben zur subjektiven Gehstrecke

Für die Patienten des Reha-Zentrums wurde aufgrund der vergleichsweise geringen Größe des Kollektivs von einer solchen Unterteilung abgesehen.

Im Folgenden werden die in dieser Studie berechneten Korrelationen zwischen den subjektiven Patientenangaben und den Gehstreckenmessungen T8, T20 und 6-Minuten-Test vorgestellt.

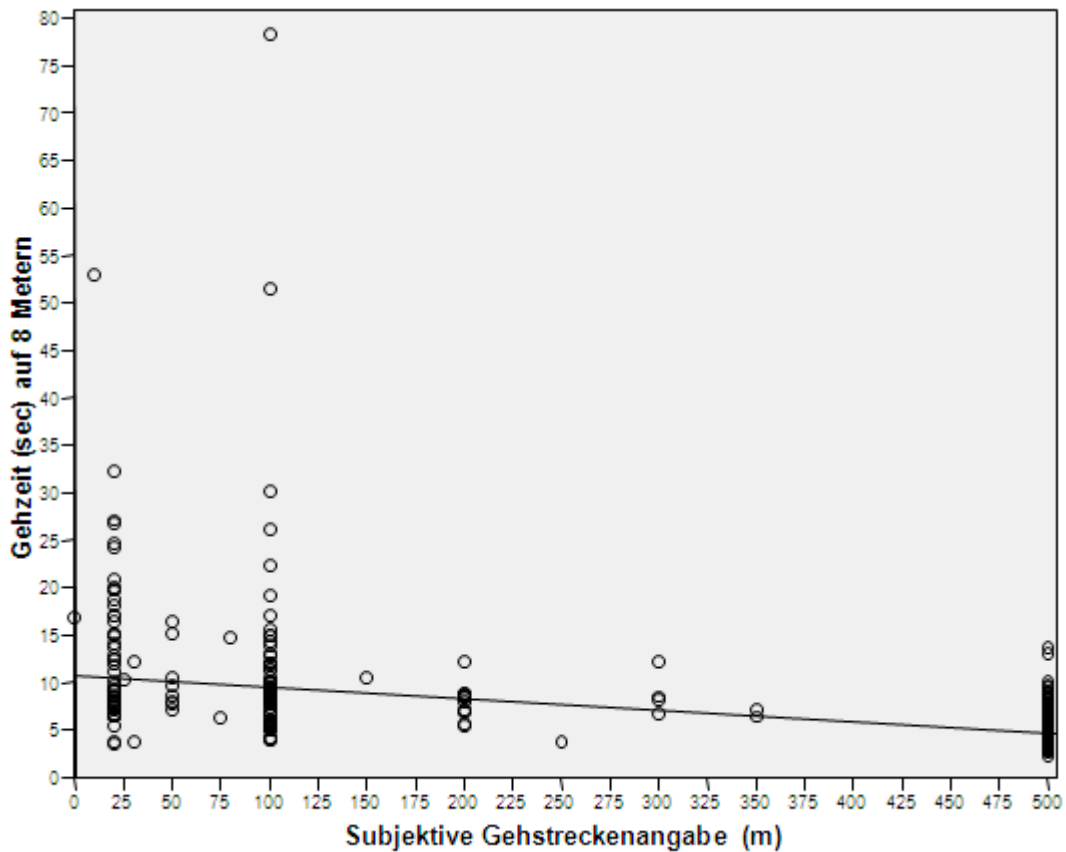
Anschließend wird gezeigt, in wie weit sich bei wiederholter Untersuchung eines Patienten dessen geänderte Angabe über sein Gehvermögen auch in den Gehstreckenmessungen erfasst und widerspiegelt wird. Herangezogen wurden hierzu ausschließlich jene Patientenvorstellungen, zwischen denen ein Zeitintervall von mindestens einem Jahr liegt.

Abschließend folgt eine Zusammenhangsdarstellung zwischen den soeben erwähnten Gehstreckenmessungen und den Gangbildparametern Schrittlänge und Schrittkadenz als mögliche zusätzliche hilfreiche Diskriminatoren zur Beurteilung von Gangstörungen.

3.3.1 Gehstreckenmessung auf acht Metern (T8)

Die Korrelation zwischen Gehzeit auf acht Metern (T8) und der subjektiven Gehstrecke nimmt von niedrigen zu höheren subjektiven Gehstreckenangaben hin zu. In der Gruppe I zeigt sich auffälligerweise ein positiver Korrelationswert ($r = 0,251$ bei $p = 0,023$). Dieses Ergebnis sagt aus, dass sich mit zunehmender subjektiver Gehfähigkeit die gemessenen Gehzeiten auf acht (T8) bzw. 20 Metern (T20) verlängern. Auf die fragwürdige Logik dieser Aussage wird später in der Diskussion genau einge-

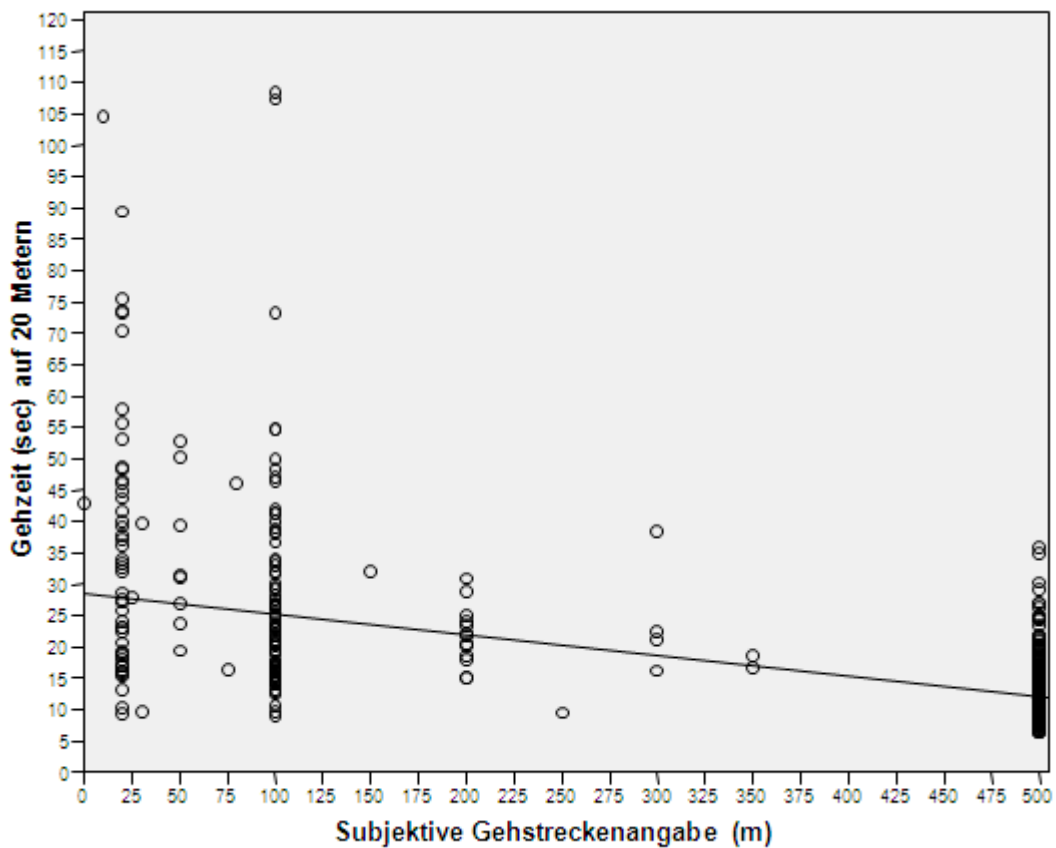
gangen. In der Gruppe II ($r = -0,296$) und in der Gruppe III ($r = -0,458$) ist die steigende Korrelation bei $p < 0,001$ negativ, d.h. je höher die subjektive Gehfähigkeit eingeschätzt wird, desto kürzer sind die Gehzeiten auf acht Metern.



Graphik 2: Graphische Darstellung der Korrelation der Gehzeiten auf acht Metern mit der subjektiven Gehstrecke

3.3.2 Gehstreckenmessung auf 20 Metern (T20)

Zwischen T20 und subjektiver Gehstrecke bestehen geringfügig stärkere Korrelationen als zwischen T8 und subjektiver Gehstrecke. Auch hier findet man in der Gruppe I einen geringen, positiven Zusammenhang ($r = 0,339$) bei $p = 0,002$. In der Gruppe II ($r = -0,383$ bei $p < 0,001$) und in der Gruppe III ($r = -0,462$ bei $p < 0,001$) dagegen liegt eine negative sowie von Gruppe I zu Gruppe III hin steigende Korrelation vor.



Graphik 3: Graphische Darstellung der Korrelation der Gehzeiten auf 20 Metern mit den subjektiven Gehstreckenangaben

Subjektive Gehstreckenangaben		T8	T20
unter 100 Meter	Korrelation nach Pearson	0,251	0,339
	Signifikanz (2-seitig)	0,023	0,002
	N	82	82

Subjektive Gehstreckenangaben		T8	T20
100 – 500 Meter	Korrelation nach Pearson	-0,296	-0,383
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
	N	177	177

Subjektive Gehstreckenangaben		T8	T20
über 500 Meter	Korrelation nach Pearson	-0,458	-0,462
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
	N	371	371

Tabelle 2: Korrelationen von Gehstreckenmessungen T8/ T20 mit subjektiven Gehstreckenangaben

3.3.3 Analyse der Streuung in den Gehzeiten für T8/T 20

Die Berechnung der Standardabweichung und auch die graphische Darstellung der gleichen zeigen unterschiedlich stark ausgeprägte Streuungen der Gehzeiten in den drei Patientengruppen. In allen Gruppen stellt sich eine größere Streuung der gemessenen Zeiten in T20 dar im Vergleich zu T8. So zeigt Gruppe III für den T20 eine deutlichere Varianz der Werte, als für den T8. Diese Unterschiede kristallisieren sich wiederum mit zunehmender Gehbeeinträchtigung stärker heraus, also von Gruppe III hin zu Gruppe I. Vergleicht man die Streuung der Werte für T8 und T20 jeweils innerhalb der einzelnen Gruppe, so fällt folgendes auf:

In der Gruppe I (subjektive Gehstrecke unter 100 Meter) streuen die Messwerte bereits auf der Gehstrecke T8 sehr stark (Standardabweichung 9,0), was für diese Gruppe der höhergradig gehbehinderten Patienten auch zu erwarten ist. Das Ausmaß der Varianz der Gehzeiten in T20 (Standardabweichung 23,3) nimmt noch einmal beträchtlich zu.

In der Gruppe II (subjektive Gehstrecke 100 – 500 Meter) ist die Standardabweichung der Gehzeiten in T8 (Standardabweichung 7,3) und T20 (Standardabweichung 13,9) gegenüber den Standardabweichungen der Patientengruppe, die unter 100 Meter gehen, geringer. Die Differenz zwischen der Standardabweichung für T8 und der für T20 nimmt ab.

In der Gruppe III (subjektive Gehstrecke > 500 Meter) ist die Streuung der jeweiligen Gehzeiten auf T8 und T20 am geringsten ausgeprägt. Die Standardabweichungen in T8 (1,2) und T20 (3,2) haben sich auf eine geringe Differenz angenähert

Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass die unterschiedlichen Gehbeeinträchtigungen der drei Patientengruppen mit der Gehstreckenmessung T20 nicht nennenswert stärker herauskristallisiert werden als mit der Gehstreckenmessung T8. Die Gehstreckenmessung T8 stellt sich deshalb als ausreichend sensitive Messgröße zur Erfassung der unterschiedlichen Gehbeeinträchtigungen dar.

	Subjektive Gehstreckenangabe	Mittelwert	Standardabweichung	N
T8 (sec)	unter 100 m	9,859	9,0180	82
	100 bis 500 m	8,275	7,3149	177
	über 500 m	4,310	1,1699	371
	Total	6,146	5,5956	630
T20 (sec)	unter 100 m	26,602	23,3055	82
	100 bis 500 m	21,676	13,9346	177
	über 500 m	10,971	3,1872	371
	Total	16,013	12,9957	630

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung von T8 und T20 bezogen auf subjektive Gehstreckenangaben

3.3.4 Ein Vergleich der Gehzeiten auf acht Metern und auf 20 Metern

Zwischen den Gehstreckenmessungen T8 und T20 bestehen wie zu erwarten durchweg positive Zusammenhänge. Die stärkste Korrelation besteht in Gruppe I ($r = 0,925$), gefolgt von Gruppe III ($r = 0,882$) und Gruppe II ($r = 0,685$) bei jeweils hoher Signifikanz ($p < 0,001$).

3.3.5 Veränderungen in T8/T20 und subjektiver Gehstreckenangabe bei Mehrfachvorstellung

Im Folgenden soll untersucht werden, ob Veränderungen der Selbsteinschätzung im zeitlichen Verlauf mit entsprechenden Veränderungen in den objektiven Messungen T8 bzw. T20 einhergehen.

Bei Mehrfachvorstellungen der Patienten wurde jeweils die erste und die letzte Vorstellung für diese Auswertung genommen, wobei zwischen den Vorstellungen ein Intervall von mindestens einem Jahr liegt. Die Auswahl erfolgte vor dem Hintergrund, möglichst ausgeprägte Veränderungen im klinischen Erscheinungsbild zu erfassen. Für diese Korrelationserstellung standen die Daten von $n = 254$ Patienten zur Verfügung.

T8 und subjektive Gehstrecke

Gruppe I (subjektive Gehstrecke < 100 m):

In dieser Gruppe zeigt sich bei $n = 30$ Patienten kein linearer Zusammenhang ($r = 0,005$) bei fehlender Signifikanz ($p = 0,981$).

Gruppe II (subjektive Gehstrecke 100 – 500 m):

Ebenso gering korrelieren die Veränderungen in dieser Gruppe mit $r = -0,052$ bei wiederum fehlender Signifikanz ($p = 0,661$).

Gruppe III (subjektive Gehstrecke > 500 m):

Lediglich in der Gruppe III zeigt sich eine vergleichsweise höhere Korrelation von $r = -0,268$ bei hoher Signifikanz ($p = 0,001$). Die negative Korrelation gibt an, dass größer werdende Differenzen in der Gehstreckenmessung mit geringeren Differenzen der Patientenangabe über das Gehvermögen einher gehen.

T20 und subjektive Gehstrecke

Zwischen Veränderungen der Selbsteinschätzung und der Gehzeit auf 20 Metern bestehen insgesamt nur äußerst geringe, negative Korrelationen, d. h. eine zunehmende Differenz in der Gehzeit auf 20 Meter geht einher mit einer abnehmenden Differenzen in der subjektiven Einschätzung des Gehvermögens.

Gruppe I (subjektive Gehstrecke < 100 m):

In Gruppe I beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0,065$ bei fehlender Signifikanz ($p = 0,732$).

Gruppe II (subjektive Gehstrecke 100 – 500 m):

Bei den Patienten, die zwischen 100 – 500 m gehen, zeigt sich bei fehlender Signifikanz ($p = 0,159$) ein geringer linearer Zusammenhang von $r = -0,165$.

Gruppe III (subjektive Gehstrecke > 500m):

In der Gruppe der > 500 Meter gehenden Patienten besteht eine Korrelation von $r = -0,278$ bei hoher Signifikanz ($p = 0,001$).

Veränderung der subjektiven Gehstrecke		Veränderung T8	Veränderung T20
unter 100 Meter	Korrelation nach Pearson	0,005	0,065
	Signifikanz (2-seitig)	0,981	0,732
	N	30	30

Veränderung der subjektiven Gehstreckenangabe		Veränderung T8	Veränderung T20
100 – 500 Meter	Korrelation nach Pearson	-0,052	-0,165
	Signifikanz (2-seitig)	0,661	0,159
	N	74	74

Veränderung der subjektiven Gehstreckenangabe		Veränderung T8	Veränderung T20
über 100 Meter	Korrelation nach Pearson	-0,268	-0,278
	Signifikanz (2-seitig)	0,001	0,001
	N	150	150

Tabelle 4: Korrelation zwischen Veränderungen in T8/T20 und Veränderungen in der subjektiven Gehstreckeneinschätzung bei Mehrfachvorstellung in der MS-Sprechstunde.

3.3.6 Gehstreckenmessung im 6-Minuten-Test

Betrachtet man die Patienten mit subjektiven Gehstreckenangaben > 500 m so bestehen erhebliche Unterschiede im 6-Minuten-Test:

Subjektive Gehstrecken-angaben	Gehstrecke (m) im 6-Minuten-Test	
	vor der Reha	nach der Reha
500 Meter	100 – 370 m	150 – 430 m
1000 Meter	290 – 580 m	280 – 590 m
2000 Meter	140 – 420 m	170 – 230 m

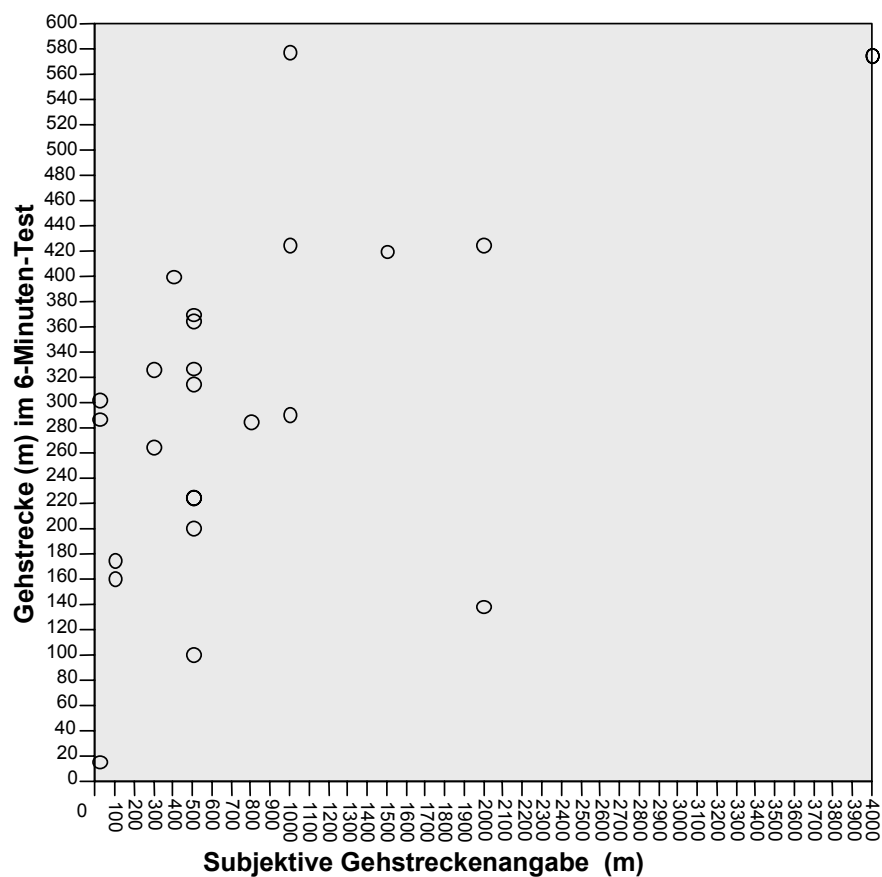
Tabelle 5: Ergebnisse der Gehstreckenmessungen im 6-Minuten-Test.

Im 6-Minuten-Test legen die Patienten eine Strecke zwischen 25 und 600 Metern bei einem Mittelwert von 360,3 zurück.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung	N
Subjektive Gehstrecken- angabe (m)	20	10000	2271,25	3515,804	32
Gehstrecke (m) im 6- Minuten-Test, nach der Reha	25	600	360,27	167,556	30
Gehstrecke (m) im 6- Minuten-Test, vor der Reha	15	578	343,53	151,958	30

Tabelle 6: Spannweite der erreichten Gehstrecken im 6-Minuten-Test der Patienten des Reha-Zentrums

Zwischen subjektiver Gehstreckenangabe und 6-Minuten-Test besteht eine Korrelation von $r = 0,619$ (vor Reha) bzw. $r = 0,655$ (nach Reha) bei hoher Signifikanz von $p < 0,001$.



Graphik 4: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen 6-Minuten-Test und subjektiver Gehstreckenangabe

3.4 Schrittlänge und Schrittkadenz zur Beurteilung von Gangstörungen

Es ist anzunehmen, dass sich eine zunehmende Gehbeeinträchtigung nicht nur in verlängerten Gehzeiten und verkürzten Gehstrecken bemerkbar macht, sondern auch in einem zunehmend unsicher und kleinschrittiger werdenden Gangbild. Somit ist es denkbar, dass die ganganalytischen Parameter Schrittlänge und Schrittkadenz potentiell neue, die bisherigen Gehstreckenmessungen ergänzende objektive klinische Messungen darstellen.

Im Folgenden wird deshalb der Zusammenhang zwischen Ergebnissen von Gehstreckenmessungen (T8, T20, 6-Minuten-Test) und errechneten Gangbildparametern (Schrittlänge und Schrittkadenz) untersucht.

3.4.1 Beziehung zwischen Schrittlänge und Gehstreckenmessungen

Die Beobachtung, dass fortschreitende Gehbeeinträchtigungen bei MS-Patienten kleinere Schrittlängen nach sich ziehen führt zu der Überlegung, dass die Verschlechterung eines Gehstreckentestergebnisses mit einer kleineren Schrittlänge einher geht.

.

Schrittlänge und T8 bzw. T20

Es zeigt sich eine negative Korrelation von $r = -0,728$ bzw. $r = -0,662$ bei hoher Signifikanz ($p = 0,001$ bzw. $0,004$) zwischen der Schrittlänge und der Gehzeit auf acht Metern bzw. 20 Metern. Der negative Zusammenhang besagt, dass – wie zu erwarten ist – mit kleiner werdender Schrittlänge die Strecke von acht bzw. 20 Metern langsamer zurückgelegt wird.

Schrittlänge und 6-Minuten-Test

Auch hier existiert eine starke, hoch signifikante ($p < 0,001$), Korrelation von $r = 0,777$. Positiv ist die Korrelation daher, dass mit zunehmender Schrittlänge eine längere Strecke in sechs Minuten zurückgelegt werden kann.

3.4.2 Beziehung zwischen Schrittkadenz und Gehstreckenmessungen

Für die Schrittkadenz, also die Geschwindigkeit der Schrittabfolge, ist anzunehmen, dass mit schnelleren Schritten immer kürzere Gehzeiten auf acht bzw. 20 Metern benötigt werden bzw. längere Strecken in 6 Minuten zurückgelegt werden können. Für geringer gehbeeinträchtigte MS-Patienten mit einem eher sicheren Gangbild ist demnach eine eher hohe Schrittkadenz zu erwarten.

Schrittkadenz und T8 bzw. T20

Die Korrelation zwischen Schrittkadenz und den Gehzeiten beträgt $r = -0,486$ für Gehzeit T8 (bei $p = 0,048$) bzw. $r = -0,460$ für Gehzeit T20 (bei $p = 0,063$). Die negative Beziehung beschreibt die immer länger werdenden Gehzeiten auf 8 bzw. 20 Metern bei langsamerer Schrittabfolge.

Schrittkadenz und 6-Minuten-Test

Zum 6-Minuten-Test zeigt die Schrittkadenz einen stärkeren Zusammenhang von $r = 0,547$ bei hoher Signifikanz ($p < 0,001$). Die positive Korrelation stellt die weiteren Gehstrecken bei schnellerer Schrittabfolge dar.

		T8	T20	6-Minuten-Test
Schrittlänge	Korrelation nach Pearson	-0,728	-0,662	0,777
	Signifikanz (2-seitig)	0,001	0,004	< 0,001
	N	17	17	48
Schrittkadenz	Korrelation nach Pearson	-0,486	-0,460	0,547
	Signifikanz (2-seitig)	0,048	0,063	< 0,001
	N	17	17	48

Tabelle 7: Korrelationen der Gehstreckenmessungen zu den Parametern Schrittlänge und Schrittkadenz.

4 Diskussion

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems, die sich in Defiziten verschiedener funktioneller Systeme äußert, wobei die motorischen Beeinträchtigungen im Vordergrund klinischer Beschwerden stehen und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflusst. Zur Erfassung des Grades der Behinderungen und Dokumentation des Krankheitsverlaufes sowie therapeutischer Effekte wurden – wie bereits dargestellt – diverse Bewertungsskalen für die klinisch relevanten, funktionellen Systeme entwickelt, von denen sich bislang nur wenige Messmethoden, wie etwa der EDSS, als fester Bestandteil in der klinischen Anwendung etablieren konnten.

Bisherige Studien richteten den Fokus auf die Untersuchung der Verlässlichkeit und der Aussagekraft einzelner Messverfahren. So untersuchten beispielsweise Schwid et al. (1997) den EDSS als quantitative Mess-Skala bei MS-Patienten und Hobart et al. befassten sich in einer Studie von 2003 (Hobart et al., 2003) mit der Verlässlichkeit des MSWS-12 und zwei Jahre später des MSIS-29 im Vergleich zu anderen Skalen (Hobart et al., 2005). In Untersuchungen von Cohen et al. (2000), Cutter et al. (1999) und kürzlich von Kragt et al. (2008) wurde die Aussagekraft des MSFC vergleichend zum EDSS betrachtet. Kaufman et al. (2000) setzten sich mit der Frage der Definition einer signifikanten Veränderung für den T8 auseinander. Den bisherigen Studien gemein ist allerdings, dass sie bislang nicht berücksichtigten, dass Patienten unterschiedliche Ausprägungen ihrer Gehbeeinträchtigung aufweisen und somit die Relevanz einzelner Gehstreckenmessungen in Bezug auf den Grad der Gehbehinderung differenzierter betrachtet werden muss. Die vorliegende Studie verfolgt also nicht das Ziel zu untersuchen, wie verlässlich die Messmethoden sind. Vielmehr soll gezeigt werden, dass je nach Grad der Gehbeeinträchtigung nur bestimmte Streckenmessungen es vermögen, Defizite im Gehvermögen aufzudecken und auf einer Skala abzubilden.

4.1 Sensitivität der Gehstreckenmessungen T8/T20 und 6-Minuten-Test

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammenfassend, so sind in dem hier untersuchten Patientenkollektiv die Zusammenhänge zwischen der selbsteingeschätzten Gehstrecke und den Gehzeiten auf acht Metern (T8) bzw. 20 Metern (T20) in der Gruppe derer, die ihr Gehvermögen mit über 500 m angeben (Gruppe III) signifikant höher als in den Gruppen derjenigen, die ein Gehvermögen von unter 500 Meter angeben (Gruppe I und II). Ein Blick auf die Korrelationen innerhalb der jeweiligen Gruppen zeigt, dass sich die Korrelation zwischen T8 und der subjektiven Gehstrecke nicht wesentlich von der Korrelation zwischen T20 und der subjektiven Gehstrecke unterscheidet. Folglich spiegelt der T20 das Gehvermögen der Patienten nicht nennenswert sensitiver wider, als der T8. Zusammenfassend bedeutet dies, dass der T8 eine ausreichend sensitive Messgröße zur Erfassung des Gehvermögens bei MS-Patienten darstellt und im klinische Alltag der T20 als quantitative Messgröße somit zukünftig gegenüber dem T8 vernachlässigt werden könnte.

Anhand der Standardabweichung lassen sich unterschiedlich stark ausgeprägte Streuungen der Gehzeiten in den drei Patientengruppen erkennen. In allen Gruppen stellt sich eine größere Streuung der gemessenen Zeiten im T20 dar als im T8. So zeigt Gruppe III für den T20 eine deutlichere Varianz der Werte, als für den T8. Diese Unterschiede kristallisieren sich wiederum mit zunehmender Gehbeeinträchtigung stärker heraus, also von Gruppe III hin zu Gruppe I. Vergleicht man die Streuung der Werte für T8 und T20 jeweils innerhalb der einzelnen Gruppe, so fällt auf, dass die unterschiedlichen Gehbeeinträchtigungen der drei Patientengruppen mit Hilfe der Gehstreckenmessung T20 besser herauskristallisiert werden, als mit dem T8 und dass der T20 somit die sensitivere Messgröße zur Erfassung unterschiedlicher Gehbeeinträchtigungen darstellt. Dieser Zugewinn an Informationen dürfte jedoch für die differenzierte Erfassung des Gehvermögens von MS-Patienten in der klinischen Praxis vermutlich nur von geringer Relevanz sein und deshalb den zusätzlichen Aufwand für die Durchführung des T20 im Vergleich zum T8 nicht rechtfertigen.

Untereinander korreliert der T8 mit dem T20 in allen Gruppen hoch signifikant miteinander. Dies könnte für eine gute Verlässlichkeit der Tests sowie für ihre präzise

Durchführung sprechen und die in der vorliegenden Arbeit geäußerte Vermutung stützt, dass der T8 das Gehvermögen der MS-Patienten ausreichend genau erfasst. Bei Patienten mit einer subjektiven Gehstreckenangabe von über 500 Metern korreliert der 6-Minuten-Test am besten mit der subjektiven Gehstrecke und erscheint als zusätzliche quantitative Messgröße für diese Patientengruppe als durchaus sinnvoll. Dies müsste in weiteren Studien evaluiert werden.

Dieses Resultat wird durch die Ergebnisse einer Studie von Goldman et al. (2008) untermauert. In dieser Studie wird der 6-Minuten-Test u.a. dem EDSS, dem MSFC und dem MSWS-12 gegenüber gestellt. Nach Goldman bietet dieser Test gegenüber dem T8 (MSFC) den Vorteil, auch die Einschränkungen im Gehvermögen der gerade geringer gehbeeinträchtigten Patienten zu erfassen. Patienten mit einem EDSS von 0,0 – 2,5 weisen eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe reduzierte Gehstrecke und Gehgeschwindigkeit auf. Der 6-Minuten-Test deckt möglicherweise auch die muskuläre Ermüdbarkeit auf, die sog. motorische Fatigue. Goldman definiert die motorische Fatigue als den Verlust der maximalen Kapazität, Kräfte während einer körperlichen Belastung zu generieren. Dies zeigt sich darin, dass die Patienten zum Ende der sechs Minuten hin langsamer werden. Allerdings findet Goldman zwischen der motorischen Fatigue und dem EDSS-Score eine allenfalls moderate Korrelation (vgl. hierzu auch Schwid et al. 1999). Die motorische Fatigue scheint demnach eine an die Gehbeeinträchtigung angelehnte, aber von ihr unabhängige Variable zu sein, die weder vom EDSS noch vom MSFC widerspiegelt wird. Als eigenständige Dimension vermag die motorische Fatigue wiederum Einfluss auf die Gehbeeinträchtigung zu nehmen. Dies wird derzeit aber von keinem objektiven quantitativen Messverfahren erfasst. Desweiteren zeigt die Arbeit von Goldman eine hohe Korrelation des 6-Minuten-Tests zu den subjektiven Angaben.

Wie eingangs erwähnt, wurde in zahlreichen vergangenen Studien die Reliabilität des T8, verglichen mit den Selbstangaben der Patienten, überprüft. Bislang liegen jedoch nur wenige entsprechende Forschungsergebnisse zum T20 oder zum 6-Minuten-Test vor. Zusammenfassend tritt der T8 aus allen diesen Untersuchungen als ein verlässlicher und den Krankheitsprogress gut wiedergebender Parameter hervor, so dass der T8 zu Recht bis heute eine gängige Gehstreckenmessung im klinischen Alltag darstellt.

Beim Extended Disability Status Scale (EDSS) ist im Punktebereich zwischen 4,0 und 7,5 allein die maximale Gehstrecke entscheidend für die Bestimmung des EDSS. Im Allgemeinen wird diese Gehstrecke vom Untersucher erfragt (Selbsteinschätzung des Patienten, Ringel et al., 2003). Einer Studie von Schwid et al. (1997) zufolge liefert der T8 im Vergleich zum EDSS oder AI, also die auf Selbsteinschätzung basierenden Angaben der Patienten, verlässlichere Informationen über die Gehbeeinträchtigung und repräsentiert diese folglich auch besser.

Zudem erlaubt der T8 eine feinere Diskriminierung von Unterschieden zwischen den Patienten und kann potentiell sensitiver therapeutische Effekte erfassen (Schwid et al., 1997).

Studienergebnisse von Rudick et al. (1996) ergaben zudem, dass auch Veränderungen im Gehvermögen vom EDSS und AI weniger verlässlich erfasst werden als von der Gehstreckenmessung T8.

Der EDSS als alleinige Verlaufskontrolle der Krankheitsprogression bei MS erscheint zudem eine zu ungenaue Bezugsgröße zur Erfassung von Veränderungen zu sein. In dem Scoreabschnitt 6,0 – 7,0 in etwa geht die Zuhilfenahme einer Gehilfe in die Wertung mit ein. Diese Variable ist jedoch ein relativ unsensitiver Parameter zur Erfassung klinischer Veränderungen, was sich im EDSS darin widerspiegelt, dass die Patienten im Scoreabschnitt 6.0 – 7.0 mehr als zweimal solange verharren, als in den Scoreabschnitten 4.0 – 5.0 (Weinshenker et al., 1991a, 1991b).

In einer Studie von Hobart et al. (2003) wurde der MSWS-12 als patientenbasierte Messgröße für das Gehvermögen untersucht. Die Arbeit vergleicht den MSWS-12 mit anderen Skalen, die auf dem Gehvermögen basieren, so auch mit dem T8. Im Unterschied zu vorangegangenen Studie wird Hobarts Ergebnissen zufolge die Gehbeeinträchtigungen durch den MSWS-12 sensitiver erfasst als mit dem T8 und stellt insofern eine reliable Messgröße dar. Ebenso wird die beträchtliche innere Konsistenz des MSWS-12 sowie dessen Verlässlichkeit und starke Korrelation zu anderen Messverfahren durch eine Arbeit von Graham et al. (2006) nochmals bekräftigt.

Eine weitere Studie untersuchte im Rahmen des MSFC-Scores die Varianz der T8-Gehzeiten bei Patienten im Schub einer MS in drei hintereinander durchgeführten Testläufen (Kaufman et al., 2000). Der T8 zeigte hier eine exzellente intra- sowie interkonsistente Verlässlichkeit, d.h. die Messwerte des T8 lassen einerseits einen

validen Vergleich zu einem Durchschnitt zu und des weiteren ist ein verlässlicher Vergleich zwischen der gegenwärtigen T8-Gehzeit eines Patienten mit seiner vorherigen T8-Messung in einer früheren Untersuchung möglich.

Eine gute Verlässlichkeit des T8 wird ebenso durch eine Studie zur Untersuchung des MSFC von Solari et al. bestätigt (2005).

Anders gestaltet sich die Reliabilität des MSFC bezüglich MS-Patienten mit primär progressiver MS. Wie eine Arbeit von Kragt et al. (2008) zeigt, werden hier die krankheitsbedingten motorischen Defizite vom MSFC und auch vom EDSS nur bedingt erfasst. Auch der prädiktive Wert ist weder für den MSFC noch für den EDSS überzeugend.

Im Rahmen einer Untersuchung zur Verlässlichkeit des MSFC zeigte sich, dass Patienten mit einer geringeren Gehgeschwindigkeit auch eine größere Varianz ihrer Gehzeiten im T8 aufwiesen (Cohen et al., 2000). Dieses Ergebnis ist konsistent zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Auch die vorliegende Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass MS-Patienten mit einer größeren Gehbeeinträchtigung eine größere Streuung in den gemessenen Gehzeiten zeigen.

Die Korrelationen zwischen den Gehstreckenmessungen T8/T20 und den subjektiven Gehstreckenangaben sind in den Gruppen der über 100 Meter (Gruppe II) und über 500 Meter (Gruppe III) gehfähigen Patienten negativ. Dies bedeutet, dass erwartungsgemäß Patienten mit einem besseren Gehvermögen die Teststrecken 8 bzw. 20 Meter schneller zurücklegen, als Patienten mit einem schlechteren Gehvermögen. Auffällig ist, dass sich bei den Patienten mit einer subjektiven Gehstreckenangabe unter 100 Meter (Gruppe I) positive Korrelationen zwischen den Gehstreckenmessungen T8/T20 und den von den Patienten selbst geschätzten Gehstreckenangaben finden. Dies bedeutet, dass Patienten mit besserem Gehvermögen mehr Zeit für Bewältigung der Teststrecken benötigen. Dieses erscheint auf den ersten Blick nicht plausibel zu sein, da zu erwarten wäre, dass mit größer werdenden Gehstreckenangaben die Teststrecken in kürzeren Zeiten zurückgelegt werden können. Möglicherweise liegt die Ursache in einer Häufung von geschätzten Gehstrecken bei 20 Metern und 100 Metern, die keine einwandfreie Ermittlung einer Regressionsgraden rechtfertigen.

In einer Arbeit von Heesen et al. (2008) werden Selbstwahrnehmung und Bewertung der Patienten bezüglich ihrer körperlichen Verfassung auf der einen Seite und objektiv gemessener Beeinträchtigungsgrad einander gegenüber gestellt. Im Ergebnis zeigt sich keine Korrelation, was folglich die Frage aufwirft, inwieweit Patienten fähig sind, ihre körperliche Funktionalität realistisch einzuschätzen.

Bei der Diskussion der vorliegenden Untersuchungsergebnisse müssen Faktoren, die möglicherweise einen Einfluss auf die Messergebnisse gehabt haben, berücksichtigt werden.

So kann es beispielsweise durch eine für den Patienten nicht eindeutige Instruktion in die an ihn gestellte Aufgabe zu einer inkorrekten Durchführung des Testverfahrens kommen. Als Beispiel sei die Differenzierung zwischen Laufen und Gehen genannt. Von Seiten des Patienten ist auch eine möglicherweise unzureichende kognitive Erfassung der Aufgabenstellung denkbar. Dies bedeutet, dass auch die Untersucher in die richtige und standardisierte Ausführung der Tests eingewiesen werden müssen. So bestätigte die Pilotstudie von Cohen et al. (2000) zur Untersuchung des MSFC, dass eine einheitliche und stringent durchgeführte Einweisung der Untersucher in die Durchführung des MSFC zu reliableren Messwerten und somit für die Verlaufsbeurteilung verwertbareren Ergebnissen führt. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass der MSFC ein reliabler Test ist, vorausgesetzt, alle Untersucher werden in eine standardisierte Durchführung der Messungen und ebenso in die Einschätzung der Patienten eingewiesen (Cohen et al., 2001).

Zu Ungenauigkeiten der Messergebnisse, wenn auch von untergeordneter Bedeutung, trägt auch eine etwaige unpräzise Bedienung der Stoppuhr bei Abnahme der Zeiten durch den Untersucher bei.

Auch die äußeren Bedingungen der jeweiligen Teststrecken haben einen beträchtlichen Einfluss auf die Resultate. Geben es die Rahmenbedingungen nicht her, dass der Patienten ungestört und in einer ruhigen Umgebung die Teststrecken absolvieren kann, so führt dies möglicherweise zu dessen Verunsicherung und folglich auch zu einer Beeinträchtigung des Gehflusses. Beim Testen längerer Strecken auf geraden Bahnen, wie etwa beim 6-Minuten-Test, muss der Patient, am Ende der Bahn angelangt, stets wenden. Dieses ist zum Nachteil für Patienten mit Beeinträchtigung von Rotations- und Drehbewegungen.

Einen weiteren Diskussionspunkt stellt die Betrachtung einer physikalischen Komponente, nämlich des Beschleunigungsfaktors, dar, der vordergründig auf kurzen Streckenmessungen wie T8 und T20 zum Tragen kommt. Insbesondere der T8 bietet dem Patienten aufgrund des sehr kurzen Streckenabschnittes nicht die Möglichkeit, seine reale maximale Gehgeschwindigkeit nach erfolgter Startphase und Beschleunigung zu erreichen. Dies stellt somit eine weitere mögliche Erklärung für die positive Korrelation dar, da anzunehmen ist, dass der Patient seine reale Gehgeschwindigkeit erst nach Ablauf der Beschleunigungsstrecke von acht Metern erreicht und der T8 somit eine nicht zutreffend lange Gehzeit misst.

Als weiterer diskussionswürdiger Aspekt sei an dieser Stelle erwähnt, dass bei motorischen Abläufen auch zwischen Bewegungsqualitäten wie Schnelligkeit, Kraft und Ausdauer bzw. Kondition unterschieden werden sollte. So kann sowohl eine Abnahme der Schnelligkeit, als auch ein Nachlassen der Kondition zu Gehbeeinträchtigungen führen. Es ist deshalb denkbar, dass ein Patient mit geringem Gehtempo infolge fehlgesteuerter neurologisch-motorischer Abläufe sich durchaus in einer kardio-pulmonalen guten körperlichen Verfassung befinden und in langsamen Tempo im Alltag lange Strecken zurücklegen kann. Ein solcher Patient gäbe eine verhältnismäßig lange subjektive Gehstrecke an, braucht aber lange, um die Teststrecken T8/T20 zurückzulegen. Dies würde eine positive Korrelation zwischen den Streckenmessungen T8/T20 und der subjektiven Gehstreckenangaben erklären. Auch Goldman et al. vermuten in einer Studie von 2008, dass muskuläre Ermüdbarkeit, die sog. motorische Fatigue, zukünftig als unabhängige Variable betrachtet werden muss, die Einfluss auf das Gehvermögen nehmen kann. Dies wäre auch ein plausible Erklärung für die wiederkehrend beschriebene Diskrepanz zwischen subjektiven Angaben der Patienten über ihr Gehvermögen und objektiven Messergebnissen quantitativer Messverfahren, so Goldman et al. (2008).

In einer Studie von Thoumie et al. (2005) wird ein deutlicher Zusammenhang zwischen Muskelkraft und Gehgeschwindigkeit belegt. Zur weiteren Differenzierung zwischen o.g. Kraft und Ausdauer wäre nun der Zusammenhang zwischen Muskelkraft und Gehstreckenlänge ergänzend zu untersuchen. Somit könnte gezeigt werden, ob bei der Beurteilung des Gehvermögens die Belastungsqualitäten Kraft und Ausdauer zukünftig differenzierter betrachtet und in die klinische Beurteilung der MS-Patienten miteinbezogen werden sollten.

Ebenso lassen diverse Untersuchungen vermuten, dass Spastik einen nicht unerheblichen, messbaren Einfluss auf den T8 hat. So beschreiben beispielsweise Kaufman et al. in einer Studie von 2000, dass vor allem bei Patienten mit schon langjährig bestehender MS die Spastik im Tagesverlauf mitunter dramatisch variiert. Fluktuationen im Muskeltonus können verantwortlich sein für einen Teil der Varianzen der T8-Messergebnisse, die in diesem Fall dann auf eine etwaige Progression der Gehbeeinträchtigungen zurückzuführen sind.

Eine weitere mögliche Einflussgröße auf den T8 stellt das Symptom der Fatigue dar (Kaufman et al., 2000). Etwa 85% der MS-Patienten geben an, neben der Gehbeeinträchtigung am meisten unter Fatigue zu leiden (Scheinberg et al., 1980).

In einer Studie von Morris et al. (2002) wurde bei MS-Patienten die Veränderung von Gehvermögen und Selbstangaben über Fatigue im Tagesverlauf untersucht. Das Gehvermögen wurde über die Variablen Geschwindigkeit, Schrittkadenz, Schrittlänge und double limb support (die Zeit, in der beide Füße gleichzeitigen Bodenkontakt haben) definiert. Hier nahm die Fatigue signifikant von morgens bis nachmittags hin zu, das Gehvermögen hingegen blieb konstant.

Untersuchungen zeigten (Kaufman et al., 2000), dass gerade bei MS-Patienten die Fatigue zum Teil erheblichen tageszeitlichen Schwankungen unterliegt und dieses insbesondere in fortgeschritteneren Krankheitsphasen. Aufgrund fehlender innerer Konsistenz dieses Symptoms können T8-Messergebnisse entsprechend variieren.

Auch in früheren Studien konnten keine direkten Zusammenhänge zwischen Selbstangabe über Fatigue und Gehvermögen (Schwartz et al., 1996) bzw. zwischen vom Patienten wahrgenommener Fatigue und neurologischen Behinderungen (Krupp et al., 1988) gefunden werden.

Morris et al. (2002) vermuten, dass zwischen Kontrollmechanismen der Motorik und Mechanismen, welche die Fatigue regulieren, unterschieden werden muss. Für den Kliniker bedeutet dies, dass er Patientenangaben über Veränderungen des Gehvermögens im Tagesverlauf kritisch betrachten muss, da das Gefühl, das mit der Fatigue einhergeht, potentiell die Beurteilbarkeit bezüglich ihrer physischen Möglichkeiten stark beeinflusst und zu einer objektiv nicht zutreffenden Selbsteinschätzung führt. Der Kliniker sollte also eher objektive Messungen zur Beurteilung von klinischen Veränderungen heranziehen als die Angaben der Patienten.

Es ist durchaus vorstellbar, dass gerade Patienten mit stark fortgeschrittener Gehbeeinträchtigung nicht mehr dazu in der Lage sind, eine realistische Selbsteinschätzung ihrer Leistungsfähigkeit zu geben; sei es durch evtl. psychische Überlagerung, durch eine Nichtakzeptanz der offensichtlichen Krankheitsprogression oder durch einen Sensibilitätsverlust für die Einstufung der eigenen körperlichen Kräfte.

In einer Studie von Ringel et al. (2003) die auf die Fehleinschätzung der Gehstrecke bei MS-Patienten und deren Auswirkung auf den EDSS fokussiert, wurde nach Selbsteinschätzung der maximalen Gehstrecke die Gehstrecke objektiv gemessen. Es stellte sich heraus, dass lediglich 20% der 104 untersuchten MS-Patienten ihre Gehstrecke richtig einschätzten: 36% unterschätzten ihre Gehstrecke, 43% überschätzten ihre Gehstrecke. Im Mittel verschätzten sich die MS-Patienten um 63%. 40% der Patienten verschätzten ihre Gehstrecke um 50% oder mehr und 17% unterschätzten ihre Gehstrecke sogar um 100% oder mehr. Bei mehr als einem Viertel der Patienten hatten diese Fehleinschätzungen Auswirkungen auf den EDSS-Score. Eben diese falsche Selbsteinschätzung ist auch ein möglicher Erklärungsansatz für das Zustandekommen der zum Teil positiven Korrelationen der vorliegenden Arbeit.

Auch die Studie von Nilsgaard et al. (2007) stellt fest, dass zwischen der Selbstwahrnehmung der Patienten bezüglich ihrer Einschränkungen auf der einen Seite und den objektiven Messergebnissen auf der anderen Seite eine Diskrepanz besteht.

Zu einem anderen Ergebnis kommen Marrie et al. (2007) im Rahmen einer Untersuchung zur Performance Scale (PS), einer auf Patientenangaben basierenden Skala, die u.a. Motorik als eine Dimension beinhaltet. Hier korreliert der MSFC, stellvertretend für ein objektives Verfahren, mit den Selbstangaben über Motorik.

Eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen auch die Motivation des Patienten und die Motivationsarbeit durch den Untersucher. In einer Untersuchung von Kaufman et al. (2000) nahm der Parameter Motivation bei nur 6% der untersuchten Patienten einen Einfluss auf deren Testergebnisse (als Richtwert für fehlende Motivation definierte man $T8 > 10$ sec bei einem EDSS von 1,0 – 3,5).

In einer Studie von Cutter et al. (1999) spielte Motivation (Anhaltspunkt: T8 > 10 sec) bei 4% der 237 untersuchten Patienten, die 500 m gehen können eine vermeintliche Rolle. Eine mögliche Definition für Motivation als Einflussgröße könnte sein, dass man bei der Untersuchung mindestens drei Gehzeiten bestimmt oder T8 so oft wiederholt, bis die zwei schnellsten gemessenen Gehzeiten innerhalb einer Varianz von 10% bleiben. Ist es nicht möglich aufeinander folgende T8-Messungen zu erhalten, die eine 10%-Streuung nicht überschreiten, so könnte dies ein Indiz für Motivation als Hintergrund sein (Cutter et al., 1999).

Ein weiterer interessanter Aspekt stellt die von Riazi et al. (2004) beschriebene self-efficiency dar. Gemeint ist das Vertrauen in die eigene Kraft, mit einer herausfordernden und belastenden Situation umgehen zu können. Riazi et. al. kommen zu dem Ergebnis, dass self-efficiency einen wesentlichen Einfluss auf den Gesundheitszustand nimmt und schlussendlich sich auf die Selbstangaben der Patienten auswirkt.

Auch die variierende Tageskondition der Patienten, losgelöst von der oben erwähnten Fatigue, sind als Einflussfaktoren auf die Messergebnisse zu berücksichtigen. So konnten Albrecht et al. (2001) zeigen, dass die Messergebnisse für die Parameter maximale Gehstrecke und maximale Gehzeit von der Tageskondition der Patienten abhängig sind. Die maximale Gehgeschwindigkeit hingegen stellte sich als stabilere, von der Tagesform unabhängige Messgröße heraus.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie Erkenntnisse aus vorangegangenen Studien legen die Notwendigkeit nahe, in Zukunft auch die Patientenangaben über ihre ihnen mögliche maximale Gehstrecke zu objektivieren.

In einer Arbeit von Créange et al. (2007) wurde mittels eines global positionierten Satelliten Technologie Odometers die maximale objektive Gehstrecke von MS-Patienten bestimmt (maximum objektive walking distance capacity, MOWD). Die MOWD korrelierte mit EDSS, MSWS-12, der Gehstrecke auf 10 Metern und der Gehgeschwindigkeit. Es wurden maximale Gehstrecken bis zu 4550 Metern gemessen, also weit über der im EDSS vorgegebenen maximalen Gehstreckenangabe von 500 Metern. Créange et. al. sehen in dem Odometer ein vielversprechendes Messinstrument zur Auswertung und Aufarbeitung von MS-Patienten-Daten.

In Summe lassen die fragwürdigen positiven und zudem geringen Korrelationen für die Gruppe der stärker gehbeeinträchtigten Patienten, sowie die eben erläuterten Schwachstellen den T8/T20 für diese Patientengruppe als unzuverlässig erscheinen.

4.2 Veränderungen der Messergebnisse im Krankheitsverlauf

Die vorliegende Studie untersuchte auch, ob Veränderungen in der Selbsteinschätzung der Patienten im zeitlichen Verlauf mit entsprechenden Veränderungen in den Gehstreckenmessungen T8 bzw. T20 einhergehen. Die Korrelationen zwischen diesen Komponenten sind in den Gruppen der Patienten, die weniger als 500 Meter gehen können (Gruppe I und II) nicht signifikant. Für die Patienten mit einer Gehstreckeneinschätzung von über 500 Metern (Gruppe III) findet sich eine signifikant schwache Korrelation.

Die negativen Korrelationen zeigen, dass Veränderungen der Selbsteinschätzung der Patienten und Veränderungen in den Gehstreckenmessungen sich nicht entsprechen. Obwohl Patienten eine nur geringe Veränderung ihrer Gehfähigkeit angeben, werden in Gehstreckenmessungen größere Veränderungen der Gehzeiten gemessen. Dieses Ergebnis bestätigt womöglich noch einmal die Beobachtungen vorangegangener Studien (Ringel et al., 2003), in denen gezeigt wurde, dass ein Großteil der Patienten nicht dazu in der Lage ist, ihr Gehvermögen richtig einzuschätzen (s.o.). Es ist deshalb möglich, dass die Gehstreckenmessungen das Fortschreiten motorischer Beeinträchtigungen sensitiver erfassen, als die eigene subjektive Wahrnehmung es vermag. Wird jedoch eine reelle Selbsteinschätzung der Patienten angenommen, so kann dem Ergebnis auch eine jeweils unterschiedliche Tageskondition zugrunde liegen, die zu größeren Differenzen in den Streckenmessungen führt (Albrecht et al., 2001).

Eine weitere Erklärung bietet die Überlegung, dass die Veränderungen in den Gehstreckenmessungen möglicherweise der Beeinträchtigung, die für den Patienten im alltäglichen Leben spürbar zum Tragen kommt, zeitlich voraus gehen, weshalb sie sich erst nachgelagert in veränderten Selbsteinschätzungen niederschlagen.

Cutter et al. (1999) untersuchten die Reliabilität des MSFC und dessen Sensitivität gegenüber Veränderungen im Gehvermögen. Es zeigte sich, dass Veränderungen des MSFC, der als quantitative Gehstreckenmessung den T8 beinhaltet, im ersten

Untersuchungsjahr einer Untersuchungsreihe konkordanten Veränderungen im EDSS, dessen Einstufung des Gehvermögens auf Selbstangaben der Patienten beruht, vorausgingen (Cutter et al., 1999). Dieses kann so ausgelegt werden, dass der T8 des MSFC im Vergleich zur eigenen Wahrnehmung der Patienten über ihr Gehvermögen, Veränderungen früher und somit sensitiver erfasst (Cohen et al., 2001), was sich mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie ergänzt, nämlich dass in Gehstreckenmessungen größere Veränderungen der Gehzeiten gemessen werden, als von Patienten selber wahrgenommen und angegeben werden.

Albrecht et al. (2001) untersuchten die Variabilität der gemessenen maximalen Gehstrecke an unterschiedlichen Tagen. Bei Patienten, die 10 – 500 Meter gehen können, wurden die maximale Gehstrecke und die schnellstmögliche Gehzeit in vier aufeinander folgenden Tagen gemessen. Die Ergebnisse zeigen eine derart ausgeprägte Varianz der maximalen Gehstrecke an den verschiedenen Tagen, dass sie in manchen Fällen eine eineinhalbfache Punkteverschiebung auf der EDSS-Skala nach sich zieht. Auch die maximale Gehzeit weist eine vergleichbare Variabilität auf. Hingegen stellt sich die durchschnittliche maximale Gehgeschwindigkeit als stabilere Messgröße heraus (Albrecht et al., 2001).

Dieses Ergebnis zeigt, dass die maximale Gehzeit, wenn auch eine repräsentative quantitative Messgröße, durchaus tagesformabhängigen Schwankungen unterliegt. Dieses könnte demnach auch Einfluss auf die Messwerte in der vorliegenden Arbeit haben.

In einer anderen Studie (Kaufman et al., 2000) wurde die Varianz der gemessenen T8-Gehzeiten bei Patienten im MS-Schub in drei hintereinander durchgeführten Testläufen (Referenz ist Patientenkollektiv in einer stabilen Phase der MS) bestimmt. Im Rahmen dieser Untersuchung kommen Kaufman et. al. zu der Annahme, dass eine Zunahme der gemessenen Gehzeit um 20% auf eine klinisch relevante Veränderung hinweist. Prozentveränderungen dieser Größenordnung scheinen mit Patientenangaben über zunehmende Beschwerden beim Gehen zu korrelieren. Für die vorliegende Arbeit bedeutet dies, dass die Patienten eine durch Messungen objektivierbare Veränderung ihres Gehvermögens von $\leq 20\%$ womöglich selber nicht als Verschlechterung wahrnehmen. In diesem Prozentbereich kommt es also zu einer Diskrepanz zwischen quantitativen Messergebnissen und Patientenangaben. Erst eine Zunahme der gemessenen Gehzeit um 20% und mehr nimmt der Patient als Veränderung seines Gehvermögens wahr und erhält somit klinische Relevanz.

Da der überwiegende Teil der Patienten der vorliegenden Studie sich durch diskrete Veränderungen in ihren Gehzeiten auszeichnen, wäre das Fazit aus der Studie von Kaufman et al. eine plausible Erklärung für das Missverhältnis von Veränderungen in den Gehstreckenmessungen zu den Veränderungen in den Gehstreckenangaben der Patienten.

4.3 Schrittlänge und -kadenz als weitere Diskriminatoren

Das dritte Anliegen der vorliegenden Arbeit war es, die Eignung von Schrittlänge und Schrittkadenz als weitere Diskriminatoren zu untersuchen. Betrachten man Schrittlänge und Schrittkadenz für die hier untersuchte Patientengruppe, so finden sich hoch signifikante Zusammenhänge zum einen zwischen diesen beiden Parametern und zum anderen auch zu den Gehstreckenmessungen T8, T20 und 6-Minuten-Test. Es zeigt sich, dass eine größere Schrittlänge mit einer schnelleren Schrittabfolge (Schrittkadenz) einhergeht. Die Untersuchung spiegelt wider, dass Patienten mit kleinen Schritten und zögerlichem Schrittwechsel langsamer gehen, als Patienten mit einem sicheren Gang und der Fähigkeit, größere Schritte zu setzen. Mit zunehmender Gangunsicherheit kommt es somit zu einer geringeren Frequenz der Schrittwechsel und folglich auch zu einem niedrigeren Gehtempo. Auch der 6-Minuten-Test unterstreicht nochmals diese Zusammenhänge. Patienten mit relativ intaktem Gehvermögen haben eine größere Schrittlänge und höher Schrittkadenz. Sie sind somit in der Lage, längere Strecken zurücklegen, als Patienten mit einer stärkeren Gehbeeinträchtigung.

Dieses stimmt mit dem Gangbild, welches bei den Gehstreckenmessungen der MS-Patienten häufig beobachtet wird, überein: unsicherer Gang und eine nicht selten bestehenden Ataxie mit langsamen, schleifenden und kurzen Schritten (verringerte Schrittlänge), langsamer Schrittübersetzung und verlängertem double limb support (Benedetti et al., 1999; Gehlsen et al., 1986; Morris et al., 2002).

Eine Studie von Martin et al. (2006) vergleicht das Gangbild von MS-Patienten (EDSS 0,0 – 2,5) ohne klinisch zum Tragen kommenden pyramidal-motorische Defizite mit dem einer gesunden Kontrollgruppe. Auf der 10-Meter-Teststrecke zeigen die MS-Patienten durchweg geringere Gehgeschwindigkeiten, kürzere Schrittlängen, verringerte Schrittkadenzen, verlängerten double limb support und Einschränkungen im Gleichgewicht. Martin et al. postulieren daher, dass Gang- und Gleich-

gewichtsstörungen größere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte, da diese Parameter bereits bei den geringgradig beeinträchtigten MS-Patienten signifikante Veränderungen aufweisen und somit höhere Effizienz der noch frühzeitiger an den klinischen Verlauf angepassten Therapiekonzepte erreicht werden könnte.

Die vorliegende Arbeit bekräftigt die Aussicht, mit den Parametern Schrittlänge und Schrittkadenz verlässliche Detektoren zur frühzeitigen Erfassung von Gangbildveränderungen bei MS-Patienten mit geringfügigen Einschränkungen im Gehvermögen zu haben. Weitere Studien zur Überprüfung der Validität sowie zur Definition von klinisch relevanten Veränderungen dieser Gangbildparameter sind sinnvoll.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Um im klinischen Alltag eine effiziente Anwendung und ökonomische Durchführung von Gehstreckenmessungen bei Patienten mit Multipler Sklerose zu erreichen, muss die dem Grad der Gehbehinderung entsprechend unterschiedliche Relevanz der Messmethoden genauer untersucht und berücksichtigt werden.

Es stellt sich nun die Frage, woran sich der Kliniker orientieren kann, wenn es um die differenzierte und ökonomische Anwendung der Gehstreckenmessungen geht. Welche Streckenmessungen sind für den jeweiligen Patienten sinnvoll und aussagekräftig?

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spiegeln überwiegend lediglich marginale Unterschiede zwischen den Streckenmessungen wider. So deckt der T20 im Vergleich zum T8 die motorischen Defizite der MS-Patienten nicht nennenswert deutlicher auf. Bei den Patienten, die nach Selbstangabe mehr als 500 Meter gehen können, lassen sich mit Hilfe des 6-Minuten-Tests schon eher Varianzen in der Ausprägung von Einschränkungen abbilden, so dass zu überlegen ist, für diese Patientengruppe den 6-Minuten-Test zur Erfassung von Gehbeeinträchtigungen mit einzubeziehen.

Die Selbsteinschätzung des Gehvermögens von MS-Patienten steht häufig in Diskrepanz zu den objektiven Gehstreckenmessungen, was Folge fehlerhafter Selbsteinschätzung bezüglich des Gehvermögens sein kann. Weitere mögliche Einflussfaktoren können ungenaue Instruktion durch den Untersucher, schlechte Teststreckenbedingungen, der insbesondere auf kurzen Strecken zum Tragen kommende

Beschleunigungsfaktor, die das Gehen beeinflussende unterschiedlichen Belastungsqualitäten Ausdauer und Schnelligkeit, Motivation von Patient und Untersucher, Fatigue sowie eine variierende Tageskondition sein.

Des Weiteren ist vorstellbar, dass insbesondere MS-Patienten mit fortgeschrittener Gehbehinderung infolge einer Nichtakzeptanz ihrer gesundheitlichen Situation zu einer Bagatellisierung ihrer Defizite und somit zur Selbstüberschätzung ihrer motorischen Fähigkeiten neigen.

So bleibt festzuhalten, dass der T8 nach wie vor eine verlässliche quantitative Messgröße zur Erfassung der Gehbeeinträchtigung bei MS-Patienten darstellt. Dieser Studie zu Folge gestaltet sich der T20 nicht als ein sensitiveres Beeinträchtigungsmaß im Vergleich zum T8. Um auch bei MS-Patienten mit einem Gehvermögen von über 500 Metern eine Progression motorischer Defizite möglichst frühzeitig zu erfassen, könnte der 6-Minuten-Test zukünftig eine zusätzliche hilfreiche quantitative Messgröße sein. Zur Bestimmung der Reliabilität und Sensitivität des 6-Minuten-Tests bedarf es jedoch noch weiterer Studien mit größeren Patientenkollektiven.

Die Parameter Schrittlänge und Schrittkadenz stellen durchaus in Betracht zu ziehende zusätzliche Diskriminatoren dar, um Gangbildveränderungen bei MS-Patienten mit geringfügigen Einschränkungen im Gehvermögen frühzeitig zu erfassen. Auch diese Messwerte könnten deshalb für die Verlaufsbeurteilung der Erkrankung, insbesondere im Rahmen therapeutischer Maßnahmen, hilfreich sein. Vor Einbezug von Schrittlänge und Schrittkadenz in gängige klinische Testverfahren für die Bewertung des Gehvermögens von MS-Patienten, müssten jedoch weitere Studien zur differenzierten Betrachtung der Verlässlichkeit der beiden Parameter durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose umfasst ein vielfältiges Krankheitsbild mit im Vordergrund stehenden motorischen Defiziten. Der spastisch-ataktische Gang ist die am häufigsten vorkommende Gangstörung. Zudem bilden sich oftmals Paresen und Spastiken heraus. Es wurden diverse Bewertungsskalen zur Erfassung motorischer Beeinträchtigungen entworfen, von denen sich der EDSS, MSFC, sowie der T8 als objektive Gehstreckenmessung als Standards in der klinischen Untersuchung von an Multipler Sklerose erkrankten Patienten etabliert haben. Bisherige Studien konzentrierten sich ausschließlich auf die Untersuchung von Verlässlichkeit und Sensitivität einzelner Bewertungssysteme. Was bislang keine Berücksichtigung fand, war die differenzierte Betrachtung von Gehstreckenmessungen in Hinblick auf die unterschiedlichen Beeinträchtigungsgrade der Patienten.

Die vorliegende Studie untersucht die Gehstreckenmessungen T8, T20 und den 6-Minuten-Test und hinterfragt die Hypothesen, dass der T8 für Patienten mit einer Selbsteinschätzung ihres Gehvermögens von unter 100 Metern ein sensitives Beeinträchtigungsmaß darstellt, der T20 als sinnvolle Streckenmessung bei einem Gehvermögen von 100 – 500 Metern fungiert und der 6-Minuten-Test ein empfindliche Messmethode bei selbsteingeschätztem Gehvermögen von mehr als 500 Metern ist. Für die Analyse der Messgrößen T8 und T20 standen diesem retrospektivem Teil der Untersuchung die Daten von 630 Patienten zur Verfügung. Zur prospektiven Erörterung des 6-Minuten-Tests konnten 30 Patienten gewonnen werden.

Bei den Patienten mit einer Gehstrecke unter 100 Metern zeigt sich kein verlässlicher Zusammenhang zwischen den subjektiven Gehstreckenangaben und T8 bzw. T20, da hier eine nicht plausible positive Korrelation vorliegt.

Aufgrund der beschriebenen fragwürdigen Ergebnisse bezüglich des T8/T20 muss entweder deren Reliabilität bezüglich der Patienten mit einer auf unter 100 Meter reduzierten Gehstrecke oder die korrekte Testdurchführung des T8/T20 angezweifelt werden.

Anlässlich der vorliegenden Ergebnisse lässt sich der T20 durchaus als sensitive Messgröße für Patienten mit einem Gehvermögen von über 100 Metern beschreiben, jedoch bringt der T20 gegenüber dem T8 keine nennenswert neueren Informationen über das Gehvermögen der MS-Patienten. Ob der T20 zukünftig zur klini-

schen Einstufung motorischer Defizite von MS-Patienten zum Tragen kommen sollte, ist deshalb zu überdenken.

Als zusätzliche quantitative Messgröße für die Gruppe derer, die ein Gehvermögen von über 500 Metern angeben, erscheint der 6-Minuten-Test durchaus sinnvoll. Dies müsste in weiteren Studien evaluiert werden.

Weitere differenziertere Studien zu den Parametern Schrittlänge und Schrittkadenz wären lohnenswert, denn sie scheinen ökonomisch und ohne großen Zeitaufwand durchführbare sensitive Methoden zur frühzeitigen Erfassung von Veränderungen des Gehvermögens bei MS-Patienten zu sein und könnten sich darüber hinaus womöglich als Kontrollgrößen für den Krankheitsverlauf sowie für die therapeutische Effizienz erweisen.

6 Literaturverzeichnis

- Albrecht, H., C. Wötzel, L. P. Erasmus, M. Kleinpeter, M. König und W. Pöllmann (2001) Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter. *Multiple Sclerosis* 2: 105 - 109.
- Amato, M. und Portaccio (2007) Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 29: 118 - 122.
- Benedetti, M. G., R. Piperno, L. Simonici, P. Bonato, A. Tonini und S. Giannini (1999) Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 5: 363 - 368.
- Brück, W., P. Porada, S. Poser, P. Rieckmann, F. Hanefeld, H. A. Kretschmar und H. Lassmann (1995) Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology* 38: 788 - 796.
- Buljevac, D., H. Z. Flach, W. C. Hop, D. Hijdra, J. D. Laman, H. F. J. Savelkoul, F. G. A. van der Meche, P. A. van Doorn und R. Q. Hintzen (2002) Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 125: 952 - 960.
- Butland, R. J., J. Pang, E. R. Gross, A. A. Woodcock und D. M. Geddes (1982) Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 284: 1607 - 1608.
- Chetta, A., A Rampello, E. Marangio, S. Merlini, F. Dazzi, M. Aiello, F. Ferraro, A. Foresi, M. Franceschini und D. Olivieri (2004) Cardiorespiratory response to walk in multiple sclerosis patients. *Respiratory Medicine* 98: 522 - 529.
- Chiappa, K. H. (1997) *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Raven Press, New York.
- Cohen, J. A., G. R. Cutter, J. S. Fischer, A.D. Goodman, F.R. Heidenreich, A. J. Jak, J. E. Kniker, M. F. Kooijmans, J.M. Lull, A. W. Sandroock, J. H. Simon, N. A. Simonian und J. N. Whitaker (2001) Use of the multiple sclerosis func-

- tional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Archives of Neurology* 58: 961 - 967.
- Cohen, J. A., J. S. Fischer, D. M. Bolibrush, A. J. Jak, J. E. Kniker, L. A. Mertz, T. T. Skaramagas und G. R. Cutter (2000) Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology* 54: 802 - 806.
- Compston, A. und A. Coles (2002) Multiple Sclerosis. *Lancet* 359: 1221 - 1231.
- Cooper, K. H. (1968) A means of assessing maximal oxygen uptake. *Journal of the American Medical Association* 203: 201 - 204.
- Créange, A., I. Serre, M. Levasseur, D. Audry, A. Nineb, D. Boerio, T. Moreau und P. Maison (2007) Walking capacities in multiple sclerosis measured by global positioning system odometer. *Multiple Sclerosis* 13: 220 - 223.
- Cutter, G. R., M. L. Baier, R. A. Rudick, D. L. Cookfair, J. S. Fischer, J. Petkau, K. Syndulko, B. G. Weinshenker, J. P. Antel, C. Confavreux, G. W. Ellison, F. Lublin, A. E. Miller, S. M. Rao, S. Reingold, A. Thompson und E. Willoughby (1999) Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122: 871 - 882.
- Damek, D. M. und E. A. Shuster (1997) Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings* 72: 977 - 989.
- Fazekas, F., H. Offenbacher, S. Fuchs, R. Schmidt, K. Niederkorn, S. Horner und H. Lechner (1988) Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38: 1822 - 1825.
- Felgenhauer, K., H. J. Schädlich, M. Nekić und R. Ackermann (1985) Cerebrospinal fluid virus antibodies. A diagnostic indicator for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 71: 291 - 299.
- Fisk, J. D., A. Pontefract, P. G. Ritvo, C. J. Archibald und T. J. Murray (1994) The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 21: 9 - 14.
- Flachenecker, P., U. Zettl, U. Götze, J. Haas, S. Schimrigk, W. Elias, M. Pette, M. Eulitz, M. Hennig, J. Bertram, R. Hollweck, A. Neiss, M. Daumer, D.

- Pitschnau-Michel und P. Rieckmann (2005) MS-Register in Deutschland - Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Der Nervenarzt* 76: 967 - 975.
- Francis, D. A., P. Bain, A. V. Swan und R. A. C. Hughes (1991) An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 48: 299 - 301.
- Gayou, A., B. Brochet und V. Dousset (1997) Transitional progressive multiple sclerosis: A clinical and imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 63: 396 - 398.
- Gehlsen, G., K. Beekman, N. Assmann, D. Winant, M. Seidle und A. Carter (1986) Gait characteristics in multiple sclerosis: progressive changes and effects of exercise on parameters. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 67: 536 - 539.
- Goddin, D. S., G. C. Ebers, K. P. Johnson, M. Rodriguez, W. A. Sibley und J. S. Wolinsky (1999) The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 52: 1737 - 1745.
- Gold, R. und P. Rieckmann (2004) Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose. 3. Auflage. Uni-Med Verlag, Bremen.
- Gold, S. M., C. Heesen, H. Schulz, U. Guder, A. Mönch, J. Gbadamosi, C. Buhmann und K. H. Schulz (2001) Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Multiple Sclerosis* 7: 119 - 130.
- Goldman, M., R. A. Marrie und J. A. Cohen (2008) Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Multiple Sclerosis* 14: 383 - 390.
- Goodkin, D. E., D. L. Cookfair, K. Wende, D. Bourdette, P. Pullicino, B. Scherokman und R. Whithman (1992) Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 42: 859 - 863.
- Goodkin, D. E., R. L. Priore, K. Wende, M. Campion, D. Bourdette, R. M. Herndon, J. S. Fischer, L. D. Jacobs, D. L. Cookfair, R. A. Rudick, J. R. Richert, A. M. Salazar, C. V. Granger, J. H. Simon, J. J. Alam, D. M. Bartoszak, J. Braiman,

- C. M. Brownschidle, M. E. Coats, S. L. Cohan, D. S. Dougherty, R. P. Kin-
kel, M. K. Mass, F. E. Munschauer III, P. Pullicino, B. Scherokman, B. Wein-
stock-Guttman und R. H. Whitham (1998) Comparing the ability of various
composite outcomes to discriminate treatment effects in MS clinical trials.
Multiple Sclerosis 4: 480 - 486.
- Goodkin, D. E. und R. A. Rudick (1998) *Advances in clinical trial design, treatment
and future perspectives*. Springer Verlag, London.
- Graham, R. C. und R. A. C. Hughes (2006) Clinimetric properties of a walking scale
in peripheral neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*
77: 977 - 979.
- Halliday, A. M., W. I. McDonald und J. Mushin (1972) Delayed visual evoked re-
sponse in optic neuronitis. *Lancet* 1: 139 - 145.
- Hauser, S. L., D. M. Dawson, J. R. Leirich, M. F. Beal, S. V. Kevy, R. D. Propper, J.
A. Mills und H. L. Weiner (1983) Intensive immuno-suppression in progres-
sive multiple sclerosis: a randomized three-arm study of high-dose cyclopho-
phamide, plasma exchange, and ACTH. *The New England Journal of Medi-
cine* 308: 173 - 180.
- Heesen, C., J. Böhm, C. Reich, J. Kasper, M. Goebel und S. M. Gold (2008) Patient
perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function
are the most valuable. *Multiple Sclerosis* 14: 988 - 991.
- Hobart, J. C., S. Cano, J. Zajicek und A. Thompson (2007) Rating scales as out-
come measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and rec-
ommendations. *The Lancet Neurology* 6: 1094 - 1105.
- Hobart, J. C., D. L. Lamping, R. Fitzpatrick und A. Thompson (2001) The multiple
sclerosis impact scale (MSIS-29), a new patient-based outcome measure.
Brain 124: 962 - 973.
- Hobart, J. C., A. Riazi, D. L. Lamping, R. Fitzpatrick und A. Thompson (2003) Mea-
suring the impact of MS on walking ability: the 12-item MS walking scale
(MSWS-12). *Neurology* 60 (1): 31 - 36.
- Hobart, J. C., A. Riazi, D. L. Lamping, R. Fitzpatrick und A. Thompson (2005) How
responsive is the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)? A comparison

- with some other self report scales. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76: 1539 - 1543.
- Jacobs, L. D., D. L. Cookfair, R. A. Rudick, R. M. Herndon, J. R. Richert, A. M. Salazar, J. S. Fischer, D. E. Goodkin, C. V. Granger, J. H. Simon, J. J. Alam, D. M. Bartoszak, D. Bourdette, J. Braiman, C. M. Brownschidle, M. E. Coats, S. L. Cohan, D. S. Dougherty, R. P. Kinkel, M. K. Mass, F. E. Munschauer III, R. L. Priore, P. Pullicino, B. Scherokman und R. H. Whitham (1998) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 352: 1498 - 1504.
- Kappos, L. (1999) Multiple Sklerose. In *Praxis der Neurologie*, Hrsg. von K. Kunze. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart, New York: 626 - 640.
- Kaufman, M., D. Moyer und J. Norton (2000) The significant change for the timed 25-foot walk in the multiple sclerosis functional composite. *Multiple Sclerosis* 6: 286 - 290.
- Keegan, B. M. und J. H. Noseworthy (2002) Multiple Sclerosis. *Annual Review in Medicine* 53: 285 - 302.
- Kesselring, J., T. Brandt, R. Cohen, H. Helmchen und L. R. Schmidt (2005) Multiple Sklerose. 4. Auflage. Kohlhammer, Stuttgart.
- Kragt, J. J., A. J. Thompson, X. Montalban, M. Tintoré, J. Río, C. H. Pohlman und B. M. Uitdehaag (2008) Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology* 70: 1084 - 1091.
- Krupp, L. B., L. A. Alvarez, N. G. La Rocca und L. Scheinberg (1988) Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 45: 435 - 437.
- Krzovska, M: (2006) *Neurologie*. 1. Auflage. Elsevier Urban und Fischer, München, Jena.
- Kurtzke, J. F. (1983) Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444 - 1452.
- Lauer, K. (1994) Multiple sclerosis in the old world: the new old map. In *Multiple Sclerosis in Europe. An Epidemiological Update*, Hrsg. von W. Firnhaber und K. Lauer. LTV Press, Darmstadt: 14 - 27.

- Lublin, F., M. L. Baier und G. R. Cutter (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61: 1528 - 1532.
- Lublin, F. und S. Reingold (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 46 (907 - 911).
- Marrie, R. A. und M. Goldman (2007) Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 13: 1176 - 1182.
- Martin, C. L., B. A. Phillips, T. J. Kilpatrick, H. Butzkueven, N. Tubridy, E. McDonald und M. P. Galea (2006) Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Multiple Sclerosis* 12: 620 - 628.
- McDonald, W. I., A. Compston, G. Edan, D. E. Goodkin, H.-P. Hartung, F. Lublin, H. F. McFarland, D. W. Paty, C. H. Polman, S. Reingold, M. Sandberg-Wolheim, W. A. Sibley, A. Thompson, S. Van Den Noort, B. G. Weinshenker und J. S. Wolinsky (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 50: 121 - 127.
- McGuigan, C. und M. Hutchinson (2004) Confirming the validity and responsiveness of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). *Neurology* 62: 2103 - 2105.
- Morris, M. E., C. Cantwell, L. Vowels und K. Dodd (2002) Changes in gait and fatigue from morning to afternoon in people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 72: 361 - 365.
- Neumann, H., I. M. Medana, J. Bauer und H. Lassmann (2002) Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends of Neurosciences* 25: 313 - 319.
- Nilsagard, Y., L.-G. Gunnarsson und E. Denison (2007) Self-perceived limitations of gait in persons with multiple sclerosis. *Advances in Physiotherapy* 9: 136 - 143.
- Noseworthy, J. H., M. K. Vandervoort, C. J. Wong, G. C. Ebers und The Canadian Cooperative MS Study Group (1990) Interrater variability with the expanded disability status scale (EDSS) and functional systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 40: 971 - 975.

- Offenbacher, H., F. Fazekas, R. Schmidt, W. Freidel, E. Flooh, F. Payer und H. Lechner (1993) Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 43: 905 - 909.
- Pearson, O. R., M. E. Busse, R. W. M. van Deursen und C. M. Wiles (2004) Quantification of walking mobility in neurological disorders. *QJM* 97: 463 - 475.
- Poser, C. M., D. W. Paty, L. Scheinberg, W. I. McDonald, F. A. Davis, G. C. Ebers, K. P. Johnson, W. A. Sibley, D. H. Silberberg und W. W. Tourtellotte (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 13: 227 - 231.
- PRISMS Study Group (1998) Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352: 1491 - 1497.
- Riazi, A. (2006) Patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *The International MS Journal* 13: 92 - 99.
- Riazi, A., A. J. Thompson und J. C. Hobart (2004) Self-efficacy predicts self-reported health status in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 10: 61 - 66.
- Ringel, I., G. Gillwaldt, U. Zettl und D. Rostock (2003) Fehleinschätzung der Gehstrecke und deren Auswirkungen auf den EDSS bei MS-Patienten. *Aktuelle Neurology* 30 (Supplement 1): 1 - 236.
- Rodriguez, M., A. Siva, J. Ward, K. Stolp-Smith, P. O'Brien und L. Kurland (1994) Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 44: 28 - 33.
- Rosti-Otajärvi, E., P. Hämäläinen, K. Koivisto und L. Hokkanen (2008) The reliability of the MSFC and its components. *Acta Neurologica Scandinavica* 117: 421 - 427.
- Rudick, R. A., J. P. Antel, C. Confavreux, G. R. Cutter, G. W. Ellison, J. S. Fischer, F. Lublin, A. E. Miller, J. Petkau, S. M. Rao, S. Reingold, K. Syndulko, A. Thompson, J. Wallenberg, B. G. Weinshenker und E. Willoughby (1996) Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 40: 469 - 479.

- Rudick, R. A., J. P. Antel, C. Confavreux, G. R. Cutter, G. W. Ellison, J. S. Fischer, F. Lublin, A. E. Miller, J. Petkau, S. M. Rao, S. Reingold, K. Syndulko, A. Thompson, J. Wallenberg, B. G. Weinshenker und E. Willoughby (1997) Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcome Task Force. *Annals of Neurology* 42: 379 - 382.
- Sadovnick, A. D. und G. C. Ebers (1995) Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 13: 99 - 118.
- Sadovnick, A. D., G. C. Ebers, D. A. Dyment, N. J. Risch, D. Bulman und G. P. A. Rice (1996) Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *Lancet* 347: 1728 - 1730.
- Savci, S., D. Inal-Ince, H. Arıkan, A. Guclu-Gunduz, N. Cetisli-Korkmaz, K. Armutulu und R. Karabudak (2005) Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation* 27: 1365 - 1371.
- Scheinberg, L., N. Holland, N. G. La Rocca, P. Laitin, A. Bennett und H. Hall (1980) Multiple Sclerosis; Earning a living. *New York State Journal of Medicine* 80: 1395 - 1400.
- Schumacher, G. A., G. Beebe, R. F. Kibler, L. Kurland, J. F. Kurtzke, F. McDowell, B. Nagler, W. A. Sibley, W. W. Tourtellotte und T. Willmon (1965) Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of The New York Academy of Sciences* 122: 552 - 568.
- Schwartz, C. E., L. Coulthard-Morris und Q. Zeng (1996) Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 77: 165 - 170.
- Schwid, S. R. et al. (1999) What is a clinically significant change in a quantitative functional measure? *Neurology* 52 (Supplement 2): A549.
- Schwid, S. R., A. D. Goodman, D. H. Mattson, C. Mihai, K. M. Donohoe, M. D. Petrie, E. A. Scheid, J. T. Dudman und M. P. McDermott (1997) The measurement of ambulatory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 49: 1419 - 1424.

- Sipe, J. C., R. L. Knobler, S. L. Braheny, G. P. A. Rice, H. S. Panitch und M. B. A. Oldstone (1984) A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 34: 1368 - 1372.
- Smith, K. J., R. Kapoor, S. M. Hall und M. Davies (2001) Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Annals of Neurology* 49: 470 - 476.
- Solari, A., D. Radice, L. Manneschi, L. Motti und E. Montanari (2005) The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. *Journal of the Neurological Sciences* 228: 71 - 74.
- Thoumie, P., S. Lamotte, S. Cantalloube, M. Faucher und G. Amarenco (2005) Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 11: 485 - 491.
- Trapp, B. D., J. Peterson, R. M. Ransohoff, R. A. Rudick, S. Mörk und L. Bö (1998) Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 338: 278 - 285.
- Verdier-Tailefer, M. H., M. Zuber, O. Lyon-Caen, M. Clanet, O. Gout, C. Louis und A. Alperovitch (1991) Observer disagreement in rating neurologic impairment in multiple sclerosis: facts and consequences. *European Neurology* 31: 117 - 119.
- Weinshenker, B. G., G. P. A. Rice, J. H. Noseworthy, W. Carriere, J. Baskerville und G. C. Ebers (1991a) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 114: 1045 - 1056.
- Weinshenker, B. G., G. P. A. Rice, J. H. Noseworthy, W. Carriere, J. Baskerville und G. C. Ebers (1991b) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 114: 1057 - 1067.
- Whitaker, J. N., P. H. Williams, B. A. Layton, H. F. McFarland, L. A. Stone, M. E. Smith, D. Kachelhofer, E. L. Bradley, S. Burgard, G. Zhao und D. W. Paty (1994) Correlation of clinical features and findings on cranial magnetic resonance imaging with urinary myelin basic protein-like material in patients with multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 35: 577 - 585.

Zipp, F., J. G. Weber, S. Huber, S. Sotigu, A. Czlankowska, E. Holler, E. Albert, E. H. Weiss, H. Wekerle und R. Hohlfeld (1995) Genetic control of multiple sclerosis: increased production of lymphotoxin and tumor necrosis factor-alpha by HLA-DR2+ T cells. *Annals of Neurology* 38: 723 - 730.

7 Anhang

1. **Objektive pathologische Befunde** bei der neurologischen Untersuchung, die auf eine Störung des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind.
2. Es müssen entweder durch den neurologischen Befund oder die Anamnese eindeutige Hinweise auf die Beteiligung von **zwei oder mehr** voneinander getrennten Bereichen des Zentralnervensystems bestehen.
3. Zeitlich muss die Erkrankung abgelaufen sein entweder
 - in **zwei oder mehr Episoden** von Verschlechterung, die jeweils durch eine Periode gleichbleibenden Befindens oder Besserung von einem oder mehr Monaten getrennt sind, wobei jede Episode mindestens 24 Stunden angedauert haben muss, oder
 - langsame bzw. stufenweise Progression von Beschwerden und Symptomen über einen **Zeitraum von mindestens 6 Monaten**.
4. Die Symptome sollen primär auf Störungen im Bereich der weißen Substanz des Zentralnervensystems hinweisen.
5. Manifestationsalter zwischen 10 und 50 Jahren.
6. Die Beschwerden und Symptome der Patienten sollen nach dem Urteil eines erfahrenen Neurologen nicht durch eine andere bekannte neurologische Erkrankung besser erklärbar sein.

Tabelle 1: Schumacher-Kriterien (Schumacher et al., 1965)

- Allgemeine Voraussetzungen: Erkrankungsbeginn nicht vor dem zehnten und nach dem 59. Lebensjahr, Ausschluss anderer Erkrankungen durch einen kompetenten Neurologen
- 1. Klinisch gesicherte Diagnose
Zwei Schübe und zwei voneinander räumlich abgetrennte Herde im Zentralnervensystem durch den neurologischen Befund dokumentiert
oder
zwei Schübe, ein Herd im neurologischen Befund, ein zusätzlicher Herd durch paraklinische Untersuchungen belegt
- 2. Durch Laboruntersuchungen untermauerte Diagnose
Zwei Schübe, ein Herd durch neurologische Untersuchung oder paraklinische Befunde dokumentiert, zusätzlich Nachweis von oligoklonalen Banden oder/und erhöhter autochthoner IgG-Produktion im Zentralnervensystem
oder
- ein Schub, zwei Herde im neurologischen Untersuchungsbefund und Nachweis oligoklonaler Banden und/oder erhöhtem IgG
oder
ein Schub, ein Herd durch neurologischen Befund und ein Herd durch paraklinische Untersuchungen dokumentiert und Nachweis oligoklonaler Banden und/oder erhöhtem IgG im Liquor.

Tabelle 2: Poser-Kriterien (Poser et al., 1983)

Klinische Präsentation (Schübe)	Objektivierbare klinische Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	<ul style="list-style-type: none"> keine; klinische Evidenz ausreichend (zusätzliche Evidenz wünschenswert und muss dann mit MS vereinbar sein)
2 oder mehr	1	<ul style="list-style-type: none"> <i>räumliche</i> Dissemination im MRT oder positiver Liquorbefund und 2 od. mehr MS-typ. Läsionen im MRT oder weiterer klinischer Schub
1	2 oder mehr	<ul style="list-style-type: none"> <i>zeitliche</i> Dissemination im MRT oder zweiter klinischer Schub
1 (monosymptomatische Präsentation)	1	<ul style="list-style-type: none"> <i>räumliche</i> Dissemination im MRT od. 2 oder mehr MS-typ. Läsionen im MRT + pos. Liquorbefund und <i>zeitliche</i> Dissemination im MRT oder zweiter klinischer Schub
0 (primär progredienter Verlauf)	1	<ul style="list-style-type: none"> positiver Liquorbefund und <i>räumliche</i> Dissemination im MRT <ul style="list-style-type: none"> - 9 T2-Läsionen im Gehirn - oder 2 Läsionen im RM - oder 4-8 cerebrale + 1 RM-Läsionen - oder positive VEPs + 4-8 cerebrale MRT-Läsionen - oder positive VEPs + = 4 cerebrale MRT-Läsionen + 1 RM-Läsion und <i>zeitliche</i> Dissemination im MRT oder kontinuierliche Progression für 1 Jahr.

Tabelle 3: McDonald-Kriterien

Typische Liquorbefunde bei MS
<ul style="list-style-type: none"> • in ca. 1/3 lymphozytäre Pleozytose (üblicherweise < 50 ul) • Albuminquotient in nur ca. 20% leicht erhöht • IgG-Index bei >85% der Patienten erhöht • IgG-Synthese in isoelektrischer Fokussierung bei 90% • MRZ-(Maser/Röteln/Zoster) Reaktion bei 95% erhöht.

Tabelle 4: Typische Liquorbefunde bei MS

Symptombild	Empfohlene MRT-Untersuchung
Klinisch isoliertes Symptom	
Vermutete zerebrale Lokalisation	Gehirn
Vermutete spinale Lokalisation	Rückenmark + Gehirn
Optikusneuritis	Gehirn
Klinisch sichere MS	
Erste Untersuchung	MRT des Gehirns; zusätzlich spinales MRT wenn vorwiegend spinale Symptome oder cranielles MRT nicht eindeutig
Im Verlaufe der Erkrankung	Bei Auftreten atypischer Symptome; vor Beginn oder bei Wechsel einer immunmodulatorischen Therapie

Tabelle 5: Empfehlungen zum Einsatz der Kernspintomographie bei vermuteter oder gesicherter MS (nach Fazekas et al. (1988)).

8 Danksagung

Hiermit danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Neuroimmunologie und Klinische Multiple Skleroseforschung, die mir erhobene Daten zur Verfügung gestellt und bei der Aufnahme neuer Daten geholfen haben.

Ganz besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. med Christoph Heesen, der mich während der gesamten Zeit betreut hat und stets mit viel Geduld beratend zur Seite stand.

Ebenso danke ich den Kollegen des Reha-Zentrums Berliner Tor für ihre offene und freundliche Unterstützung.

Bei Christine Reich und Jana Linke möchte ich mich ganz herzlich dafür bedanken, dass sie mich in die Benutzung von SPSS eingewiesen und mich bei der statistischen Auswertung beraten haben.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinem sehr guten Freund Till Mettig bedanken, der mir sehr viel seiner Lebenszeit geschenkt hat, um mir Kraft schenkend beiseite zu stehen. Vielen Dank für Deine diversen gedanklichen Eingebungen und Anregungen sowie Deine Motivationsarbeit.

Und nicht zu aller letzt gilt der größte Dank meiner Mutter, die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht und mich stets in allen Zielen und Visionen selbstlos unterstützt hat.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten Amelie Alpen

geboren am 31.08.1977 in Hamburg

Schulbildung

09/1994 – 07/1995 Northview-High-School (Alabama / USA)

09/1988 – 07/1997 Gymnasium Blankenese (Abschluss: Abitur)

Studium

10/1997 – 09/1998 Magisterstudiengang für das Fach Französisch an der Universität Hamburg

10/1998 – 09/1999 Studiengang Schulmusik an der Hochschule für Musik und Theater in Hamburg mit Studiengang Lehramt Grund- und Mittelstufe und Erziehungswissenschaften an der Universität Hamburg

10/1999 – 09/2002 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität in Halle-Wittenberg

09/2002 Physikum

10/2002 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin für den klinischen Abschnitt an der Universität Hamburg

09/2003 Erstes Staatsexamen

09/2005 Zweites Staatsexamen

10/2005 – 09/2006 Praktisches Jahr in der Asklepios Klinik Altona in Hamburg

11/2006 Drittes Staatsexamen

Berufstätigkeit

02/2007 – 05/2008 Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Asklepios Klinik Altona

seit 06/2008 Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Asklepios Klinik Nord/Heidelberg

10 Erklärung

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 entnommen 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.