

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuroimmunologie und Klinische Multiple Sklerose Forschung

Direktor: Prof. Dr. med. Roland Martin

Prognostische Bedeutung des Dexamethason-CRH-Suppressionstests bei Multipler Sklerose

Dissertation

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

vorgelegt von:

Sara Maria Schömig
aus Hamburg

Hamburg, 2010

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.02.2011**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Heesen

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Klaus Wiedemann

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. Tim Magnus

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
2	EINLEITUNG	1
2.1	FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	1
2.2	MULTIPLE SKLEROSE	2
2.2.1	<i>Epidemiologie</i>	2
2.2.2	<i>Ätiologie</i>	2
2.2.3	<i>Pathogenese</i>	3
2.2.4	<i>Symptomatik</i>	3
2.2.5	<i>Verlauf</i>	4
2.2.6	<i>Diagnostik</i>	5
2.2.7	<i>Therapie</i>	5
2.2.8	<i>Prognose</i>	6
2.3	HHN-ACHSE UND GLUCOCORTICOIDE: AUFBAU, FUNKTION UND BEDEUTUNG....	7
2.3.1	<i>Glucocorticoide</i>	7
2.3.2	<i>HHN-Achsen-Struktur</i>	8
2.3.3	<i>EAE und HHN-Achse</i>	10
2.3.4	<i>Cortisol, Dex-CRH-Test und die Rolle des Vasopressins bei MS</i>	10
2.3.5	<i>HHN-Achsen-Aktivität bei Multipler Sklerose</i>	12
2.3.6	<i>HHN-Achsen-Dysregulation und MS-bedingte Beeinträchtigungen</i>	14
3	PATIENTEN UND METHODEN	16
3.1	DURCHFÜHRUNG	16
3.2	DEXAMETHASON-CRH-SUPPRESSIONSTEST (DEX-CRH-TEST)	17
3.3	TESTS BEI DER ZWEITEN UNTERSUCHUNG 2008	18
3.3.1	<i>Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS)</i>	18
3.3.2	<i>Subjektive Zustandsveränderung</i>	19
3.3.3	<i>Symbol Digit Modalities Test (SDMT)</i>	19
3.3.4	<i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i>	19
3.3.5	<i>Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS)</i>	20
3.3.6	<i>Oraler Dexamethason-Suppressionstest</i>	20
3.4	ERHOBENE UND ERRECHNETE KLINISCHE CHARAKTERISTIKA	21
3.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	22
4	ERGEBNISSE	24
4.1	NICHT TEILNEHMENDE, AUS- UND EINGESCHLOSSENE PATIENTEN	24
4.2	EINTEILUNG VON RESPONDER-GRUPPEN UND VERGLEICH IHRER KLINISCHEN CHARAKTERISTIKA	26
4.2.1	<i>Median Split</i>	27
4.2.1.1	<i>Gruppenvergleich nach ACTH-Median-Split</i>	28
4.2.1.2	<i>Gruppenvergleich nach dem Cortisol-Median-Split</i>	31
4.2.2	<i>Einteilung nach Referenzwerten</i>	33

4.2.2.1	Vergleich der ACTH-Responder-Gruppen.....	34
4.2.2.2	Vergleich der Cortisol-Responder-Gruppen.....	37
4.2.3	<i>Quartil Split</i>	39
4.2.3.1	Quartil Split: Hypo- und Hyper-Responder versus Normal-Responder 40	
4.2.3.1.1	ACTH: Normal-Responder versus Hypo- und Hyper-Responder..	40
4.2.3.1.2	Cortisol: Normal-Responder versus Hypo- und Hyper-Responder	43
4.2.3.2	Quartil Split: Normal-Responder versus Hyper-Responder.....	45
4.2.3.2.1	ACTH: Normal-Responder versus Hyper-Responder.....	45
4.2.3.2.2	Cortisol: Normal-Responder versus Hyper-Responder.....	48
4.3	STABILITÄT DER MS.....	50
4.4	SPEICHEL-CORTISOL.....	52
5	DISKUSSION	57
5.1	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK.....	64
6	ZUSAMMENFASSUNG	68
7	LITERATURVERZEICHNIS	70
8	ANHANG	81
9	DANKSAGUNG	83
10	LEBENS LAUF	84
11	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	85

1 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AU	Arbitrary Units
AUC	Area under the curve
CAMBS	Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score
CIS	Clinically Isolated Syndrome
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
Dex-CRH-Test	Dexamethason-CRH-Suppressionstest
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GALP	Galanin-Like Peptide
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HALEMS	Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
MPI	Multifaktorieller Prognose Index
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
POMC	Proopiomelanocortin
PP	Primary-progressive
PR	Progressive-relapsing
RR	Relapsing-remitting
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SP	Secondary-progressive
ZNS	Zentralnervensystem

2 Einleitung

2.1 Fragestellung und Hypothesen

Bislang sind kaum Marker bekannt, die eine zuverlässige Aussage über den individuellen Verlauf der Multiplen Sklerose zuließe. Eine solche Prognose könnte jedoch für die Entwicklung von Therapiestrategien ausschlaggebend sein. Auch für die Patienten selbst wäre das Wissen um die voraussichtliche Krankheitsentwicklung von großer Bedeutung für die Lebensplanung und -organisation.

Die HHN-Achse ist eine wichtige stressphysiologische Struktur des Organismus; sie ist somit auch an chronischen, entzündlichen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose beteiligt. Parameter der HHN-Achsenaktivität könnten Dysregulationen aufdecken und möglicherweise Hinweise auf die Krankheitsentstehung bzw. ihren Verlauf geben.

Gold et al. (2005) konnten bereits für eine kleine Kohorte zeigen, dass die Dysregulation im Dexamethason-CRH-Suppressionstest (Dex-CRH-Test) als Ausdruck einer gestörten HHN-Achsen-Aktivität mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Diese Beobachtungen in einer größeren Kohorte zu quantifizieren und über eine längere Zeitspanne zu verfolgen, war Ziel der hier vorliegenden Studie. Gestellt wurden die folgenden Fragen und Hypothesen:

Korreliert die Dysregulation der HHN-Achse mit der Progression der Multiplen Sklerose in klinischen Parametern?

Hypothese: Eine Dysregulation der HHN-Achse geht mit einer beschleunigten Progression in Form schlechterer Testergebnisse insbesondere von kognitiven Fähigkeiten einher.

Gibt es hinsichtlich der Prognose einen Unterschied zwischen verminderter und vermehrter Aktivität beim Dex-CRH-Test?

Hypothese: Eine vermehrte Aktivität begünstigt die schnelle Progression der Multiplen Sklerose.

Spiegeln sich Veränderungen beim Dex-CRH-Test im Speichel-Cortisol-Tagesprofil wider?

Hypothese: Bei verminderter sowie bei vermehrter Aktivität beim Dex-CRH-Test zeigen sich auch im Speichel-Cortisol-Profil korrespondierende Veränderungen.

2.2 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose ist eine chronische, entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems. Sie ist durch die selektive Destruktion von Myelin und axonalem Verlust charakterisiert. Die Erkrankung führt in ihrem fortschreitenden Verlauf zu irreversiblen neurologischen Ausfällen (Storch u. Lassmann, 1997).

2.2.1 Epidemiologie

In Deutschland wurde für das Jahr 2008 eine Inzidenz von 2,85 und eine Prävalenz von 149 pro 100.000 Einwohner bei einer Gesamtzahl von 122.000 an Multipler Sklerose erkrankten Personen ermittelt (Multiple Sclerosis International Federation, 2009). Das Prädilektionsalter für die Manifestation der häufigsten Form, dem schubförmigen Typ, liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, wobei Frauen dabei doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Noseworthy et al., 2000). Weltweit geht man von etwa 2 Millionen Erkrankten aus (Hauser u. Oksenberg, 2006). Dabei besteht allerdings eine ungleiche Verteilung der Prävalenz: Multiple Sklerose tritt beispielsweise bei Turkmenen, Usbeken, Kasachen und Kirgisen im Gegensatz zu den besonders häufig betroffenen Sarden oder Palästinensern sehr selten auf (Rosati, 2001).

Das Lebenszeitrisko, zu erkranken, liegt bei 1 zu 400. 25 % der Erkrankten werden nie durch ihre Erkrankung im Alltag behindert, 15 % werden innerhalb kurzer Zeit schwer behindert (Compston u. Coles, 2002).

2.2.2 Ätiologie

Die Ursache der Multiplen Sklerose ist bislang nicht geklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung aus, an der sowohl genetische als auch nichtgenetische umweltbedingte Faktoren beteiligt sind (Dyment et al., 2004). Es wurden verschiedene Gene identifiziert, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für MS assoziiert zu sein scheinen (Oksenberg et al., 2004; Lorentzen et al., 2008). Wahrscheinlich ist, dass nicht die Erkrankung selbst, sondern lediglich eine größere Suszeptibilität für die Manifestation von MS vererbt wird (Trapp u. Nave, 2008). Als potenziell zur Krankheitsentstehung beitragende umweltbezogene Faktoren werden ungenügende Lichtexposition sowie chronische virale Infektionen diskutiert, die eine pathologische Autoimmunantwort auslösen sollen (Hayes u. Donald Acheson, 2008).

2.2.3 Pathogenese

Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand wird Multiple Sklerose als eine immunvermittelte, primär demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems mit sekundärer Axondegeneration klassifiziert (Trapp u. Nave, 2008). Kennzeichen sind fokale entmarkte Plaques in der weißen Substanz, Demyelinisierung der grauen Substanz und diffuse Schäden der sogenannten „normal erscheinenden weißen Substanz“ (Griffin et al., 2002; Lassmann et al., 2007), die im quantitativen MRT sichtbar werden (Miller et al., 2002).

Anfangs wurde Multiple Sklerose als eine vor allem durch T-Zellen vermittelte Autoimmunerkrankung betrachtet (Hohlfeld et al., 1995). Weitere Studien zeigten jedoch, dass mehrere Bestandteile des Immunsystems – T-Zellen, Autoantikörper und aktivierte Effektorzellen wie Makrophagen und Mikroglia – im Rahmen einer zerebralen Entzündung an der Gewebeschädigung beteiligt sind und dass dieser Schädigung durch Induktion spontaner regenerativer Prozesse und neuroprotektiver Faktoren teilweise entgegengewirkt werden kann (Lassmann, 2008).

Die axonale Degeneration, die im Rahmen von Entmarkungsvorgängen entstehen kann (Trapp et al., 1998; Lovas et al., 2000; Dutta et al., 2006), wird als Ursache für die irreversiblen neurologischen Beeinträchtigungen betrachtet (Bjartmar et al. 2000; Trapp u. Nave, 2008). Vier verschiedene Mechanismen der Demyelinisierung wurden postuliert. Typ I und II zeigen große Ähnlichkeit mit der T-Zell- bzw. der T-Zell- und der antikörpervermittelten autoimmunen Enzephalomyelitis, wohingegen die Typen III und IV Merkmale einer primären Oligodendrozyten-Dystrophie aufweisen und daher eine virale oder toxische Genese vermuten lassen. In allen vier Formen können jedoch Makrophagen und T-Lymphozyten beobachtet werden. Die Demyelinisierungstypen unterscheiden sich zu einem bestimmten Zeitpunkt der Erkrankung interindividuell, sind jedoch bei einem Patienten mit mehreren Läsionen homogen. Ob diese Mechanismen konstant auftreten oder sich im Verlauf der Erkrankung verändern, bleibt dahingestellt (Lucchinetti et al., 2000).

2.2.4 Symptomatik

Als Frühsymptom der Erkrankung kommt es bei 85 % der MS-Patienten zu einer akuten oder subakuten Episode neurologischer Störungen. Dieses sogenannte Clinically

Isolated Syndrome (CIS) kann sich beispielsweise in Form einer Optikusneuritis sowie eines isolierten Hirnstamm- oder partiellen Rückenmarkssyndroms äußern (Miller et al., 2005).

Die Symptomatologie der Multiplen Sklerose zeichnet sich des Weiteren durch multilokuläre Funktionsstörungen aus, die z. B. Paresen, Parästhesien und psychopathologische Symptome sowie Sensibilitäts-, Koordinations-, Blasen- und Sexualfunktionsstörungen umfassen können. Wenige dieser Symptome sind krankheitsspezifisch. Charakteristisch ist das Lhermitte-Zeichen – bei Nackenbeugung wird ein elektrisches Gefühl entlang des Rückens wahrgenommen – und das Uhthoff-Phänomen – bei Erhöhung der Körpertemperatur kommt es zu kurzzeitiger Symptomverstärkung (Compston u. Coles, 2008).

Kognitive Störungen können in allen Stadien der Erkrankung auftreten. Häufig sind sie eine Hauptursache für Berufsunfähigkeit sowie für Verminderung der Lebensqualität (Rogers u. Panegyres, 2007). Es kommt es zur merklicher Beeinträchtigung insbesondere der Aufmerksamkeit, des Kurzzeitgedächtnisses und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Deloire et al., 2005). Depression und Fatigue sind ebenfalls häufig auftretende, den Patienten schwer belastende Symptome (Ziemssen, 2009).

2.2.5 Verlauf

Lublin u. Reingold (1996) definierten vier unterschiedliche Verlaufsformen, die heute zur Klassifikation der Multiplen Sklerose verwendet werden:

Schubförmig remittierend (Relapsing-remitting (RR)): Bei dieser Verlaufsform folgen auf definierte Schübe Remissionsphasen, mit oder ohne vollständige Rekonvaleszenz. Die Zeiträume zwischen den Schüben sind durch fehlendes Fortschreiten der Krankheit gekennzeichnet.

Primär progredient (Primary-progressive (PP)): ein progredienter Verlauf, der keine Remissionen oder Plateaus zeigt.

Sekundär progredient (Secondary-progressive (SP)): ein anfänglich schubförmig remittierender Verlauf wird durch einen progredienten abgelöst.

Progredient schubförmig (Progressive-relapsing (PR)): beginnt mit einem progredienten Verlauf, der mit Schüben einhergehen kann.

Bei einem Schub kommt es zu neurologischen Störungen, wie sie im Allgemeinen bei Multipler Sklerose beobachtet werden und mindestens 24 Stunden anhalten müssen. Zwischen zwei Schüben müssen mindestens 30 Tage liegen (Poser et al. 1983). Dabei muss ausgeschlossen werden, dass die aufgetretenen Störungen nicht durch eine Pseudoattacke, die sich z. B. im Rahmen von Infektionen oder durch eine Änderung der Körperkerntemperatur manifestieren kann, verursacht wurden (McDonald et al., 2001).

Des Weiteren kann eine benigne und eine maligne Form der Multiplen Sklerose unterschieden werden. Die benigne Form zeichnet sich dadurch aus, dass Patienten auch 15 Jahre nach dem Beginn der Erkrankung eine vollkommene Funktionsfähigkeit aller neurologischen Systeme aufweisen. Die maligne Form hingegen zeichnet sich durch einen rapiden Krankheitsverlauf aus, der nach Beginn der Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zu schweren Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Systeme oder zum Tod des Erkrankten führt (Lublin u. Reingold, 1996).

2.2.6 Diagnostik

Zur Diagnostik der Multiplen Sklerose werden die sogenannten McDonald-Kriterien verwendet. Sie umfassen eine Kombination aus klinisch-neurologischen Befunden und paraklinischen Untersuchungen (Liquoranalyse, Magnetresonanztomografie (MRT) und evozierte Potenziale). Die McDonald-Kriterien wurden auf der Grundlage der Poser-Kriterien (Poser et al., 1983) entwickelt und im Jahr 2001 erstmalig vorgestellt (McDonald et al., 2001). Sie sind international anerkannt und lösen nach und nach ältere Verfahren ab (Zettl et al. 2004). 2005 wurden sie in überarbeiteter und vereinfachter Form als revidierte McDonald-Kriterien vorgestellt (Polman et al., 2005).

2.2.7 Therapie

Eine Heilung der Multiplen Sklerose ist bislang nicht möglich. Allerdings kann der Krankheitsverlauf beeinflusst werden; beispielsweise kann die Erholung des Patienten von einem Schub durch hochdosierte Kortikosteroidgabe beschleunigt werden (Myhr, 2008). Außerdem kann durch immunmodulatorische Therapien (Interferon-Beta, Glatirameracetat) die Schubfrequenz gesenkt werden. Bei therapieresistenten schubförmigen Verläufen kann Natalizumab – ein Antikörper, der gegen

Signalmoleküle auf Lymphozyten gerichtet ist – verabreicht werden (Rommer et al., 2008). Des Weiteren können unter bestimmten Voraussetzungen immunsuppressive Medikamente wie Mitoxantron eingesetzt werden (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) u. Rieckmann, 2006).

Symptomatisch werden z. B. Blasenfunktionsstörungen, Spastiken und zerebellärer Tremor behandelt (Keegan u. Noseworthy, 2002). In Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass Multiple-Sklerose-Patienten, bei denen die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit vermindert ist, von einer kognitiven Rehabilitation unter anderem durch Verbesserung des Gedächtnisses profitieren könnten. Allerdings sind diese Studien bislang durch ihr Design (z. B. kleine Untersuchungsgruppen) in ihrer Aussagekraft eingeschränkt und bedürfen weiterführender Forschung sowie der Validierung des Effekts. (Chiaravalloti u. DeLuca, 2008; Chiaravalloti et al., 2005; Demaree et al., 1999)

2.2.8 Prognose

1977 postulierten Kurtzke et al., dass der neurologische Status gemessen 5 Jahre nach Beginn der Erkrankung der beste prognostische Marker sei. Dieser sowie andere Faktoren wie beispielsweise die MS-Verlaufsform, das Alter bei Erkrankungsbeginn und die Art der Symptome konnten teilweise bestätigt werden. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Faktoren auf den Verlauf der Erkrankung zeitlich oft auf die folgenden 5 bis 25 Jahre limitiert (Runmarker u. Andersen, 1993). Die Bedeutung anderer klinischer Parameter wie z. B. die Anzahl der Schübe scheint hingegen gering. Ungeachtet dieser Anhaltspunkte besteht Raum für eine große interindividuelle Heterogenität. Folglich bleibt eine individuelle Prognose des Krankheitsverlaufs schwierig (Vukusic u. Confavreux, 2007).

Neuere Forschungsergebnisse sind vielversprechend. Der von Roxburgh et al. (2005) unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer und der EDSS entwickelte Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) erzielte gute Ergebnisse bei der Prognostizierung der Erkrankungsschwere über die Zeit (Pachner u. Steiner, 2009).

Im Jahr 2008 wurde außerdem ein multifaktorieller Prognose-Index (MPI), der auf klinischen und biologischen Parametern aufbaut, vorgestellt. Dieser Index soll zum Zeitpunkt der Diagnose eine Prognose ermöglichen. Aussagekraft und Genauigkeit des MPI sind zurzeit jedoch aus verschiedenen Gründen – wie das retrospektive Design der Studie – begrenzt (Mandrioli et al., 2008).

2.3 HHN-Achse und Glucocorticoide: Aufbau, Funktion und Bedeutung

Die neuroendokrine Regulation des Immunsystems ist entscheidend sowohl für das Überleben bei Stress und Infektionen als auch für die Modulation der Immunantwort bei inflammatorischen Erkrankungen. Bezüglich der Wirkung der Glucocorticoide auf das Immunsystem wird die HHN-Achse als wichtigster Regulator betrachtet (Webster et al., 2002). Die HHN-Achse bildet neben dem autonomen Nervensystem einen der Hauptkommunikationswege zwischen dem Zentralnervensystem und dem Immunsystem (Elenkov et al., 2000). Ein Verlust des Gleichgewichts in diesem Netzwerk wird in der Pathogenese als wesentlicher Faktor für verschiedene Erkrankungen – unter anderem der Multiplen Sklerose – angenommen (Kern u. Ziemssen, 2008).

Stress kann als ein Zustand der Gefährdung der körpereigenen Homöostase betrachtet werden verursacht durch intrinsische oder extrinsische Faktoren (Chrousos u. Gold, 1992). Bei chronischem Stress wird dieses Gleichgewicht dauerhaft gestört. Man geht davon aus, dass dies zur Entstehung verschiedener Erkrankungen beiträgt (Tsigos et al., 2005). Die HHN-Achse nimmt in der Reaktion auf Stress eine zentrale Rolle ein. Sie ist verantwortlich für die Initiierung der Glucocorticoid-Antwort. Bereits vor 20 Jahren wurde postuliert, dass die bei Stress erhöhte Cortisol-Konzentration nicht vor der Ursache des Stresses selbst schützen, sondern vielmehr die Reaktionen des Körpers limitieren und somit das Gleichgewicht bewahren würde (Munck et al., 1985). Die vielfältigen Wirkmechanismen der Glucocorticoide in diesen Stresssituationen sind jedoch in ihrer Wirkung noch nicht vollständig geklärt (Sorrells u. Sapolsky, 2007).

2.3.1 Glucocorticoide

Die Glucocorticoide werden in der Nebenniere gebildet und circa 15 bis 30 Minuten nach der Stimulation durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) in die Blutbahn abgegeben. Cortisol macht 95 % der Glucocorticoid-Aktivität beim Menschen aus. Die

Basalsekretion erfolgt nach einem circadianem Rhythmus, die stimulierte Sekretion bei körperlicher Arbeit, psychischer Belastungen sowie zahlreichen Erkrankungen (Voigt, 2005).

Ihre Wirkung entfalten Glucocorticoide über einen intrazellulären Rezeptor, den Glucocorticoid-Rezeptor (GR). Nach Diffusion in die Zellen binden die Glucocorticoide im Cytosol an den GR, der im inaktiven Zustand an die Hitzeschockproteine 70 und 90 – HSP 70 und HSP 90 – gebunden ist. Bei Aktivierung lösen sich diese Proteine; es kommt zur Translokation in den Zellkern. Dort entfaltet der GR nach Dimerisierung seine Wirkung durch Regulation der Transkription verschiedener Gene. Der Abbau der Glucocorticoide erfolgt in den Hepatozyten (Köhrle u. Petrides, 2007).

Glucocorticoide beeinflussen den Stoffwechsel inklusive des ZNS und hemmen Immun- und Entzündungsprozesse. Kurz nach der Entdeckung ihrer antirheumatischen Wirkung und der Erfindung ihrer synthetischen Herstellung wurden die Glucocorticoide bereits in den 1940er-Jahren bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen verwendet (Hench et al., 1949). Heutzutage werden synthetische Glucocorticoide auch therapeutisch zur Substitution bei endokrinen Erkrankungen oder Unterdrückung von Immunreaktionen genutzt (Voigt, 2005).

Die Glucocorticoid-Sensitivität von Blutzellen scheint bei MS-Patienten – insbesondere beim RR-Verlaufstyp – im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert (van Winsen et al., 2005). Polymorphismen im GR-Gen wie das sogenannte ER22/23EK können die Glucocorticoid-Sensitivität beeinträchtigen. Sie sind außerdem mit einem aggressiveren Phänotyp der MS assoziiert (van Winsen et al., 2007). Es wird vermutet, dass die Desensitivierung des Glucocorticoid-Rezeptors zu einer Abschwächung der immunsuppressiven Wirkung sowohl der endogenen als auch der exogenen Glucocorticoide führt (Schaaf u. Cidlowski, 2003; Then Bergh, 2007).

2.3.2 HHN-Achsen-Struktur

Die Hauptbestandteile der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sind: der Nucleus paraventricularis im Hypothalamus, die Hypophyse und die Nebennierenrinde. Der Nucleus paraventricularis sezerniert das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und stimuliert darüber die Expression von ACTH in der Adenohypophyse. Das ACTH erreicht über den Blutkreislauf die Nebennieren, wo es zur Expression und Freisetzung

der Glucocorticoide führt. Über negative Rückkopplung hemmen die Glucocorticoide die HHN-Achse sowohl auf hypothalamischer als auch auf hypophysärer Ebene (Then Bergh, 2007; Voigt, 2005; Webster et al., 2002).

In den kortikotropen Zellen der Adenohypophyse wird aus dem Vorläufermolekül Proopiomelanocortin (POMC) durch proteolytische Prozessierung neben β -Endorphin und γ -LPA (lipotropes Hormon) das ACTH gebildet. Dieses stimuliert neben der Glucocorticoid-Synthese auch die Melanin-Bildung und die Lipolyse (Deutzmann, 2008).

Sowohl CRH als auch ACTH werden in pulsatilen Stößen sezerniert. Im hypophysären Portalsystem kommt es durch 2 bis 3 CRH-Stöße pro Stunde zu kurzfristigen Konzentrationsanstiegen. Dies wiederum führt 7 bis 10 Mal pro Tag (insbesondere am Morgen) zum Anstieg der ACTH-Konzentration; als Folge davon steigt die Plasma-Cortisol-Konzentration an. Insgesamt kommt es zu einer Ausschüttung von circa 25 bis 50 μ g ACTH, was 10 bis 20 % der in der Hypophyse gespeicherten Menge entspricht (Köhrle u. Petrides, 2007).

Bereits in den 1980er-Jahren wurde ein Synergismus zwischen CRH und Vasopressin, der zur Potenzierung der CRH-Wirkung auf die ACTH-Ausschüttung führt, entdeckt (DeBold et al., 1984; Liu et al., 1983). Das Vasopressin wirkt stimulierend sowohl auf den Wasserhaushalt und den Gefäßtonus (Oberleithner, 2005) als auch auf die Freisetzung der POMC-Peptide und damit des ACTH aus der Adenohypophyse. Sowohl das Vasopressin als auch das CRH werden in den Zellen des Nucleus paraventricularis produziert. Abhängig von der Art der Belastung kann es dort zu einer Modifikation im Verhältnis der Synthesemenge von Vasopressin zu CRH kommen (Voigt, 2005). Die ACTH-Sekretion kann zudem durch proinflammatorische Cytokine wie Interleukin-1, -6 und durch den Tumornekrosefaktor- α gesteigert werden. Dadurch kann die HHN-Achse auf Entzündungsreaktionen reagieren (Stewart, 2007).

Das CRH spielt bei der Stressantwort insbesondere durch seinen Einfluss auf das Cortisol eine wichtige Rolle. Bei chronischem Stress kann es erniedrigt sein. In dieser Situation spielt GALP (Galanin-Like Peptide), welches im anteroventralen periventriculären Nucleus und in der Neurohypophyse gebildet wird, eine wichtige Rolle. Durch vermehrte Expression von GALP, das u. a. die Sekretion von Vasopressin,

Oxytocin und ACTH stimuliert, kann die adrenale Cortisol-Ausschüttung auch ohne CRH erhöht sein (Köhrle u. Petrides, 2007). Das Vasopressin trägt nicht nur bei akutem Stress zur ACTH-Antwort bei, sondern imponiert auch bei chronischem Stress als wesentlicher Faktor im Adaptationsprozess der HHN-Achse (Chen et al., 2008).

2.3.3 EAE und HHN-Achse

Die Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) ist eine der Multiplen Sklerose ähnliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bei Tieren auftritt. Ihr Ursprung geht in die 1920er-Jahre zurück, als Koritschoner und Schweinburg bei Kaninchen durch die Injektion von menschlichem Rückenmarksgewebe eine intrazerebrale Entzündung induzierten (Koritschoner u. Schweinburg, 1925). Seitdem wird die EAE als relevantes Tiermodell der MS beforscht. Jedoch zeigen sich auch Grenzen der Übertragbarkeit von Forschungsergebnissen auf den Menschen (Gold et al., 2006). Durch Erforschung der EAE konnten die im Folgenden beschriebenen Erkenntnisse gewonnen werden:

Untersuchungen an Lewis-Ratten, die besonders empfänglich für Autoimmunerkrankungen sind (Gasser et al., 1975; Günther et al., 1978), haben gezeigt, dass eine beeinträchtigte Aktivität der HHN-Achse zur erhöhten Anfälligkeit für EAE führt (Mason et al., 1990). Eine Progression der Erkrankung im Tiermodell ist assoziiert mit einer signifikanten sowie selektiven Desensibilisierung der HHN-Achse gegenüber den Entzündungsmediatoren (Stefflerl et al., 2001).

Bei Tieren, die eine EAE entwickelten, konnte ein stark erhöhter Cortisol-Spiegel im Blut beobachtet werden. Adrenalektomierte Tiere, die auf einem basalen Steroid-Level gehalten wurden, starben, wenn die EAE induziert wurde. Wurden sie mit Glucocorticoiden vorbehandelt, verminderte sich die Häufigkeit und Schwere der EAE (MacPhee et al., 1989). Daher scheint die Funktion der HHN-Achse eine wichtige Rolle für die Kontrolle der EAE zu spielen.

2.3.4 Cortisol, Dex-CRH-Test und die Rolle des Vasopressins bei MS

Beim Dexamethason-Suppressionstest wird eine niedrige Dosis Dexamethason am Vorabend der Untersuchung verabreicht (ca. 1 mg/m² Körperoberfläche); am nächsten Morgen die Cortisol-Konzentration im Plasma bestimmt. Durch das Dexamethason

wird bei funktionierender HHN-Achse die ACTH-Sekretion gehemmt, infolgedessen die Cortisol-Konzentration absinkt (Klingmüller, 2006). Dexamethason-Suppressionstests bei Patienten mit Multipler Sklerose ergaben widersprüchliche Befunde (Reder et al., 1987; Wei u. Lightman, 1997; Limone et al., 2002; Ysraelit et al., 2008). Eingesetzt wird der Dexamethason-Suppressionstest unter anderem in der Diagnostik des Morbus Cushing, bei dem es in der Regel allerdings nicht zum Cortisol-Abfall kommt, da die negative Rückkopplung durch das Dexamethason aufgrund einer Resistenz der HHN-Achse nicht mehr funktioniert (Pecori Giraldi, 2009).

1998 wurde in einer Studie mit gesunden und depressiven Probanden nachgewiesen, dass der sogenannte Dexamethason-CRH-Suppressionstest zusätzliche Informationen zur individuellen Funktion der HHN-Achse liefern kann (Deuschle et al., 1998).

Bei dem kombinierten Dexamethason-CRH-Suppressionstest erhalten Patienten zunächst Dexamethason und werden anschließend im supprimierten Zustand mit CRH stimuliert. Durch den Glucocorticoid-Agonisten Dexamethason wird bei intakter HHN-Achse die durch die CRH-Gabe getriggerte ACTH-Sekretion infolge von negativer Rückkopplung gehemmt. Da das Vasopressin davon geringer beeinflusst wird, kann durch Messung des ACTH und des Cortisols die Wirkung des Vasopressin-Anteils abgeleitet werden (Then Bergh, 2007).

Folgende Ergebnisse von Studien, in denen CRH und Vasopressin bei MS-Patienten untersucht wurden, geben Hinweise auf die Rolle des Vasopressins bei der chronischen Aktivierung der HHN-Achse: Purba et al. (1995) und Erkut et al. (1995) wiesen bei MS-Patienten eine neuropathologisch gesteigerte Anzahl und Aktivität von CRH-exprimierender Neuronen im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus nach, wobei festgestellt wurde, dass die Zahl der Vasopressin-koexprimierenden CRH-Zellen erhöht war. Bei der Anzahl der nicht Vasopressin-exprimierenden CRH-Zellen konnte hingegen kein Unterschied zwischen MS-Patienten und der Kontrollgruppe gefunden werden (Erkut et al., 1995). Des Weiteren spekulierten Michelson et al. (1994) ausgehend von Ergebnissen einer Studie mit 13 MS-Patienten, dass das Vasopressin auf Grundlage einer normalen ACTH-Wirkung mitursächlich an einer Überstimulierung der HHN-Achse beteiligt sein könnte. Denn die MS-Patienten, die einen erhöhten basalen Cortisol-Spiegel aufwiesen, reagierten auf die CRH-Gabe mit normalen, auf Vasopressin-Gabe hingegen mit verminderten ACTH-Konzentrationen. Bei beiden

Versuchen entsprach jedoch der Cortisol-Konzentrationsanstieg in etwa den Ergebnissen der gesunden Kontrollgruppe.

Mithilfe des Dexamethason-CRH-Suppressionstests gelang bei an Depression erkrankten Patienten der Nachweis einer HHN-Achsen-Überaktivität (von Bardeleben u. Holsboer, 1989); es wurde möglich, zwischen einem Cushing Syndrom und einem Pseudocushing-Zustand mit Hypercortisolismus zu differenzieren (Yanovski et al., 1993). Speziell im Bereich psychiatrischer Störungen wird der Dexamethason-CRH-Suppressionstest als besonders sensitiver Test zur Diagnostik gestörter HHN-Achsen-Funktion betrachtet und häufig eingesetzt (Heuser et al., 1994; Zobel et al., 2001). Ausgehend von diesen erfolgreichen Einsätzen findet der Test nun auch in der MS-Forschung Anwendung. Die Ergebnisse aus den Dex-CRH-Tests scheinen dabei bei MS-Patienten über längere Zeiträume stabil zu sein (Gold et al., 2005).

2.3.5 HHN-Achsen-Aktivität bei Multipler Sklerose

Erkenntnisse aus den Untersuchungen zu EAE führten zu der Annahme, dass MS-Erkrankte auch eine verminderte HHN-Achsen-Antwort zeigen würden, die sie für die Entwicklung der Erkrankung sensibilisieren könnte. Nachfolgende klinische Studien berichteten hingegen von Hinweisen auf eine HHN-Achsen-Hyperaktivität bei Multiple-Sklerose-Patienten: Sowohl die basalen Plasmaspiegel des Cortisols als auch des ACTH wurden bei an MS erkrankten Patienten in erhöhten Werten nachgewiesen (Ysraelit et al., 2008; Michelson et al., 1994). Im Einvernehmen mit diesen Ergebnissen wurden bei MS-Patienten vergrößerte Nebennieren beobachtet (Reder et al., 1994); in einer Post-mortem-Studie wurden auch im Liquor cerebrospinalis erhöhte Cortisol-Werte gemessen (Erkut et al., 2002).

Zur Erforschung möglicher Ursachen endokriner Veränderungen bei Multipler Sklerose wurden 17 Hypothalami von an Multipler Sklerose erkrankter Personen neuropathologisch untersucht; 16 davon wiesen demyelinisierende Läsionen auf sowie eine hohe Inzidenz (60 %) aktiver Läsionen mit Makrophagen und Mikroglia (Huitinga et al., 2001). Man schloss daraus, dass der Hypothalamus durch die Läsionen in seinen endokrinen Funktionen beeinträchtigt und die Basis für die endokrine Veränderung sein könnte.

In einer weiteren Post-mortem-Studie wurde hingegen beobachtet, dass die Größe der Entzündungsausdehnung um den Hypothalamus mit der Inaktivität der CRH-Neuronen zu korrelieren scheint. In aktiven Läsionen fand man eine geringere Anzahl von CRH/Vasopressin-immunreaktiver Neuronen sowie kleinere Mengen von CRH mRNA pro Zelle. Die Autoren mutmaßten, dass beim Bestehen aktiver Läsionen im Hypothalamus die Cortisol-Sekretion über eine geminderte Erregbarkeit des CRH-Systems eingeschränkt ist und die Erkrankung einen schwereren Verlauf infolge einer verminderten Entzündungskontrolle nehmen würde (Huitinga et al., 2004).

In den folgenden Studien machte man sich unter anderem den kombinierten Dexamethason-CRH-Suppressionstest zunutze, um Hypo- und Hyperaktivitäten der HHN-Achse bei Multipler Sklerose nachzuvollziehen. Die angelegten Kriterien zur Darstellung des Aktivitätsgrades wurden dabei jedoch nicht einheitlich verwendet.

Die Dysregulation der HHN-Achse korreliert mit einer Zellzahlerhöhung im Liquor, die Anzeichen für eine zentralnervale Entzündung sein kann. Dies zeigte sich in einer kleineren Studie, in der 23 an einer schubförmigen Multiplen Sklerose erkrankte Patienten untersucht wurden. Diese Patienten wiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beim Dex-CRH-Test erhöhte Delta-Max-Cortisol-Werte (das Delta-Max-Cortisol wurde aus dem maximalen Cortisol-Anstieg nach Stimulation mit CRH abzüglich der basalen Konzentration errechnet). Hingegen konnte kein Hinweis auf einen Zusammenhang mit dem Maß der neurologischen Beeinträchtigung gefunden werden (Fassbender et al., 1998).

Die Ergebnisse einer weiteren Studie, bei der bei allen 60 untersuchten Patienten der Dex-CRH-Test höhere Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol im Vergleich zur Kontrollgruppe zu Tage förderte, ließen einen Zusammenhang zwischen der Aktivität der HHN-Achse und dem klinischen Verlaufstyp vermuten. Der Autor dieser Studie spekulierte, dass der Aktivitätsgrad der HHN-Achse mit einem progredienten Krankheitsverlauf weiter ansteigen würde, da bei den Patienten mit sekundär-progredienter MS höhere Werte als bei Patienten mit schubförmiger MS gemessen wurden (Then Bergh et al., 1999). Weitere Studien ergänzen Funde von geringster HHN-Achsen-Aktivität bei RRMS-Patienten im Vergleich verschiedener Verlaufsformen (Ysraelit et al., 2008; Heesen et al., 2002).

Schumann et al. (2002) berichteten von einer positiven Korrelation der HHN-Achsen-Aktivität, die mit dem Dex-CRH-Test gemessen wurde, sowie der allgemeinen Gehirnatrophie, die im MRT durch die Bestimmung des ventrikulären Volumens dargestellt wurde. Die gemessenen Cortisol-Konzentrationen korrelierten hingegen negativ mit der Anzahl der mit Gadolinium markierten Läsionen, von denen angenommen wird, dass sie Bereiche akuter Demyelinisierung und einer stark entzündlichen Reaktion anzeigen (Katz et al. 1993). Gedeutet wurde dies als mögliche protektive Reaktion der HHN-Achsen auf inflammatorische Läsionen.

Eine allgemeine HHN-Achsen-Hyperaktivität in Form von höheren Cortisol- und ACTH-Werte bei MS-Patienten aller Formen bestätigte eine Großstudie mit 173 Patienten. Darüber hinaus zeigte sich außerdem, dass die Lymphozyten von MS-Erkrankten verglichen mit denen gesunder Probanden eine ähnliche Anzahl an Glucocorticoid-Rezeptoren bei gleichzeitig bestehender verminderter Affinität und Sensitivität aufwiesen (Ysraelit et al., 2008).

2.3.6 HHN-Achsen-Dysregulation und MS-bedingte Beeinträchtigungen

Sowohl von MS-Patienten als auch von Ärzten konnte eine Verknüpfung stressvoller Ereignisse und der Verschlechterung der Erkrankung beobachtet werden (Heesen et al., 2007). In einer Studie, die 23 an RRMS erkrankte Frauen über den Zeitraum von einem Jahr begleitete und in der sowohl klinische Veränderungen als auch stressvolle Ereignisse dokumentiert wurden (Ackerman et al., 2002), sowie auch im Zuge einer 14 Studien einschließenden Metaanalyse (Mohr et al., 2004) konnte diese Beobachtung bestätigt werden. Weitere Untersuchungen (Buljevac et al. 2003; Potagas et al., 2008) bestätigen diese Zusammenhänge.

Wie bereits beschrieben kommt es bei Stresssituationen zur Cortisol-Ausschüttung. Dadurch kann die Verfestigung von Informationen im deklarativen Gedächtnis behindert werden, wie in einer Studie mit gesunden Probanden gezeigt wurde. Diese waren zwar in der Lage, die im Anschluss an eine stressige Aufgabe präsentierten Informationen sofort wiederzugeben, 24 Stunden später jedoch häufig nicht mehr (Elzinga et al., 2005). Auch der Morbus Cushing, bei dem chronisch-erhöhte Cortisol-Konzentrationen vorkommen, scheint mit der Abnahme der Leistung des deklarativen Gedächtnisses einherzugehen (Starkman et al., 2001). Eine Verbindung zwischen der HHN-Achsen-Dysregulation und einer kognitiven Dysfunktion bei Multipler Sklerose

konnte ebenfalls hergestellt werden. Studienergebnisse der Hamburger Arbeitsgruppe lassen vermuten, dass eine Überaktivität der HHN-Achse mit vermehrter kognitiver Beeinträchtigung einhergeht (Heesen et al., 2002).

In verschiedenen Studien wurde von Korrelationen zwischen neurologischer Beeinträchtigung und dem Grad der HHN-Achsen-Hyperaktivität berichtet (Then Bergh et al., 1999; Heesen et al., 2002). Die Ergebnisse einer ersten Longitudinalstudie, die MS-Patienten über ein Zeitintervall von im Mittel drei Jahren verfolgte, deuten an, dass die HHN-Achsen-Aktivität mit Krankheitsprogression und kognitiver Beeinträchtigung korreliert. 26 Patienten wurden anhand ihrer ACTH-Werte in zwei Gruppen (High- und Low-Responder) aufgeteilt. Die High-Responder zeigten eine signifikant stärkere EDSS-Änderung sowie einen höheren Anteil an progredienten als an stabilen MS-Verläufen. Allerdings ist die Signifikanz dieser Studie durch eine kleine Kohorte sowie eine Drop-out-Rate von 35 % der ehemaligen Studie eingeschränkt (Gold et al., 2005).

Unklar ist nach wie vor, ob die Dysregulation der HHN-Achse eine primäre oder sekundäre Erscheinung der Multiplen Sklerose ist. Bislang weisen jedoch keine klinischen Daten auf einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Anfälligkeit für MS und einer vorausgehenden HHN-Achsen-Dysregulation hin (Heesen et al., 2007).

Daher geht die generelle Annahme eher in die Richtung einer sekundären Genese. Die Dysregulation könnte möglicherweise durch proinflammatorische Cytokine (Haddad et al., 2002) oder die bestehenden Hirnschädigungen (Gold et al., 2005) hervorgerufen werden.

3 Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine neurologisch-klinische Nachuntersuchung von Patienten aus vorausgegangenen Studien zur HHN-Achse. Die ersten Daten der drei Originalstudiengruppen stammen aus den Jahren 1999 (Heesen et al., 2002; Gold et al., 2005), 2003 (Heesen et al., 2006) und 2004 (von der Mark, 2009). Die Daten umfassten ursprünglich 112 Patienten. In allen drei Studien wurden der Dex-CRH-Test sowie eine neurologische Untersuchung durchgeführt.

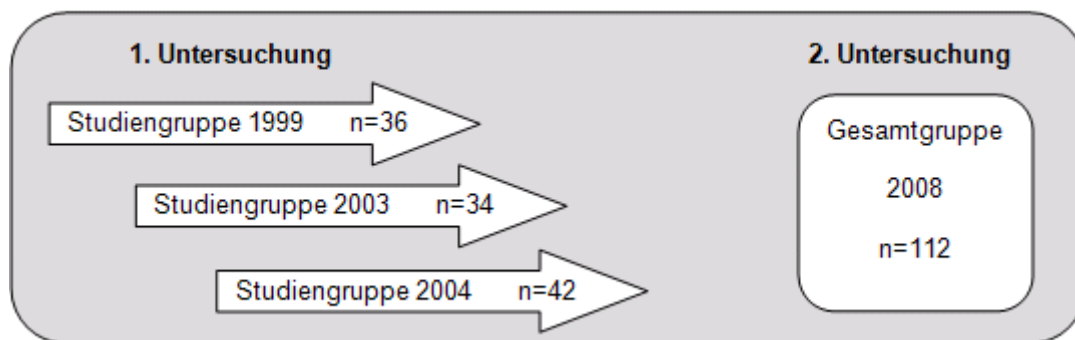


Abbildung 1: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Datenerhebung

3.1 Durchführung

Die Daten der zweiten Untersuchung der Patienten wurden im Zeitraum von August 2007 bis Juni 2008 erhoben. Die Teilnehmer wurden per Brief über die Fortsetzung der Studie informiert und anschließend per Telefon kontaktiert. Es konnten Daten von 92 Patienten der ursprünglichen Gruppen gesammelt werden. Von den 20 Patienten, die an der Studie nicht teilgenommen haben, waren zwei verstorben, einer war schwerkrank und nicht ansprechbar; ein weiterer entschied sich gegen die Teilnahme, die übrigen 16 waren nicht mehr kontaktierbar.

Nach Möglichkeit wurden die Untersuchungen an der Poliklinik des UKEs durchgeführt, in zwei Fällen auch bei den Patienten zuhause. In 18 Fällen wurden die Daten am Telefon erhoben, da aus zeitlichen oder technischen Gründen keine persönliche Vorstellung möglich war. In einem Fall konnte der klinische Status nur aus den Angaben einer Angehörigen ermittelt werden, da die Patientin selbst infolge einer MS-Komplikation im Wachkoma lag.

Keiner der Patienten hatte zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung einen Schub. Therapien, die seit der ersten Untersuchung durchgeführt wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Nach Abschluss aller klinischen Untersuchungen wurden die Patienten für die Durchführung eines oralen Dexamethason-Suppressionstests rekontaktiert. Von der gesamten Patientenkohorte konnten wir 21 Patienten dafür gewinnen.

3.2 Dexamethason-CRH-Suppressionstest (Dex-CRH-Test)

Der Dex-CRH-Test wurde zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung durchgeführt – wie bereits zuvor beschrieben bei Grasser et al. (1996). Die Patienten wurden am Abend vor dem Test um 23 Uhr mit 1,5 mg Dexamethason per Os vorbehandelt. Am Tag des Tests wurde eine Venenverweilkanüle gelegt, aus der zwischen 14:30 und 16:30 Uhr alle 30 Minuten eine 10-ml-Blutprobe entnommen wurde. Um 15 Uhr erfolgte die Gabe von 100 µg synthetischen Corticotropin-Releasing Hormons (CRH-Ferring, Kiel, Germany) gelöst in 1 ml 0,09 % saliner Lösung als Bolus.

Es ergaben sich jeweils 5 Messwerte für Cortisol und ACTH, aus denen die AUC (Area under the curve) berechnet wurde. Die AUC ergab sich nach folgender Formel aus den Messwerten 1 bis 5: $1 + 2 + 2 + 3 + 3 + 4 + 4 + 5$ und wurde in AU (Arbitrary Units) dargestellt. Des Weiteren wurde die AUC für die Zeit nach der Stimulation aus der Summe der Werte 3 bis 5 ($3 + 4 + 4 + 5$) bestimmt. Die Baseline errechnete sich aus dem Mittelwert (MW) der jeweils ersten beiden Messwerte, die vor der Stimulation mit CRH lagen. Außerdem wurde der maximale Konzentrationsanstieg nach Stimulation bestimmt. Aus diesem abzüglich der Baseline ergab sich das Delta-Max von Cortisol und ACTH.

Die Dex-CRH-Tests der Patienten wurden für die Auswertung durch folgende Kriterien auf Plausibilität überprüft:

- Die Baseline-Werte (Werte 1 und 2) von ACTH und Cortisol mussten kleiner oder gleich der Werte 3 und 4 sein.
- Nur vollständig erhobene Daten wurden berücksichtigt.

Die Werte der gesunden Kontrollgruppe stammen aus Promotionsarbeiten von Alaleh Raji (Raji, 2003) und Schulamith Krüger; die Arbeit der Letzteren ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht.

3.3 Tests bei der zweiten Untersuchung 2008

Die Untersuchungen nahmen etwa eine Stunde in Anspruch und wurden bevorzugt am Vormittag durchgeführt. Leider war dies bei vielen Patienten nicht möglich. Die Tests wurden, soweit es möglich war, in folgender Reihenfolge durchgeführt: HALEMS (Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS), Befragung zur subjektiven Verlaufseinschätzung, SDMT (Symbol Digit Modalities Test), EDSS (Expanded Disability Status Scale) und CAMBS (Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score). Der orale Dexamethason-Suppressionstest fand zu einem späteren Zeitpunkt, zwischen Juni und August 2008 statt, und wurde von den Patienten nach Einweisung selbstständig zuhause durchgeführt. Die Speichelproben wurden anschließend an das Labor geschickt.

3.3.1 Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS)

Der HALEMS, Version 8.0, wurde zur Bestimmung der Lebensqualität eingesetzt. Um das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität zu erfassen, wurde er in einer Studie mit 237 Patienten validiert (Gold et al., 2001). Die 44 Items der Version 8.0 umfassen sowohl physische als auch psychosoziale und soziale Funktionen.

Die Auswertung erfolgte nach der Scoring-Form des HALEMS 8.0 (siehe Anhang), die sich von der Scoring-Form des HALEMS 3.2 nach Stefan Gold ableitet und an frühere Publikationen angelehnt ist (Gold et al., 2001). In den Scoring-Formen werden fünf Subskalen unterschieden: 1. Fatigue und Denken, 2. Mobilität der oberen Extremitäten, 3. Mobilität der unteren Extremitäten, 4. soziale Funktionen, 5. Stimmung. Zusätzlich kann ein Gesamt-Score aus dem Durchschnitt der Subskalen errechnet werden. Generell gilt, dass hohe Score-Werte auf eine geringe Lebensqualität hinweisen. Nur vollständig ausgeführte Bögen wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

Die Frage 44 „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“ (1 = gar nicht, 2 = ein wenig, 3 = mäßig, 4 = ziemlich, 5 = sehr) wurde separat in den Ergebnissen verwendet. Je größer der gewählte Wert ist, desto zufriedener sind die Patienten mit ihrer Lebensqualität.

3.3.2 Subjektive Zustandsveränderung

Zusätzlich wurden die Patienten zur subjektiven Veränderung ihres Krankheitszustandes befragt. Auf einer 6-stufigen Skala von 0 bis 5 (0 = verbessert, 1 = gar keine Veränderung; 2 = ein wenig, 3 = mäßig, 4 = ziemlich, 5 = sehr verschlechtert) sollten sie selbst die Veränderung seit dem Zeitpunkt der ersten Untersuchung einschätzen.

3.3.3 Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Der SDMT wurde entwickelt, um Individuen mit neurologischer Beeinträchtigung zu identifizieren. Dabei dient der SDMT als Maß für die Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Smith, 1973). Letztere gilt als neuropsychologisches Kernproblem bei Multipler Sklerose (Demaree et al., 1999).

Aufgabe bei dem SDMT ist es, innerhalb von 90 Sekunden möglichst vielen Symbolen Zahlen von 1 bis 9 nach einem Verschlüsselungscode zuzuordnen. Die Durchführung bei der zweiten Untersuchung erfolgte in der oralen Version durch Ansagen der Zahlen durch den Patienten und der Kontrolle durch den Tester. Das Ergebnis wird zum einen in Form des Rohwertes, der konkreten Anzahl richtig gelöster Zuordnungen, und zum anderen in Form der Standardabweichungen (SD) bewertet. Die Standardabweichung orientiert sich an den Werten von Kontrollgruppen und ist abhängig von Bildungsgrad und Alter. Bei der ersten Untersuchung wurde die schriftliche Variante des Tests angewendet, bei der die Patienten die zugeordneten Zahlen aufschrieben.

Der SDMT ist ein stabiler Marker, der sich durch eine einfache und schnelle Anwendung auszeichnet (Sheridan et al., 2006). Weitere Daten bestätigen die Effektivität des SDMT bei der Filterung von MS-Patienten (Parmenter et al., 2007). Darüber hinaus korrelieren die Testergebnisse auch mit dem Ausmaß der Hirnatrophie (Benedict et al., 2006). Bei wiederholter Testung kann allerdings ein Trainingseffekt beobachtet werden (Brochet et al., 2008). Als problematisch erwiesen sich außerdem Sehstörungen, die die Ergebnisse beeinflussten.

3.3.4 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Der EDSS wird als Standardskala für die Messung des Beeinträchtigungsgrades von MS-Patienten eingesetzt (Kurtzke, 1983). Die Einteilung erfolgt in 0.5er-Schritten auf einer Ordinalskala von 0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10 (Tod durch

MS). Für die sechs zugehörigen funktionellen Systeme (motorische Funktionen, zerebelläre Funktionen, Hirnstammfunktionen, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktionen, geistige Funktionen) werden jeweils Punkte von 0 (normale Funktion) bis 5 oder 6 (maximal beeinträchtigte Funktion) vergeben.

Ungeachtet des weitverbreiteten Einsatzes der Skala weist sie auch einige Defizite auf (Hobart et al., 2000). Zum einen wird die Reliabilität dadurch geschmälert, dass die vergebenen Punkte für einen Patienten zwischen verschiedenen Untersuchern variieren können. Dieser Effekt tritt verstärkt insbesondere beim niedrigen Punktbereich zwischen 1 bis 3 auf (Goodkin et al., 1992). Legt man eine Punktedifferenz von 1,5 zwischen zwei Untersuchern als einvernehmlich zugrunde, sind die Ergebnisse jedoch meist kongruent. Zum Anderen beinhaltet die Skala auch subjektive oder in der Klinik nur schwer erhebbare Variablen wie Blasenfunktion und Gehstrecke, die abhängig von den Patientenangaben sind (Amato u. Ponziani, 1999).

3.3.5 Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS)

Der CAMBS erfasst den aktuellen klinischen Zustand durch Beurteilung von vier Komponenten Beeinträchtigung (Disability), Schub (Relapse), Progression und Handicap, für die jeweils Punkte zwischen 1 bis 5 vergeben werden. Zwischen dem Beeinträchtigungsgrad und dem Zahlenwert besteht eine positive Korrelation – je höher der Zahlenwert, desto stärker die Beeinträchtigung. Durch die Angabe zum Schub (Relapse) kann zwischen akuter und dauerhafter Verschlechterung unterschieden werden. Die Kategorie Handicap erfasst die Beeinträchtigung im Alltag aus Patientensicht (Mumford u. Compston, 1993).

3.3.6 Oraler Dexamethason-Suppressionstest

Die 21 teilnehmenden Patienten bekamen ein Testkit mit einem Durchführungsprotokoll, der von Schulamith Krüger entworfen wurde, zugesandt und führten den oralen Dexamethason-Suppressionstest selbstständig zuhause durch.

Über den Zeitraum von drei Tagen sollten sie nach einem festen Schema jeweils neun Speichelproben sammeln. Nach dem Aufwachen sollten fünf Proben im Abstand von 15 Minuten genommen werden. Davon waren die ersten drei Proben im Liegen. Diese ersten fünf Messwerte werden als sogenannte Awakening Response zusammengefasst.

Die folgenden Messungen sollten gegen 11, 15, 20 und 22 Uhr erfolgen. Die letzten vier Messungen sowie die letzte Messung der Awakening Response werden als Tagesprofil bezeichnet. Am Abend des vorletzten Tages sollte um 23 Uhr 0,25 mg Dexamethason oral eingenommen werden. Die Speichelproben wurden in Speichelsalivetten aufbewahrt. Diese sollten bis zum Ende der Durchführung im Kühlschrank verwahrt werden; anschließend sollten sie per Post an mich zurückgeschickt werden.

Die Auswertung erfolgte in dem neurobiologischen Labor des UKEs. Die Speichelsalivetten wurde bei 4 °C und 4.000 Umdrehungen 10 Minuten lang zentrifugiert. Anschließend wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Die Analyse erfolgte durch ein Radioimmunoassay-Verfahren.

Die Messung des Speichel-Cortisols kann zur Einschätzung der Aktivität der HHN-Achse genutzt werden. Das bestimmte Speichel-Cortisol repräsentiert dabei die Konzentration des ungebundenen freien Cortisols im Serum (Umeda et al., 1981). Möglicherweise führen Bestimmungen des Speichel-Cortisols im Gegensatz zum Serum-Cortisol sogar zu aussagekräftigeren Daten (Gozansky et al., 2005) insbesondere bei mehrzeitiger Messung.

Als problematisch erwies sich die korrekte Einhaltung der Zeiten sowie das Sammeln von für die Messung ausreichender Speichelmenge. Unvollständige Daten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Lediglich am ersten oder zweiten Tag wurde ein fehlender Wert toleriert, sodass sich die Ergebnisse auf zehn Patienten beschränken. Die AUC wurde für die „Awakening Response“ aus den ersten fünf Messwerten durch Adduktion wie folgt berechnet: $1 + 2 + 2 + 3 + 3 + 4 + 4 + 5$. Des Weiteren wurden die AUC aus den verbleibenden Werte zusammen mit dem letzten Wert der „Awakening Response“ für das „Tagesprofil“ ermittelt: $5 + 6 + 6 + 7 + 7 + 8 + 8 + 9$.

3.4 Erhobene und errechnete klinische Charakteristika

Neben dem klinisch-neurologischen Status wurde bei der ersten Untersuchung auch die MS-Verlaufsform den Patienten zugeordnet. Sowohl für die erste als auch für die zweite Untersuchung wurden der Progressionsindex und das Delta-EDSS bestimmt. Der Progressionsindex wird errechnet, indem die Erkrankungsdauer (Messzeitpunkt des EDSS minus Diagnosejahr) durch den EDSS dividiert wird. Je höher der Index ist, umso schneller ist die Erkrankung vorangeschritten. Das Delta-EDSS stellt die

Differenz des Ausgangswertes und des aktuellen Wertes dar. Eine negative Differenz bedeutet somit eine Verschlechterung.

Für die zweite Untersuchung wurde außerdem die Erkrankungsdauer aus der Zeitspanne zwischen der Diagnose und dem Jahr 2008 ermittelt und das Lebensalter in diesem Jahr berechnet. Das Follow-up-Intervall ist der Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Untersuchung in Jahren.

Die Patienten wurden anhand der ermittelten ACTH AUC- und Cortisol AUC-Werte aus dem Dex-CRH-Test, die bereits in einer früheren Analyse die engste Korrelation zu den Progressionsergebnissen aufwiesen (Heesen et al., 2002), in Gruppen eingeteilt. Mithilfe verschiedener Kriterien wurden die Patienten dazu nach der Höhe der AUC-Werte in Gruppen von Hypo-, Normal-, und Hyper-Respondern zusammengefasst:

Zunächst wurden zwei Gruppen mithilfe des Median Splits gebildet, die Hypo- und Hyper-Responder genannt wurden.

Darüber hinaus wurden nach Referenzwerten einer gesunden Kontrollgruppe mit Hilfe von Mittelwert und Standardabweichung drei Gruppen – Hypo-, Normal- und Hyper-Responder – gebildet (vgl. Schumann et al., 2002).

Zuletzt wurden die Patienten mittels Quartil Split in drei Gruppen eingeteilt. Die äußersten Quartilen wurden Hypo- und Hyper-Responder genannt; als Normal-Responder wurden die beiden verbleibenden Anteile zusammengefasst.

Zur Bestimmung von progredienten und stabilen Verläufen der Multiplen Sklerose und deren Verteilung unter den Patienten wurde eine Veränderung des EDSS über die Zeit nach folgenden Kriterien Progression genannt: bei einem Ausgangs-EDSS-Wert von $\leq 4,5$ war dafür eine Veränderung von ≥ 1 Punkt, bei einem Ausgangs-EDSS-Wert von $\geq 5,0$ eine Änderung von $\geq 0,5$ nötig.

3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit SPSS 15.0. Folgende Testverfahren wurden zur Analyse der Daten verwendet: Bei zwei Gruppentypen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich zweier Mittelwerte bestimmter Merkmale eingesetzt. Für drei Gruppen wurden die Mittelwerte verschiedener Variablen mit einer einfaktoriellen

Anova verglichen. Kategoriale Parameter wie Geschlecht und MS-Verlaufsform sowie der Faktor Stabilität wurden mithilfe von Kreuztabellen und χ^2 -Tests dargestellt.

Zusätzlich wurde die Effektstärke d für EDSS und CAMBS-Disability durch Division der Differenz der Werte zwischen den beiden Untersuchungen (zweiter minus erster) durch die Standardabweichung der ersten Untersuchung (nach der Formel: $\frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_1}{SD_{t_1}}$) berechnet. Nach der Klassifikation von Cohen wurde $d \geq 0,2$ als schwacher Effekt, $d \geq 0,5$ als mittlerer Effekt und $d \geq 0,8$ als starker Effekt bezeichnet (Cohen, 1988).

Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Werte mit $p < 0,1$ wurden als Trend aufgefasst.

4 Ergebnisse

Im ersten Teil werden die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen, der von der Studie ausgeschlossenen und der an der Studie nicht teilnehmenden Patienten gegenübergestellt.

Im zweiten Teil werden die Werte der ersten und zweiten Untersuchung jeweils für die einzelnen Gruppen ausgewertet sowie die Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über die Zeit dargestellt.

Im dritten Teil wird die Verteilung von stabilen und progredienten Verläufen in den Gruppen verglichen.

Abschließend werden die Resultate aus den Speichel-Cortisol-Tests in Bezug zu den Cortisol- und ACTH-Werten aus den Dex-CRH-Tests gestellt.

4.1 Nicht teilnehmende, aus- und eingeschlossene Patienten

Bei 19 der 112 Patienten erfüllte der Dex-CRH-Test die oben genannten Kriterien nicht (siehe S. 17). Damit wurden die Dex-CRH-Tests als nicht plausibel eingestuft und die Patienten von den Berechnungen ausgeschlossen.

Von den 92 Patienten, deren Daten erhoben werden konnten, wurden somit 16 aufgrund unglaublicher Dex-CRH-Testergebnisse nicht berücksichtigt. Somit blieb eine Gruppe von 76 Patienten. Mit 76 Patienten konnten 82 % der möglichen Teilnehmer mit EDSS und weiteren Parametern erfasst werden.

Die 16 ausgeschlossenen Patienten und die Gruppe der in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigten ähnliche Werte im Hinblick auf Geschlechtsverteilung, Lebensalter, Erkrankungsdauer und MS-Verlaufsform. Die Werte des aktuellen EDSS waren bei den eingeschlossenen Patienten hingegen signifikant kleiner (Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleich von Charakteristika der ein- und ausgeschlossenen Patienten

	76 eingeschlossene Patienten	16 ausgeschlossene Patienten	p ^a
Lebensalter ^b	50,4 ± 10,2	46,7 ± 9,5	0,178
Geschlecht (männlich/weiblich)	30/46	8/8	0,437
Erkrankungsdauer ^c	17,6 ± 6,9	15,8 ± 6,6	0,335
MS-Verlaufsform bei Ausgangsuntersuchung (RR/SP/PP) ^d	34/35/7	5/8/3	0,424
EDSS 2008	5,0 ± 2,0	6,1 ± 2,3	0,038

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für das Geschlecht und die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Tests. ^b Alter bei Untersuchung 2008. ^c Zeitraum zwischen Diagnosejahr und 2008. ^d RR = Relapse-remitting; SP = Secondary-progressive; PP = Primary-progressive

Die EDSS-Ausgangswerte derjenigen 20 Patienten, die an der Studie nicht teilnahmen, ähnelten der Gruppe der in die Studie eingeschlossener Patienten. Bei 17 der 20 nicht-teilnehmenden Patienten erfüllte der Dex-CRH-Test die geforderten Kriterien. Im Vergleich mit den 76 eingeschlossenen Patienten zeigte sich kein Unterschied bezüglich der ACTH-AUC und Cortisol-AUC (Tabelle 2).

Tabelle 2: EDSS- und AUC-Werte der nicht teilnehmenden und der eingeschlossenen Patienten

	n	20 nicht teilnehmende Patienten	76 eingeschlossenen Patienten	p ^b
EDSS-Ausgangswert	20	3,4 ± 1,7	3,9 ± 2,0	0,373
ACTH-AUC ^a	17	93,4 ± 60,4	116,9 ± 97,0	0,341
Cortisol-AUC ^a	17	467,1 ± 457,6	428,5 ± 387,7	0,720

^a AUC: t0 + t1 + t1 + t2 + t2 + t3 + t3 + t4 in AU (Arbitrary Units). ^b Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben

Unter den 76 eingeschlossenen Patienten befanden sich 30 Männer und 46 Frauen. Der Mittelwert des Alters lag bei rund 50 Jahren, der der Erkrankungsdauer bei 17,6 Jahren. Zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung lagen 4 bis 9 Jahre. Unter den Patienten waren bei Bestimmung der MS-Verlaufsform zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 34 an einer RRMS, 35 an einer SPMS und 7 an einer PPMS erkrankt. Bei der ersten Untersuchung lagen die Werte für den EDSS zwischen 0 und 8; der Mittelwert lag bei 3,9; bei der zweiten Untersuchung im Jahr 2008 lag dieser bei 5,0. Bei 13 Patienten wurde der aktuelle EDSS am Telefon erhoben; ihre EDSS-Werte lagen zwischen 4 und 9. Die CAMBS-Disability erhöhte sich von der ersten zur zweiten

Untersuchung von 2,9 auf 3,4. Die Standardabweichung des SDMT war zum zweiten Messzeitpunkt niedriger, der SDMT-Rohwert höher im Vergleich zum Ausgangswert. Der Mittelwert der AUC des ACTH lag bei $116,9 \pm 97,0$, der des Cortisols bei $428,5 \pm 387,7$ und verteilte sich dabei auf einen Bereich von 8 bis 1.462 AU (Tabelle 3). Insgesamt veränderten sich der EDSS und die CAMBS-Disability für die ganze Studiengruppe mit einer mittleren Effektstärke von 0,55 und 0,5 über die gesamte Studiendauer.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik aller eingeschlossenen Patienten

	n	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Lebensalter 2008	76	$50,4 \pm 10,2$	30,7	73,1
Erkrankungsdauer	76	$17,6 \pm 6,9$	7,0	40,0
Follow-up-Intervall ^a	76	$6,1 \pm 2,0$	4,0	9,0
EDSS-Ausgangswert	76	$3,9 \pm 2,0$	0,0	8,0
EDSS 2008	76	$5,0 \pm 2,0$	1,0	9,0
Delta-EDSS ^b	76	$-1,0 \pm 1,1$	-3,5	1,0
EDSS 2008 der 13 Patienten, deren Daten am Telefon erhoben wurden	13	$7,0 \pm 1,5$	4,0	9,0
CAMBS-Disability Ausgangswert	68	$2,9 \pm 1,0$	1,0	5,0
CAMBS-Disability 2008	76	$3,4 \pm 0,8$	2,0	5,0
SDMT-Rohwert Ausgangswert	73	$44,4 \pm 15,2$	13,0	86,0
SDMT-Rohwert 2008	61	$47,5 \pm 16,5$	0,0	79,0
ACTH-AUC	76	$116,9 \pm 97,0$	25,0	474,0
Cortisol-AUC	76	$428,5 \pm 387,7$	8,0	1462,0

^aJahr der Ausgangsuntersuchung minus 2008. ^bAusgangswert des EDSS minus EDSS-Wert von 2008.

4.2 Einteilung von Responder-Gruppen und Vergleich ihrer klinischen Charakteristika

Anhand der ACTH- und Cortisol-AUC-Werte der Patienten aus dem Dex-CRH-Test wurden zunächst mithilfe des Median Splits zwei Gruppen gebildet, die Hypo- und Hyper-Responder genannt wurden. Außerdem wurden Hypo-, Hyper- und Normal-Responder nach Werten einer gesunden Kontrollgruppe eingeteilt. Im Quartil Split wurden Perzentilen verglichen (jeweils das 25. und 75. gemeinsam und das 75. alleine gegenüber dem mittleren Perzentil).

4.2.1 Median Split

Bei einem Median Split wurden aus der AUC des ACTH und des Cortisols zwei gleich große Gruppen gebildet. Die obere Grenze für die weniger aktiven (Hypo-Responder) lag für ACTH bei 85,5, für Cortisol bei 273,5; die stärker aktiven (Hyper-Responder) lagen entsprechend oberhalb dieser Werte.

Die Werte der Hyper-Responder streuten im ACTH- und Cortisol-AUC-Median-Split über einen größeren Bereich als die der Hypo-Responder. Beim ACTH verteilten sich die Werte der Hypo-Responder zwischen 25 und 84 AU, die der Hyper-Responder zwischen 87 und 367 (ohne die drei Ausreißerwerte, die zwischen 423 und 474 lagen). Für das Cortisol befanden sich die Werte der Hypo-Responder zwischen 8 und 267 AU, die der Hyper-Responder zwischen 280 und 1.462 AU (Abbildungen 2 und 3).

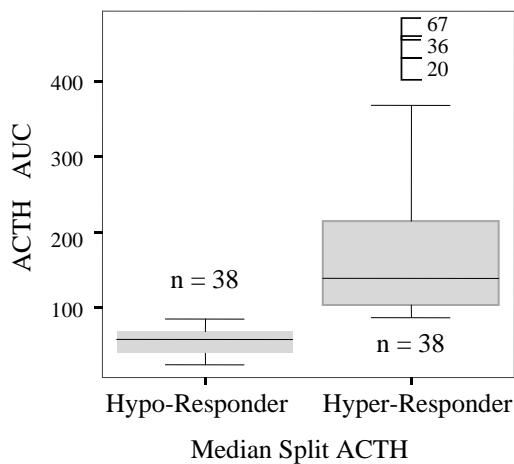


Abbildung 2: Boxplot-Verteilung der ACTH-AUC-Werte bei ACTH-Hypo- und Hyper-Responder

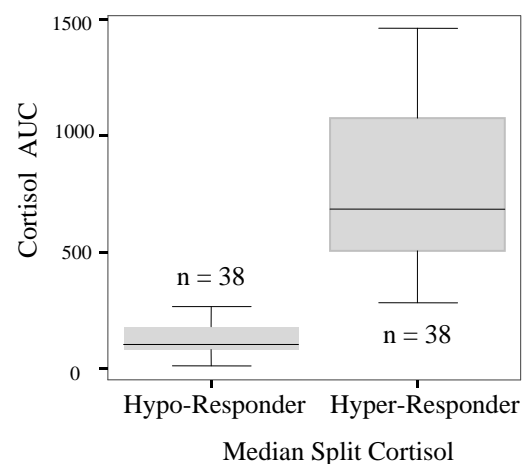


Abbildung 3: Boxplot-Verteilung der Cortisol-AUC-Werte bei Cortisol-Hypo- und Hyper-Responder

Es zeigte sich des Weiteren, dass die Mehrzahl der Cortisol-Hyper-Responder auch ACTH-Hyper-Responder waren. Es kam jedoch in knapp 25 % der Fälle vor, dass Cortisol-Hypo-Responder gleichzeitig ACTH-Hyper-Responder oder umgekehrt waren (Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung der ACTH- und Cortisol-Responder-Typen nach dem Median Split

		Median-Split-ACTH	
		Hypo-Responder	Hype-Responder
Median-Split-Cortisol	Hypo-Responder	29	9
	Hyper-Responder	9	29

4.2.1.1 Gruppenvergleich nach ACTH-Median-Split

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ähnelten sich die ACTH-Hypo- und Hyper-Responder in der Verteilung der MS-Verlaufsform und dem Progressionsindex. Die Mittelwerte des EDSS und der CAMBS-Disability waren im Trend bei den Hypo-Responder niedriger als bei den Hyper-Respondern. Für die Standardabweichung und die Rohwerte des SDMTs bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Hyper-Responder imponierten mit jeweils kleineren Standardabweichungen und Rohwerten.

Jeweils für Cortisol und ACTH unterschieden sich die Baseline, die AUC, der maximale Anstieg nach Stimulation, die AUC nach Stimulation und das Delta-Max signifikant zwischen den Gruppen; sie waren bei den Hyper-Respondern stets höher (Tabelle 5).

Tabelle 5: Klinische Charakteristika der nach Median Split eingeteilten ACTH-Hypo- und Hyper-Responder zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (1999, 2003, 2004)

	ACTH Hypo-Responder	ACTH Hyper-Responder	p ^a
n	38	38	
EDSS	3,5 ± 2,0	4,3 ± 2,0	0,091
CAMBS-Disability	2,7 ± 0,9	3,2 ± 1,2	0,083
SDMT SD	-0,3 ± 1,5	-1,1 ± 1,3	0,010
SDMT-Rohwert	49,9 ± 15,4	39,0 ± 13,1	0,002
MS-Verlaufsform (RR/SP/PP)	20/14/4	14/21/3	0,272
Progressionsindex	0,40 ± 0,33	0,53 ± 0,51	0,179
ACTH-Baseline (pg/ml)	3,6 ± 1,4	9,4 ± 6,3	0,000
Cortisol-Baseline (ng/ml)	9,5 ± 6,5	26,8 ± 28,2	0,001
ACTH-AUC nach CRH	35,8 ± 12,0	116,1 ± 69,3	0,000
Cortisol-AUC nach CRH	125,0 ± 118,1	494,1 ± 270,1	0,000
ACTH-AUC	55,0 ± 17,7	178,9 ± 104,3	0,000
Cortisol-AUC	177,5 ± 155,3	679,5 ± 388,8	0,000
Max. ACTH nach CRH (pg/ml)	10,3 ± 3,4	37,2 ± 25,0	0,000
Max. Cortisol nach CRH (ng/ml)	38,7 ± 36,3	140,4 ± 71,4	0,000
Delta-Max-ACTH (pg/ml)	6,8 ± 3,1	27,8 ± 22,4	0,000
Delta-Max-Cortisol (ng/ml)	29,2 ± 32,7	113,6 ± 60,1	0,000

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Tests

Im Jahr 2008 bei der zweiten Untersuchung ähnelten sich die ACTH-Hypo- und Hyper-Responder im Lebensalter, Erkrankungsdauer, Geschlechterverteilung, im Follow-up-Intervall, im Progressionsindex und den Ergebnissen des HALEMS'.

Im Vergleich zu den Hypo-Respondern wiesen die Hyper-Responder deskriptiv höhere EDSS-Werte auf. Bei der CAMBS-Disability imponierten sie mit signifikant höheren Werten. Des Weiteren wiesen die Hyper-Responder signifikant kleinere Werte für die Standardabweichung und den Rohwert des SDMTs als die Hypo-Responder auf.

In beiden Gruppen trat eine mittlere Verschlechterung von einem Punkt im Delta EDSS auf (Tabelle 6).

Tabelle 6: Klinische Charakteristika der nach Median Split eingeteilten ACTH-Hypo- und Hyper-Responder bei der zweiten Untersuchung (2008)

	ACTH Hypo-Responder	ACTH Hyper-Responder	p ^a
n	38	38	
Lebensalter	49,2 ± 9,5	51,6 ± 10,9	0,312
Geschlecht (männlich/weiblich)	14/24	16/22	0,639
Erkrankungsdauer	16,8 ± 6,4	18,3 ± 7,3	0,361
Follow-up-Intervall	6,0 ± 1,9	6,1 ± 2,1	0,865
EDSS 2008	4,6 ± 1,8	5,3 ± 2,1	0,101
CAMBS-Disability	3,2 ± 0,7	3,6 ± 0,9	0,037
SDMT-SD	-0,3 ± 1,2	-1,2 ± 1,4	0,008
SDMT-Rohwert	54,0 ± 14,0	41,7 ± 16,6	0,003
Delta-EDSS	-1,1 ± 1,2	-1,0 ± 1,0	0,874
Progressionsindex	0,29 ± 0,11	0,32 ± 0,15	0,385
HALEMS-Shortform	2,2 ± 0,8	2,3 ± 1,0	0,793
HALEMS-Total	2,2 ± 0,5	2,5 ± 0,7	0,158
HALEMS Frage 44 „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“	3,4 ± 1,1	3,3 ± 1,1	0,571

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für das Geschlecht Ergebnisse des χ^2 -Tests.

Die Hypo-Responder zeigten bei der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability etwas größere Effektstärken als die Hyper-Responder. Insgesamt ergab sich für beide Gruppen ein mittlerer Effekt für die Entwicklung der EDSS-Werte (Abbildung 4).

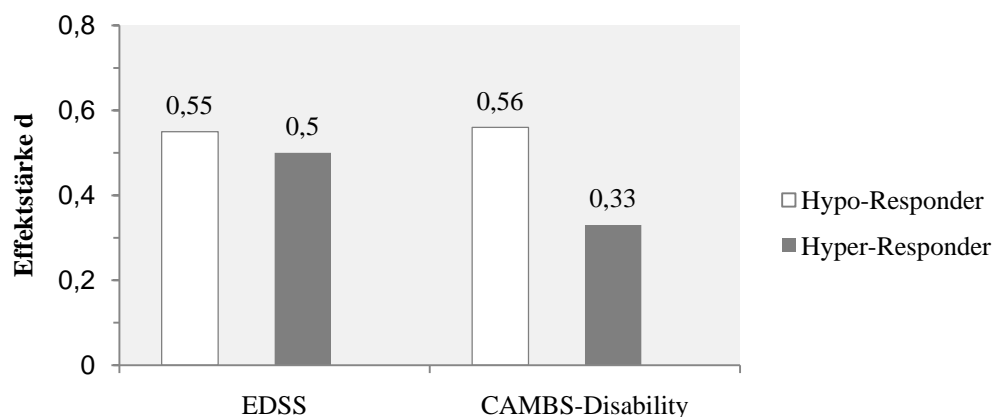


Abbildung 4: Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über den gesamten Studienzeitraum bei den nach Median Split eingeteilten ACTH-Hypo- und Hyper-Responder

4.2.1.2 Gruppenvergleich nach dem Cortisol-Median-Split

Beim Cortisol-Median-Split waren zum ersten Untersuchungszeitpunkt EDSS und SDMT-Rohwert bei den Hypo-Respondern deskriptiv höher als bei den Hyper-Respondern. Für die beiden Gruppen erschienen die Werte von CAMBS-Disability, SDMT Standardabweichung und ebenso des Progressionsindexes kongruent; sie ähnelten sich im EDSS, dem SDMT-Rohwert und der MS-Verlaufsform.

Die Werte von Baseline, AUC, maximalen Anstiegs nach Stimulation, AUCs nach Stimulation und Delta-Max waren sowohl für das ACTH als auch für das Cortisol bei den Hyper-Respondern signifikant höher (Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinische Charakteristika der nach Median Split eingeteilten Cortisol-Hypo- und Hyper-Responder zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (1999, 2003, 2004)

	Cortisol Hypo-Responder	Cortisol Hyper-Responder	p ^a
n	38	38	
EDSS	4,1 ± 1,9	3,7 ± 2,1	0,410
CAMBS-Disability	2,9 ± 1,0	2,9 ± 1,1	0,895
SDMT-SD	-0,7 ± 1,5	-0,7 ± 1,4	0,859
SDMT-Rohwert	46,6 ± 14,7	42,3 ± 15,5	0,225
MS-Verlaufsform (RR/SP/PP)	14/19/5	20/16/2	0,272
Progressionsindex	0,46 ± 0,36	0,47 ± 0,49	0,946
ACTH-Baseline	4,5 ± 2,4	8,5 ± 6,8	0,001
Cortisol-Baseline	7,1 ± 4,9	29,3 ± 26,7	0,000
ACTH-AUC nach CRH	42,6 ± 19,1	109,4 ± 74,8	0,000
Cortisol-AUC nach CRH	83,6 ± 62,0	535,4 ± 219,6	0,000
ACTH-AUC	66,6 ± 30,4	167,2 ± 113,8	0,000
Cortisol-AUC	119,2 ± 77,5	737,8 ± 319,6	0,000
Max. ACTH nach CRH	12,7 ± 6,0	34,9 ± 26,8	0,000
Max. Cortisol nach CRH	26,9 ± 20,1	152,2 ± 57,3	0,000
Delta-Max-ACTH	8,1 ± 4,9	26,5 ± 23,3	0,000
Delta-Max-Cortisol	19,9 ± 19,2	122,9 ± 50,3	0,000

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Tests

Bei der zweiten Messung im Jahr 2008 ähnelten sich die Gruppen im Lebensalter, der Erkrankungsdauer, dem Follow-up-Intervall und der Lebensqualität. Während es in der

Gruppe der Hypo-Responder in etwa gleich viele Frauen und Männer gab, überwog in der Gruppe der Hyper-Responder deutlich der Anteil der Frauen. Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Und auch bei den klinischen Parametern EDSS, CAMBS-Disability und Progressionsindex deckten sich die festgestellten Mittelwerte. Bei den SDMT-Rohwerten ließ sich ein Trend zugunsten der Hypo-Responder, für die bessere Ergebnisse konstatiert wurden, beobachten. Die Hyper-Responder verschlechterten sich im EDSS (Delta-EDSS) deskriptiv etwas stärker als die Hypo-Responder (Tabelle 8).

Tabelle 8: Klinische Charakteristika der nach Median Split eingeteilten Cortisol-Hypo- und Hyper-Responder bei der zweiten Untersuchung (2008)

	Cortisol Hypo-Responder	Cortisol Hyper-Responder	p ^a
n	38	38	
Lebensalter	49,4 ± 9,6	51,4 ± 10,9	0,406
Geschlecht (männlich/weiblich)	18/20	12/26	0,159
Erkrankungsdauer	17,2 ± 6,6	18,0 ± 7,1	0,607
Follow-up-Intervall	5,8 ± 1,9	6,3 ± 2,1	0,231
EDSS 2008	5,0 ± 1,9	5,0 ± 2,1	1,000
CAMBS-Disability	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,9	0,681
SDMT-SD	-0,6 ± 1,4	-0,9 ± 1,3	0,301
SDMT-Rohwert	51,2 ± 15,2	44,2 ± 17,1	0,099
Delta-EDSS	-0,9 ± 1,0	-1,2 ± 1,1	0,123
Progressionsindex	0,31 ± 0,12	0,30 ± 0,16	0,844
HALEMS-Shortform	2,4 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,203
HALEMS-Total	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,997
HALEMS Frage 44 „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“	3,2 ± 1,1	3,6 ± 1,1	0,125

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für das Geschlecht Ergebnisse des χ^2 - Tests.

Bei den Cortisol-Hypo-Respondern entwickelte sich der EDSS zwischen den beiden Messzeitpunkten mit einer schwachen und der CAMBS-Disability mit einer mittleren Effektstärke. Für die Hyper-Responder zeigte sich ein mittlerer Effekt für die Veränderung des EDSS und ein schwacher für die der CAMBS-Disability (Abbildung 5).

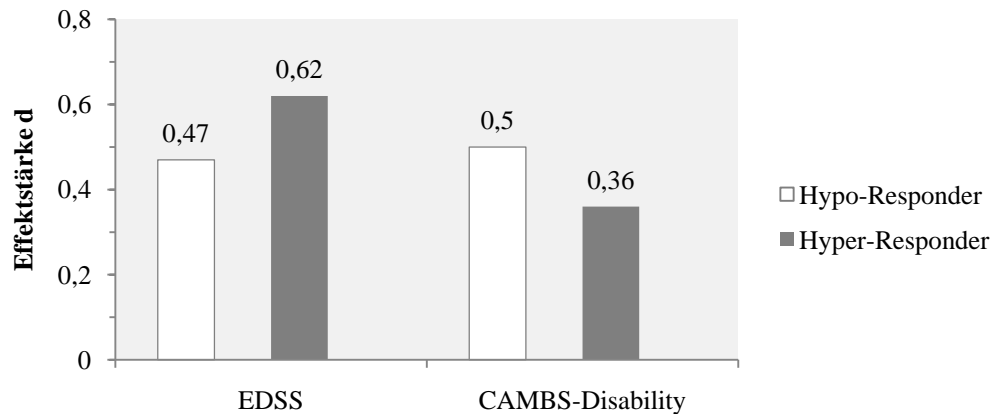


Abbildung 5: Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über den gesamten Studienzeitraum bei den nach Median Split eingeteilten Cortisol-Hypo- und Hyper-Respondern

4.2.2 Einteilung nach Referenzwerten

Anhand der Resultate aus dem Dex-CRH-Test an 18 gesunden Probanden wurde die Einteilung der Studienteilnehmer nach Hypo-, Hyper- und Normal-Responder vorgenommen. Für die Kontrollgruppe wurde die AUC ermittelt; daraus wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Eine Standardabweichung über und unter dem Mittelwert wurde als Normal-Responder definiert. Entsprechend mussten Hyper-Responder AUC-Werte größer als der MW plus eine SD und Hypo-Responder kleiner gleich dem MW minus eine SD aufweisen.

Bei der gesunden Kontrollgruppe ($n = 18$) wurde für das Cortisol ein Mittelwert von $364,65 \pm 230,95$ und für das ACTH von $61,06 \pm 40,42$ ermittelt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung von Hypo-, Normal- und Hyper-Respondern nach Cortisol und ACTH-AUC-Werten anhand von MW und SD der gesunden Kontrollgruppe ($n = 18$)

	Cortisol AUC (AU)	ACTH AUC (AU)
Mittelwert der Kontrollgruppe	364,65	61,06
Standardabweichung der Kontrollgruppe	230,95	40,42
Hypo-Responder	$\leq 133,70$	$\leq 20,64$
Normal-Responder	$> 133,70 \leq 595,6$	$> 20,64 \leq 101,48$
Hyper-Responder	$> 595,6$	$> 101,48$

Bei den Cortisol-Respondern verteilten sich die Patienten relativ homogen zwischen den drei Responder-Typen. Es fanden sich 22 Hypo-Responder, 32 Normal-Responder und 22 Hyper-Responder. In der Gruppe der ACTH-Responder wurden keine Hypo-

Responder gefunden. 29 Hyper-Responder wurden folglich 47 Normal-Respondern gegenübergestellt.

Im Boxplot streuten die Werte der Cortisol-Hyper-Responder über den größten Bereich gefolgt von Normal- und schließlich Hypo-Respondern. Beim ACTH verteilten sich die Werte der Hyper-Responder ebenfalls über einen weiteren Bereich als die der Normal-Responder (Abbildungen 6 und 7).

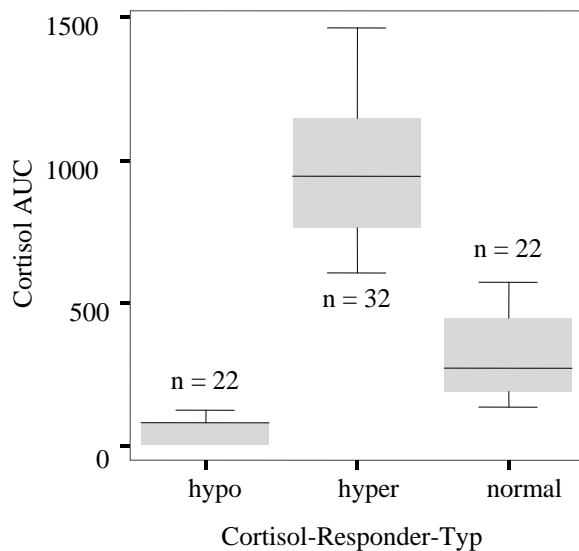


Abbildung 6: Boxplot-Verteilung der Cortisol-AUC-Werte bei den Cortisol-Responder-Typen

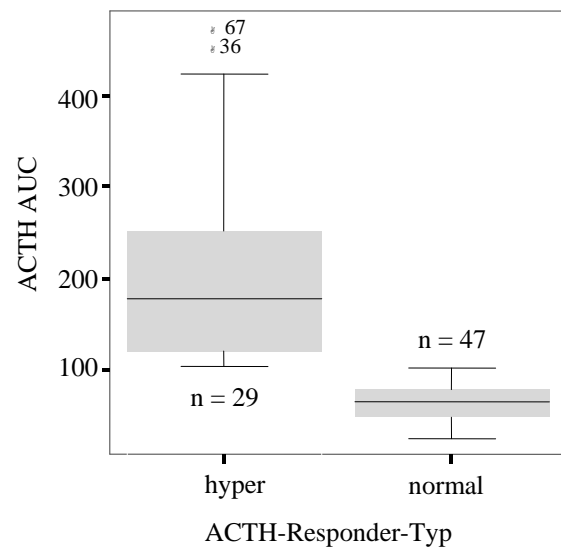


Abbildung 7: Boxplot-Verteilung der ACTH-AUC-Werte bei den ACTH-Responder-Typen

4.2.2.1 Vergleich der ACTH-Responder-Gruppen

Die 47 ACTH-Normal- und 29 ACTH-Hyper-Responder zeigten bei der ersten Untersuchung in ihren Gruppen ähnliche Verteilungen der MS-Verlaufsformen. Für die Hyper-Responder waren die Werte des EDSS und des Progressionsindex höher, die der SDMT-SD und des SDMT-Rohwerts signifikant kleiner als bei den Normal-Respondern (Tabelle 10).

Tabelle 10: Klinische Charakteristika der nach Referenzwerten eingeteilten ACTH-Responder-Typen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (1999, 2003, 2004)

	ACTH Normal-Responder	ACTH Hyper-Responder	p ^a
n	47	29	
EDSS	3,7 ± 1,9	4,3 ± 2,1	0,198
CAMBS-Disability	2,9 ± 1,0	3,0 ± 1,2	0,660
SDMT-SD	-0,4 ± 1,4	-1,2 ± 1,3	0,035
SDMT-Rohwert	48,1 ± 15,0	38,5 ± 13,7	0,008
MS-Verlaufsform (RR/SP/PP)	(22/20/5)	(12/15/2)	0,698
Progressionsindex	0,41 ± 0,30	0,56 ± 0,57	0,203

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Tests

Deskriptiv leicht höhere EDSS- und CAMBS-Disability-Werte zeigten sich bei der zweiten Untersuchung in der Gruppe der Hyper-Responder. Signifikant größer waren die SDMT-Standardabweichung und der SDMT-Rohwert bei den Normal-Respondern. Die Resultate der beiden Gruppen ähnelten sich hinsichtlich des Lebensalters, der Erkrankungsdauer, der Geschlechterverteilung, des Progressionsindex, des Delta-EDSS und den Lebensqualitätsgrößen HALEMS Total, Shortform und der Frage Nr. 44. Das Follow-up-Intervall der Normal-Responder war im Trend länger (Tabelle 11).

Tabelle 11: Klinische Charakteristika der nach Referenzwerten eingeteilten ACTH-Responder-Typen bei der zweiten Untersuchung (2008)

	ACTH Normal-Responder	ACTH Hyper-Responder	p ^a
n	47	29	
Lebensalter	50,2 ± 9,5	50,8 ± 11,5	0,781
Geschlecht (männlich/weiblich)	17/30	13/16	0,453
Erkrankungsdauer	17,0 ± 6,1	18,4 ± 8,0	0,401
Follow-up-Intervall	6,4 ± 2,1	5,6 ± 1,8	0,079
EDSS	4,8 ± 1,8	5,3 ± 2,2	0,301
CAMBS-Disability	3,3 ± 0,7	3,5 ± 0,9	0,295
SDMT-SD	-0,3 ± 1,2	-1,4 ± 1,4	0,002
SDMT-Rohwert	52,7 ± 13,5	40,5 ± 17,8	0,003
Delta-EDSS	-1,1 ± 1,2	-1,0 ± 0,9	0,612
Progressionsindex	0,30 ± 0,12	0,32 ± 0,16	0,498
HALEMS-Shortform	2,3 ± 0,8	2,2 ± 1,0	0,865
HALEMS-Total	2,3 ± 0,5	2,5 ± 0,8	0,323
HALEMS Frage 44: „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“	3,4 ± 1,1	3,4 ± 1,1	0,940

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für das Geschlecht Ergebnisse des χ^2 - Tests

Die Veränderung des EDSS zwischen den beiden Messzeitpunkten zeigte einen leicht stärkeren Effekt bei den Normal-Respondern. In der CAMBS-Disability unterschieden sich die Gruppen in ihrer Effektstärke nicht (Abbildung 8).

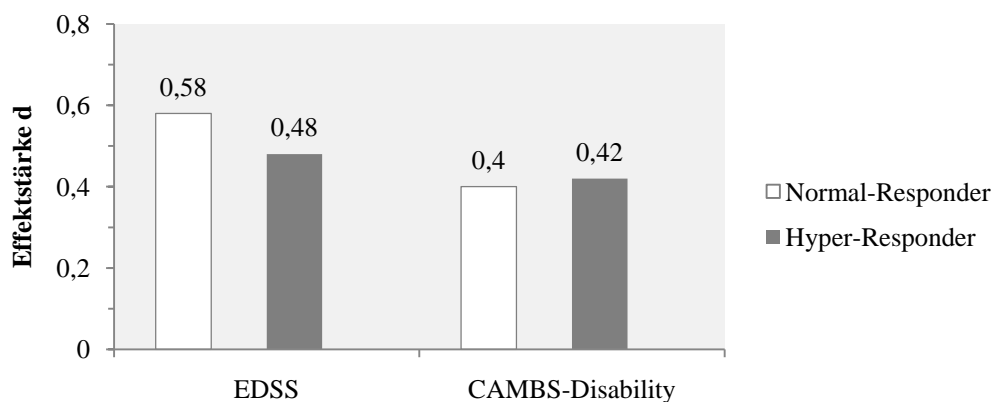


Abbildung 8: Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über den gesamten Studienzeitraum bei den nach Referenzwerten eingeteilten ACTH-Responder-Typen

4.2.2.2 Vergleich der Cortisol-Responder-Gruppen

Bei der ersten Untersuchung verteilten sich die Verlaufsformen SPMS und PPMS gleichmäßig unter den drei Cortisol-Responder-Gruppen, wobei SPMS bei Hypo- und Hyper-Respondern am häufigsten auftrat. Bei den Normal-Respondern dominierte die RRMS. Die schlechtesten Ergebnisse für EDSS, CAMBS-Disability, Progressionsindex, SDMT-SD und SDMT-Rohwert waren stets bei den Hyper-Respondern zu finden. Die Hypo-Responder lagen mit ihren Werten zwischen Hyper- und Normal-Respondern, die die besten Ergebnisse erzielten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich für die SDMT-Standardabweichung und den SDMT-Rohwert. Für den EDSS zeigte sich ein Trend (Tabelle 12).

Tabelle 12: Klinische Charakteristika der nach Referenzwerten eingeteilten Cortisol-Responder-Typen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (1999, 2003, 2004)

	Cortisol Hypo-Responder	Cortisol Normal-Responder	Cortisol Hyper-Responder	p ^a
n	22	32	22	
EDSS	4,2 ± 1,8	3,3 ± 2,0	4,5 ± 2,0	0,066
CAMBS-Disability	2,9 ± 0,9	2,7 ± 1,0	3,2 ± 1,2	0,188
SDMT-SD	-0,9 ± 1,6	-0,2 ± 1,3	-1,3 ± 1,3	0,022
SDMT-Rohwert	42,7 ± 15,5	51,4 ± 13,3	35,9 ± 13,1	0,001
MS-Verlaufsform (RR/SP/PP)	8/12/2	18/11/3	8/12/2	0,513
Progressionsindex	0,40 ± 0,27	0,43 ± 0,41	0,60 ± 0,55	0,235

^a Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Tests

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der ersten Bestimmung. Die Hyper-Responder stachen mit den höchsten Werten im EDSS und der CAMBS-Disability und den kleinsten im SDMT (SD und Rohwert) hervor. Darunter bzw. darüber reihten sich zunächst die Hypo- und dann die Normal-Responder ein. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant für alle vier Merkmale. Die Hyper-Respondern zeigten deskriptiv die längste Erkrankungsdauer und waren älter als Hypo- und Normal-Responder. Ein Trend zu längeren Follow-up-Intervallen ergab sich bei den Normal- und Hyper-Respondern. Der Progressionsindex zeigte ebenfalls einen Trend mit den größten Werten bei den Hyper-Respondern. Somit erschien die MS bei den Hyper-Respondern am schnellsten vorangeschritten zu sein. Dies wurde weiter durch die Ergebnisse des Delta-EDSS gestützt, das deskriptiv bei den Hyper-Respondern am

kleinsten war. In der Lebensqualität sowie in der Geschlechterverteilung konnte hingegen kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Klinische Charakteristika der nach Referenzwerten eingeteilten Cortisol-Responder-Typen bei der zweiten Untersuchung (2008)

	Cortisol Hypo-Responder	Cortisol Normal-Responder	Cortisol Hyper-Responder	p ^a
n	22	32	22	
Lebensalter	50,1 ± 9,3	48,2 ± 9,6	54,0 ± 11,4	0,121
Geschlecht (männlich/weiblich)	12/10	10/22	8/14	0,214
Erkrankungsdauer	17,8 ± 5,7	16,6 ± 6,3	18,8 ± 8,5	0,493
Follow-up-Intervall	5,2 ± 1,5	6,4 ± 2,1	6,5 ± 2,1	0,064
EDSS	5,3 ± 1,6	4,2 ± 1,9	5,8 ± 1,9	0,006
CAMBS-Disability	3,4 ± 0,7	3,1 ± 0,8	3,7 ± 0,8	0,033
SDMT-SD	-0,8 ± 1,7	-0,3 ± 1,1	-1,4 ± 1,2	0,029
SDMT-Rohwert	48,6 ± 17,3	53,4 ± 13,1	37,7 ± 16,6	0,006
Delta-EDSS	-1,0 ± 1,1	-0,9 ± 1,0	-1,3 ± 1,1	0,334
Progressionsindex	0,32 ± 0,12	0,27 ± 0,13	0,35 ± 0,16	0,094
HALEMS-Shortform	2,4 ± 0,8	2,1 ± 1,0	2,3 ± 0,9	0,565
HALEMS-Total	2,5 ± 0,5	2,1 ± 0,7	2,5 ± 0,7	0,144
HALEMS Frage 44 „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“	3,0 ± 1,2	3,4 ± 1,0	3,6 ± 1,1	0,237

^a Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, für das Geschlecht Ergebnisse des χ^2 -Tests

Der Vergleich der Effektstärken zeigte bei der EDSS-Veränderung leicht höhere Werte für die Hyper- und Hypo-Responder im Vergleich zu den Normal-Respondern. Bei der CAMBS-Disability waren die Unterschiede zwischen den Gruppen geringer ausgeprägt; die Hypo-Responder zeigten mit 0,56 die größte Effektstärke (Abbildung 9).

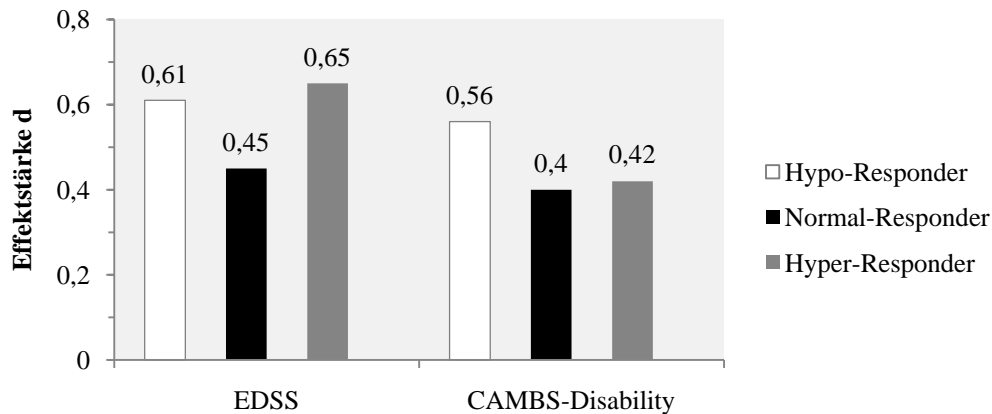


Abbildung 9: Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über den gesamten Studienzeitraum bei den nach Referenzwerten eingeteilten Cortisol-Responder-Typen

4.2.3 Quartil Split

Im Quartil Split wurden drei Gruppen ausgehend von den Perzentilen gebildet, wobei die beiden mittleren Perzentilen zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Die Obergrenze des 25. Perzentil ergab sich für das ACTH bei $\leq 57,0$ und für das Cortisol bei $\leq 101,5$ (Hypo-Responder). Die Hyper-Responder, die über dem 75. Perzentil lagen, mussten Werte von $> 138,5$ für das ACTH und $> 683,0$ für das Cortisol aufweisen. Die Normal-Responder fanden sich entsprechend zwischen den Ober- und Untergrenzen der Hypo- und Hyper-Responder.

Wie bereits in Bezug auf den Median Split beschrieben, konzentrierten sich die AUC-Werte der Hypo-Responder auch im Quartil Split wieder auf das kleinste Areal, die der Hyper-Responder verteilten sich über den größten Bereich (Abbildungen 10 und 11).

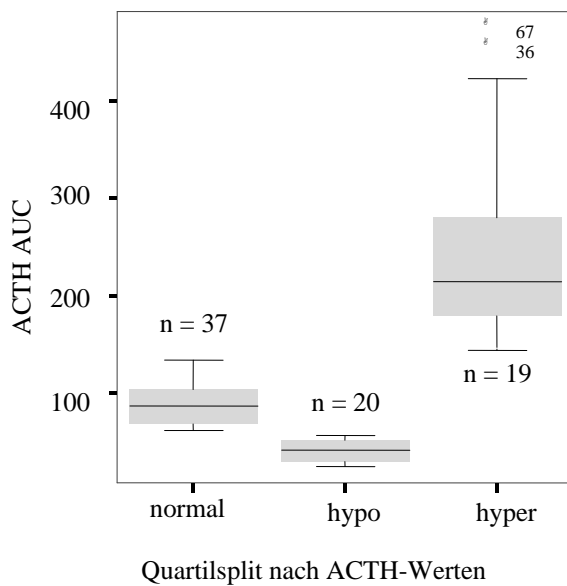


Abbildung 10: Boxplot-Verteilung der ACTH-AUC-Werte bei den im Quartil Split gebildeten ACTH-Responder-Typen (normal, hypo, hyper)

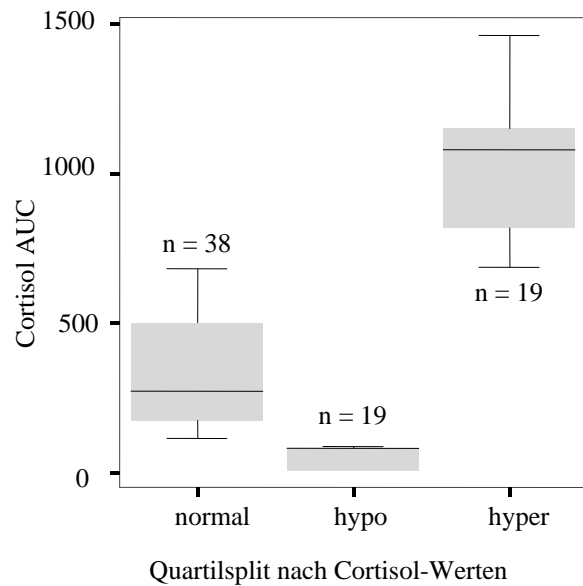


Abbildung 11: Boxplot-Verteilung der Cortisol-AUC-Werte bei den im Quartil Split gebildeten Cortisol-Responder-Typen (normal, hypo, hyper)

4.2.3.1 *Quartil Split: Hypo- und Hyper-Responder versus Normal-Responder*

Zunächst wurden die 25. und 75. Perzentile (Hypo- und Hyper-Responder) der mittleren Perzentile (Normal-Responder) gegenübergestellt.

4.2.3.1.1 *ACTH: Normal-Responder versus Hypo- und Hyper-Responder*

Im Quartil Split der AUC-Werte des ACTH ergaben sich zwei Gruppen: die Normal-Responder mit 37 Patienten und die Hypo- und Hyper-Responder mit 39 Patienten.

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung waren die Werte von EDSS und CAMBS-Disability bei den Normal-Respondern deskriptiv niedriger als bei der Gruppe der Hypo- und Hyper-Responder. Der Progressionsindex war im Trend bei den Hypo- und Hyper-Responder höher als bei den Normal-Respondern. Die beiden Gruppen ähnelten sich in der Verteilung der MS-Verlaufsform (Tabelle 14).

Tabelle 14: Klinische Charakteristika von ACTH-Normal-, Hyper- und Hypo-Respondern (gebildet nach Quartil Split) bei erster Untersuchung (1999, 2003, 2004)

	ACTH Quartil Split		
	Hypo- und Hyper-Responder	Normal-Responder	p ^a
n	39	37	
EDSS	4,2 ± 2,0	3,6 ± 2,0	0,239
CAMBS-Disability	3,1 ± 1,0	2,8 ± 1,1	0,282
SDMT-SD	-0,9 ± 1,4	-0,5 ± 1,4	0,150
SDMT-Rohwert	41,3 ± 15,4	47,4 ± 14,6	0,088
MS-Verlaufsform (RR/SP/PP)	16/19/4	18/16/3	0,792
Progressionsindex	0,55 ± 0,51	0,38 ± 0,30	0,078

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Tests

Bei der zweiten Untersuchung unterschieden sich die Gruppen signifikant in der Verteilung von Männern und Frauen. Bei den Normal-Respondern fanden sich im Gegensatz zu dem ausgewogenen Verhältnis bei Hypo- und Hyper-Responder fast dreimal so viele Frauen wie Männer. Bezogen auf Alter, Erkrankungsdauer und Follow-up-Intervall entsprachen die Resultate der beiden Untersuchungsgruppen einander. Wie auch zum ersten Untersuchungszeitpunkt wurde bei den Hypo- und Hyper-Respondern wieder ein Trend zu einem höheren Progressionsindex als bei den Normal-Respondern deutlich. Der SDMT-Rohwert war bei den Hypo- und Hyper-Respondern niedriger als bei den Normal-Respondern. Der Unterschied verfehlte knapp das Signifikanzniveau. Die beiden Gruppen ähnelten sich in den Ergebnissen des HALEMS und des Delta-EDSS (Tabelle 15).

Tabelle 15: Klinische Charakteristika von ACTH-Normal-, Hyper- und Hypo-Respondern (gebildet nach Quartil Split) bei der zweiter Untersuchung (2008)

	ACTH Quartil Split		p ^a
	Hypo- und Hyper-Responder	Normal-Responder	
n	39	37	
Lebensalter	50,6 ± 10,3	50,2 ± 10,3	0,862
Geschlecht (männlich/weiblich)	20/19	10/27	0,031
Erkrankungsdauer	17,6 ± 7,9	17,6 ± 5,7	0,998
Follow-up-Intervall	6,1 ± 2,0	6,0 ± 2,0	0,871
EDSS	5,3 ± 1,9	4,6 ± 2,0	0,143
CAMBS-Disability	3,5 ± 0,8	3,2 ± 0,9	0,253
SDMT-SD	-1,1 ± 1,4	-0,5 ± 1,3	0,109
SDMT-Rohwert	43,3 ± 17,8	51,5 ± 14,2	0,051
Delta-EDSS	-1,1 ± 1,0	-1,0 ± 1,2	0,642
Progressionsindex 2008	0,33 ± 0,15	0,27 ± 0,12	0,057
HALEMS-Shortform	2,3 ± 0,9	2,2 ± 0,9	0,451
HALEMS-Total	2,4 ± 0,7	2,2 ± 0,6	0,361
HALEMS Frage 44: „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“	3,2 ± 1,1	3,5 ± 1,1	0,245

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für das Geschlecht Ergebnisse des χ^2 -Tests

Die Effektstärke für die Veränderung des EDSS und der CAMBS-Disability war in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt. Dabei handelte es sich um einen mittleren Effekt für den EDSS und einen schwachen für die CAMBS-Disability (Abbildung 12).

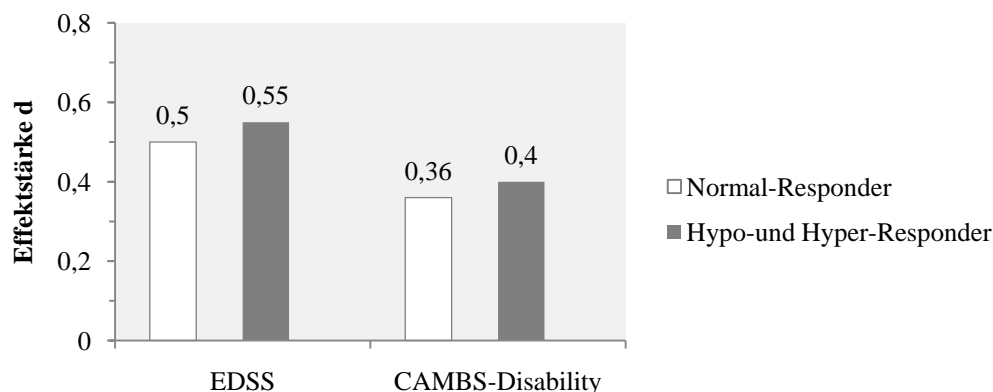


Abbildung 12: Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über den gesamten Studienzeitraum bei den ACTH-Normal-, Hyper- und Hypo-Respondern (gebildet nach Quartil Split)

4.2.3.1.2 Cortisol: Normal-Responder versus Hypo- und Hyper-Responder

Auch beim Cortisol wurde eine Aufteilung nach Quartil Split vorgenommen und zwei gleich große Gruppen gebildet: die um den Median liegenden Normal-Responder (38 Patienten) und die Hypo- und Hyper-Responder mit den Werten unterhalb der 25. und oberhalb der 75. Perzentile (38 Patienten).

Insgesamt wiesen die Hypo- und Hyper-Responder bei der ersten Untersuchung generell deskriptiv schlechtere Werte auf (EDSS, CAMBS-Disability, SDMT, Progressionsindex) als die Normal-Responder. Dieser Unterschied erwies sich für die CAMBS-Disability und die Ergebnisse aus dem SDMT als signifikant. Bezüglich der Verteilung der MS-Verlaufsform ähnelten sich die beiden Gruppen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Klinische Charakteristika der Cortisol-Normal-, Hyper- und Hypo-Respondern (gebildet nach Quartil Split) bei der ersten Untersuchung (1999, 2003, 2004)

	Cortisol Quartil Split		p ^a
	Hypo- und Hyper-Responder	Normal-Responder	
n	38	38	
EDSS	4,3 ± 2,0	3,6 ± 2,0	0,146
CAMBS-Disability	3,2 ± 1,1	2,7 ± 0,9	0,047
SDMT-SD	-1,1 ± 1,4	-0,3 ± 1,4	0,021
SDMT-Rohwert	39,7 ± 13,9	49,0 ± 15,1	0,008
MS-Verlaufsform (RR/SP/PP)	16/19/3	18/16/4	0,772
Progressionsindex	0,50 ± 0,46	0,43 ± 0,40	0,459

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Tests.

Bei der zweiten Untersuchung ergab sich ein ähnliches Bild für das Gefälle der Werte mit signifikanten Resultaten für EDSS und SDMT-SD sowie Trends für die CAMBS-Disability und die SDMT-Rohwerte. Normal-Responder imponierten mit höheren Werten bei der SDMT-SD und dem SDMT-Rohwert sowie kleineren für EDSS und CAMBS-Disability. Darüber hinaus hatten die Hypo- und Hyper-Responder einen signifikant höheren Progressionsindex und wiesen auch deskriptiv höhere Werte im Delta-EDSS auf. Für das Lebensalter, die Erkrankungsdauer, die Resultate des HALEMS sowie der Verteilung der Geschlechter ähnelten sich die beiden Gruppen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Klinische Charakteristika der Cortisol-Normal-, Hyper- und Hypo-Respondern (gebildet nach Quartil Split) bei der zweiter Untersuchung (2008)

	Cortisol Quartil Split		p ^a
	Hypo- und Hyper-Responder	Normal-Responder	
n	38	38	
Lebensalter	51,1 ± 10,3	49,8 ± 10,3	0,591
Geschlecht (männlich/weiblich)	16/22	14/24	0,639
Erkrankungsdauer	17,7 ± 6,9	17,5 ± 6,9	0,881
Follow-up-Intervall (Jahre)	5,8 ± 2,0	6,3 ± 2,0	0,333
EDSS	5,5 ± 1,9	4,5 ± 1,9	0,025
CAMBS-Disability	3,5 ± 0,8	3,2 ± 0,8	0,071
SDMT-SD	-1,2 ± 1,4	-0,4 ± 1,3	0,036
SDMT-Rohwert	43,4 ± 16,6	51,0 ± 15,8	0,072
Delta-EDSS	-1,2 ± 1,1	-0,9 ± 1,1	0,185
Progressionsindex 2008	0,34 ± 0,15	0,27 ± 0,13	0,040
HALEMS-Shortform	2,3 ± 0,9	2,2 ± 0,9	0,697
HALEMS-Total	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,332
HALEMS Frage 44 „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“	3,4 ± 1,1	3,3 ± 1,1	0,905

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für das Geschlecht Ergebnisse des χ^2 -Tests

Für die Entwicklung des EDSS wurde für die Hyper- und Hypo-Responder ein mittlerer Effekt berechnet. Diese Wirkung war stärker ausgeprägt als bei den Normal-Respondern. Für die CAMBS-Disability verhielt es sich anders: Hier waren die Normal-Responder in der Effektstärke führend (Abbildung 13).

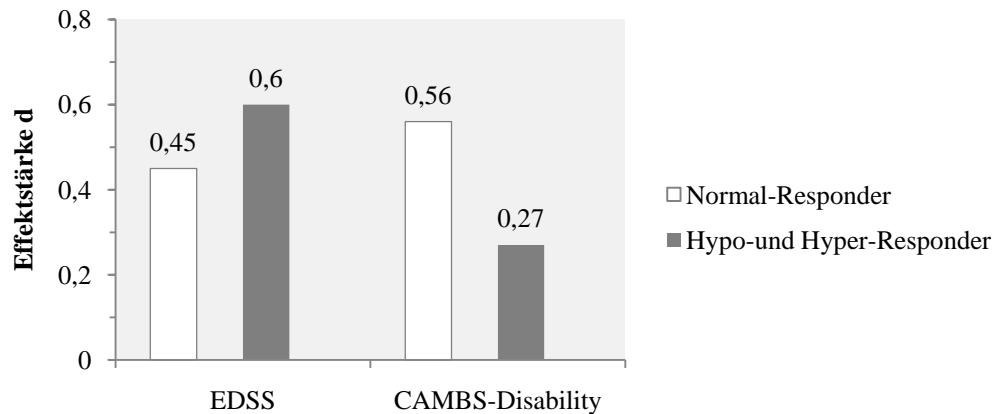


Abbildung 13: Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über den gesamten Studienzeitraum bei den Cortisol-Normal-, Hyper- und Hypo-Respondern (gebildet nach Quartil Split)

4.2.3.2 Quartil Split: Normal-Responder versus Hyper-Responder

Im Quartil Split wurden zusätzlich die Hyper-Responder den Normal-Respondern gegenübergestellt, um zu bestimmen, ob ein Unterschied zwischen den extremen Respondern generell oder vor allem zwischen den Hyper-Respondern und den Normal-Respondern besteht.

4.2.3.2.1 ACTH: Normal-Responder versus Hyper-Responder

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung waren im Vergleich zu den Normal-Respondern bei den Hyper-Respondern deskriptiv höhere Werte bei EDSS und CAMBS-Disability sowie Trends und Signifikanzen zu kleineren Werten bei der SDMT-Standardabweichung und dem SDMT-Rohwert zu beobachten. Ein Trend zeigte sich auch bei dem Progressionsindex, der in der Normal-Responder-Gruppe kleiner war als in der Gruppe der Hyper-Responder (Tabelle 18).

Tabelle 18: Klinische Charakteristika der im ACTH Quartil Split gebildeten Normal- und Hyper-Responder zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (1999, 2003, 2004)

	ACTH-Quartil-Split		p ^a
	Normal-Responder	Hyper-Responder	
n	37	19	
EDSS	3,6 ± 2,0	4,4 ± 1,9	0,153
CAMBS-Disability	2,8 ± 1,1	3,2 ± 1,1	0,233
SDMT-SD	-0,5 ± 1,4	-1,2 ± 1,3	0,061
SDMT-Rohwert	47,4 ± 14,6	37,0 ± 15,0	0,017
MS-Verlaufsform (RR/SP/PP)	18/16/3	7/11/1	0,579
Progressionsindex	0,38 ± 0,30	0,67 ± 0,65	0,078

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Test.

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung im Jahr 2008 waren Patienten beider Gruppen im Mittel 50 Jahre alt und seit 18 Jahren an MS erkrankt. Ein Trend zeigte sich für die Verteilung der Geschlechter; bei den Normal-Respondern fand sich ein höherer Frauenanteil. Des Weiteren waren in der Gruppe der Normal-Responder die SDMT-Rohwerte und die SDMT-Standardabweichung signifikant größer sowie der Progressionsindex signifikant kleiner als bei der Hyper-Responder-Gruppe. Für den EDSS wurden im Rahmen eines Trends höhere Werte bei den Hyper-Respondern konstatiert. Das Delta-EDSS war in beiden Gruppen ähnlich groß. Die Resultate aus dem HALEMS divergierten ebenfalls nicht (Tabelle 19).

Tabelle 19: Klinische Charakteristika der im ACTH-Quartil-Split gebildeten Normal- und Hyper-Responder bei der zweiten Untersuchung (2008)

	ACTH-Quartil-Split		p ^a
	Normal-Responder	Hyper-Responder	
n	37	19	
Lebensalter	50,2 ± 10,3	50,8 ± 11,6	0,848
Geschlecht (männlich/weiblich)	10/27	10/9	0,058
Erkrankungsdauer	17,6 ± 5,7	17,7 ± 8,4	0,929
Follow-up-Intervall	6,0 ± 2,0	5,6 ± 1,7	0,471
EDSS	4,6 ± 2,0	5,6 ± 2,0	0,096
CAMBS-Disability	3,2 ± 0,9	3,6 ± 0,8	0,112
SDMT-SD	-,5 ± 1,3	-1,5 ± 1,3	0,014
SDMT-Rohwert	51,5 ± 14,2	37,6 ± 18,7	0,006
Delta-EDSS	-1,0 ± 1,2	-1,1 ± ,8	0,594
Progressionsindex 2008	0,27 ± 0,12	0,36 ± 0,17	0,033
HALEMS-Shortform	2,2 ± 0,9	2,2 ± 1,0	0,942
HALEMS-Total	2,2 ± 0,6	2,5 ± 0,8	0,390
HALEMS Frage 44 „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“	3,5 ± 1,1	3,5 ± 1,1	0,962

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Test.

Im ACTH-Quartil-Split zeigten beide Gruppen einen mittleren Effekt für die Veränderung des EDSS, der bei den Hyper-Respondern etwas stärker ausgeprägt war als bei den Normal-Respondern. Für die Veränderung der CAMBS-Disability ergab sich ein schwacher Effekt, der in beiden Gruppen gleich groß war (Abbildung 14).

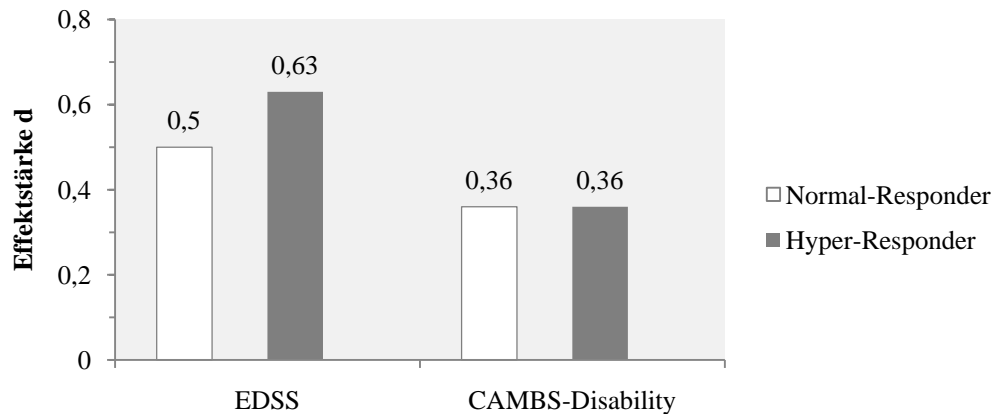


Abbildung 14: Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über den gesamten Studienzeitraum bei den ACTH Normal- und Hyper-Respondern (gebildet nach Quartil Split)

4.2.3.2.2 Cortisol: Normal-Responder versus Hyper-Responder

Die 19 Cortisol-Hyper-Responder unterschieden sich in der Verteilung der MS-Verlaufsform nicht von den 38 Normal-Respondern. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt waren bei den Normal-Respondern der EDSS-Wert, der CAMBS-Disability-Wert und der Progressionsindex kleiner. Für die letzten beiden Merkmale war diese Differenz signifikant. Die Ergebnisse für SDMT-SD und SDMT-Rohwert waren bei den Normal-Respondern signifikant höher als bei den Hyper-Respondern (Tabelle 20).

Tabelle 20: Klinische Charakteristika der im Cortisol-Quartil-Split gebildeten Normal- und Hyper-Responder zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (1999, 2003, 2004)

	Cortisol-Quartil-Split		
	Normal-Responder	Hyper-Responder	p ^a
n	38	19	
EDSS	3,6 ± 2,0	4,3 ± 2,1	0,187
CAMBS-Disability	2,7 ± 0,9	3,3 ± 1,2	0,034
SDMT-Standardabweichung	-0,3 ± 1,4	-1,2 ± 1,3	0,036
SDMT-Rohwert	49,0 ± 15,1	38,1 ± 12,9	0,011
MS-Verlaufsform (RR/SP/PP)	18/16/4	8/10/1	0,675
Progressionsindex	0,43 ± 0,40	0,60 ± 0,57	0,196

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die MS-Verlaufsform Ergebnisse des χ^2 -Tests.

Bei der zweiten Untersuchung war die Gruppe der Hyper-Responder rund zwei Jahre älter als die Gruppe der Normal-Responder und zeigte signifikant höhere EDSS- und CAMBS-Disability-Ergebnisse. Die Zeit des Follow-up-Intervalls und die Verteilung der Geschlechter ähnelte sich. Bei den Normal-Respondern wurden erneut bessere Resultate beim SDMT dokumentiert, die im Vergleich zur Hyper-Responder-Gruppe das Signifikanzniveau erreichten. Das Delta-EDSS zeigte einen Trend mit kleineren Werten bei den Hyper-Respondern. Der Progressionsindex wies auf eine signifikante Beschleunigung der Krankheitsentwicklung der Hyper-Responder im Vergleich zu den Normal-Respondern hin (Tabelle 21).

Tabelle 21: Klinische Charakteristika der im Cortisol-Quartil-Split gebildeten Normal- und Hyper-Responder bei der zweiten Untersuchung (2008)

	Cortisol-Quartil-Split		p ^a
	Normal-Responder	Hyper-Responder	
n	38	19	
Lebensalter	49,8 ± 10,3	52,2 ± 10,7	0,415
Geschlecht (männlich/weiblich)	14/24	5/14	0,427
Erkrankungsdauer	17,4 ± 6,9	18,2 ± 8,3	0,715
Follow-up-Intervall	6,3 ± 2,0	6,5 ± 2,1	0,752
EDSS 2008	4,5 ± 1,9	5,8 ± 2,0	0,020
CAMBS-Disability	3,2 ± 0,8	3,7 ± 0,9	0,036
SDMT-SD	-0,4 ± 1,3	-1,3 ± 1,3	0,037
SDMT-Rohwert	51,0 ± 15,8	40,4 ± 16,9	0,041
Delta-EDSS	-0,9 ± 1,1	-1,4 ± 1,1	0,070
Progressionsindex 2008	0,27 ± 0,13	0,36 ± 0,17	0,032
HALEMS-Shortform	2,2 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,847
HALEMS-Total	2,3 ± 0,7	2,4 ± 0,7	0,610
HALEMS Frage 44 „Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.“	3,3 ± 1,1	3,8 ± 1,0	0,216

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben, für das Geschlecht Ergebnisse des χ^2 -Tests.

In der Entwicklung des EDSS zwischen der ersten und zweiten Untersuchung zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen; bei den Hyper-Respondern ergab sich ein mittlerer und bei den Normal-Respondern ein schwacher Effekt. Für die Veränderung

der CAMBS-Disability war der Effekt bei den Hyper-Respondern schwach, bei den Normal-Respondern mittelstark ausgeprägt (Abbildung 15).

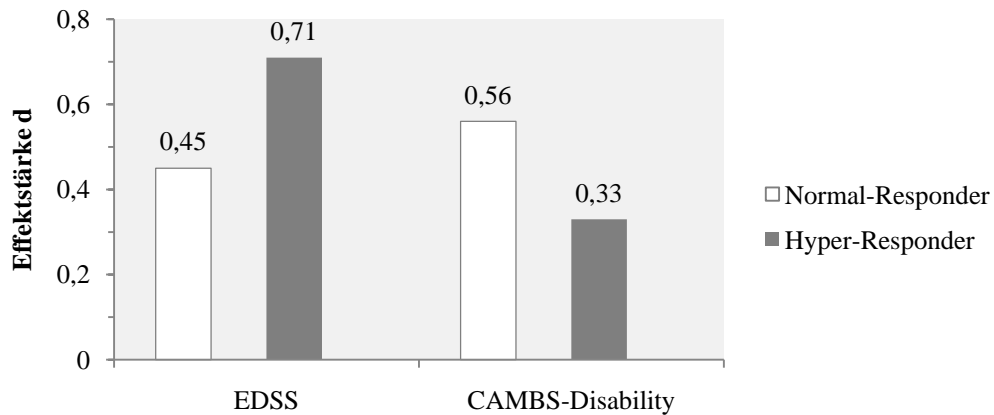


Abbildung 15: Effektstärke der Veränderung von EDSS und CAMBS-Disability über den gesamten Studienzeitraum bei den Cortisol-Normal- und Hyper-Respondern (gebildet nach Quartil Split)

4.3 Stabilität der MS

Die Stabilität des MS-Verlaufs wurde anhand der Veränderung des EDSS zwischen der ersten und zweiten Untersuchung gedeutet. Eine Progression wurde wie folgt definiert: Lag der Ausgangs-EDSS bei $\leq 4,5$, war dafür eine Veränderung von ≥ 1 Punkt, bei einem Ausgangs-EDSS von $\geq 5,0$ eine Änderung von $\geq 0,5$ notwendig.

Es zeigte sich, dass bei allen Vergleichen die Hyper-Responder deskriptiv stets einen höheren Anteil an Patienten zählten, deren Zustand sich verschlechterte, als die Normal-Responder bzw. Hypo-Responder. Der prozentuale Anteil der Patienten, deren Multiple Sklerose nach den Kriterien eine Progression zeigte, lag bei den Hyper-Respondern stets zwischen 68 und 84,2 %. Eine Signifikanz oder ein Trend für den Unterschied zeigte sich zum einen im Cortisol- und im ACTH-Quartil-Split, zum anderen in den Cortisol-Responder-Einteilungen. Lediglich für die Gruppen des ACTH- und Cortisol-Median-Splits und die der ACTH-Responder differierte die Verteilung nicht eindeutig (Tabelle 22).

Tabelle 22: Stabiler versus progredienter Verlauf der Multiplen Sklerose für die eingeteilten ACTH- und Cortisol-Responder-Gruppen

		n	MS stabil	MS progredient	p ^a
ACTH-Median-Split	Hyper	38	12 (31,6 %)	26 (68,4 %)	0,629
	Hypo	38	14 (36,8 %)	24 (63,2 %)	
Cortisol-Median-Split	Hyper	38	11 (28,9 %)	27 (71,1 %)	0,333
	Hypo	38	15 (39,5 %)	23 (60,5 %)	
ACTH-Responder	Hyper	29	8 (27,6 %)	21 (72,4 %)	0,339
	Normal	47	18 (38,3 %)	29 (61,7 %)	
Cortisol-Responder	Hyper	22	4 (18,2 %)	18 (81,8 %)	0,089
	Normal	32	15 (46,9 %)	17 (53,1 %)	
	Hypo	22	7 (31,8 %)	15 (68,2 %)	
Cortisol-Responder	Hyper + Hypo	44	11 (25,0 %)	33 (75,0 %)	0,047
	Normal	32	15 (46,9 %)	17 (53,1 %)	
ACTH-Quartil-Split	Hypo + Hyper	39	9 (23,1 %)	30 (76,9 %)	0,036
	Normal	37	17 (45,9 %)	20 (54,1 %)	
Cortisol-Quartil-Split	Hypo + Hyper	38	9 (23,7 %)	29 (76,3 %)	0,053
	Normal	38	17 (44,7 %)	21 (55,3 %)	
ACTH-Quartil-Split	Hyper	19	3 (15,8 %)	16 (84,2 %)	0,026
	Normal	37	17 (45,9 %)	20 (54,1 %)	
Cortisol-Quartil-Split	Hyper	19	3 (15,8 %)	16 (84,2 %)	0,031
	Normal	38	17 (44,7 %)	21 (55,3 %)	

^aErgebnisse des χ^2 -Test

Zur Komplettierung dieser Ergebnisse wurde noch die Entwicklung der Multiplen Sklerose und die Veränderung des Krankheitszustandes zwischen den Untersuchungen mithilfe der subjektive Einschätzung der Patienten ausgewertet. Hier zeigte sich, dass aus Sicht der Patienten eine Progression der Erkrankung anders eingeschätzt wurde und sich über alle Gruppeneinteilungen hinweg ein homogenes Verteilungsbild zwischen stabilen und progredienten Verläufen ergab. Insgesamt überwogen Einschätzungen im Sinne eines progredienten Geschehens (Tabelle 23).

Tabelle 23: Veränderung der Beeinträchtigung durch Multiple Sklerose aus Sicht der Patienten

		n	MS stabil	MS progredient	p ^a
ACTH-Median-Split	Hyper	38	13 (34,2 %)	25 (65,8 %)	0,316
	Hypo	35	16 (41,7 %)	19 (58,3 %)	
Cortisol-Median-Split	Hyper	37	14 (37,8 %)	23 (62,2 %)	0,738
	Hypo	36	15 (41,7 %)	21 (58,3 %)	
ACTH-Responder	Hyper	29	10 (34,5 %)	19 (65,5 %)	0,457
	Normal	44	19 (43,2 %)	25 (56,8 %)	
Cortisol-Responder	Hyper	22	6 (27,3 %)	16 (72,7 %)	0,302
	Normal	31	15 (48,4 %)	16 (51,6 %)	
	Hypo	20	8 (40,0 %)	12 (60,0 %)	
Cortisol-Responder	Hyper + Hypo	42	14 (33,3 %)	18 (66,7 %)	0,194
	Normal	31	15 (48,4 %)	16 (51,6 %)	
ACTH-Quartil-Split	Hypo + Hyper	37	15 (40,5 %)	22 (59,5 %)	0,885
	Normal	36	14 (38,9 %)	22 (61,1 %)	
Cortisol-Quartil-Split	Hypo + Hyper	36	13 (36,1 %)	23 (63,9 %)	0,534
	Normal	37	16 (43,2 %)	21 (56,8 %)	
ACTH-Quartil-Split	Hyper	19	7 (36,8 %)	12 (63,2 %)	0,882
	Normal	36	14 (38,9 %)	22 (61,1 %)	
Cortisol-Quartil-Split	Hyper	19	6 (31,6 %)	13 (68,4 %)	0,397
	Normal	37	16 (43,2 %)	21 (56,8 %)	

^aErgebnisse des χ^2 -Test

4.4 Speichel-Cortisol

Die zehn Probanden des Speichel-Cortisol-Tests wurden anhand ihrer Ergebnisse aus dem Dex-CRH-Test durch Median Split in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt, die Hypo- und Hyper-Responder genannt wurden und jeweils aus fünf Probanden bestanden.

Bei den Cortisol- und ACTH-Hyper-Respondern fanden sich deskriptiv höhere Speichel-Cortisol-Werte in allen Kategorien. Jedoch ergab sich nur für das Tagesprofil sowohl für Tag 1 + 2 und Tag 3 (nach Suppression) ein Trend bei der Einteilung nach ACTH. Bei den ACTH-Respondern war die vergangene Zeit seit Diagnosestellung in

beiden Gruppen ähnlich; beim Cortisol zeigte sich ein Trend zu kürzerer Erkrankungsdauer bei den Hyper-Respondern. Diese waren beim ACTH ebenfalls signifikant älter; auch zeigten sie eine stärkere klinische Verschlechterung (Delta-EDSS) als die Hypo-Responder. Dieser Unterschied wurde bei der Einteilung nach Cortisol AUC signifikant (Tabelle 24, 25).

Tabelle 24: Vergleich der ACTH-Hypo- und Hyper-Responder in Bezug auf die Verteilung der Speichel-Cortisol-Werte und weiterer klinischer Charakteristika

	ACTH Hypo-Responder	ACTH Hyper-Responder	p ^a
n	5	5	
Speichel-Cortisol AUC Awakening MW aus Tag 1 + 2	51,4 ± 32,3	113,8 ± 131,6	0,356
Speichel-Cortisol AUC Tagesprofil MW Tag 1 + 2	21,1 ± 12,2	46,9 ± 26,3	0,097
Speichel-Cortisol AUC Awakening Tag 3	25,0 ± 27,4	44,0 ± 31,5	0,338
Speichel-Cortisol AUC Tagesprofil Tag 3	7,8 ± 5,3	56,7 ± 49,9	0,093
Lebensalter 2008	40,2 ± 5,6	47,4 ± 4,1	0,051
MS-Erkrankungsdauer 2008	13,8 ± 6,2	13,4 ± 6,8	0,925
Delta-EDSS	-0,4 ± 1,0	-1,8 ± 1,2	0,077

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben

Tabelle 25: Vergleich der Cortisol-Hypo- und Hyper-Responder in Bezug auf die Verteilung der Speichel-Cortisol-Werte und weiterer klinischer Charakteristika

	Cortisol Hypo-Responder	Cortisol Hyper-Responder	p ^a
n	5	5	
Speichel-Cortisol AUC Awakening MW aus Tag 1 + 2	51,7 ± 32,1	113,6 ± 131,7	0,359
Speichel-Cortisol AUC Tagesprofil MW Tag 1 + 2	28,5 ± 16,8	39,5 ± 30,0	0,502
Speichel-Cortisol AUC Awakening Tag 3	22,9 ± 28,8	46,1 ± 28,3	0,235
Speichel-Cortisol AUC Tagesprofil Tag 3	10,8 ± 8,1	53,7 ± 53,0	0,145
Lebensalter 2008	41,6 ± 7,0	46,1 ± 4,4	0,260
MS-Erkrankungsdauer 2008	17,0 ± 6,6	10,2 ± 3,6	0,088
Delta-EDSS	-0,2 ± 0,8	-2,0 ± 1,0	0,012

^a Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben

Die Kurve der Speichel-Cortisol-Profile für die Awakening Response verlief bei den ACTH- und Cortisol-Hyper-Respondern insbesondere bei den Messungen vor Suppression (an den Tagen 1 + 2) höher als die der Hypo-Responder. Für den Tag 3 nach Suppression lagen die Werte der Hyper-Responder ebenfalls oft oberhalb der der Hypo-Responder. Die Kurvenverläufe der Hypo- und Hyper-Responder überlagerten sich im Tagesprofil häufig. Lediglich für das ACTH vor der Suppression konnte im Tagesprofil wieder die bereits bei der Awakening Response beschriebene Trennung von Hypo- und Hyper-Respondern beobachtet werden. Insgesamt schienen alle Gruppen einen Suppressionseffekt der vornächtlichen Dexamethasongabe zu zeigen (Abbildungen 16 bis 23). Eine Auflistung der einzelnen Werte findet sich im Anhang (Tabelle 26).

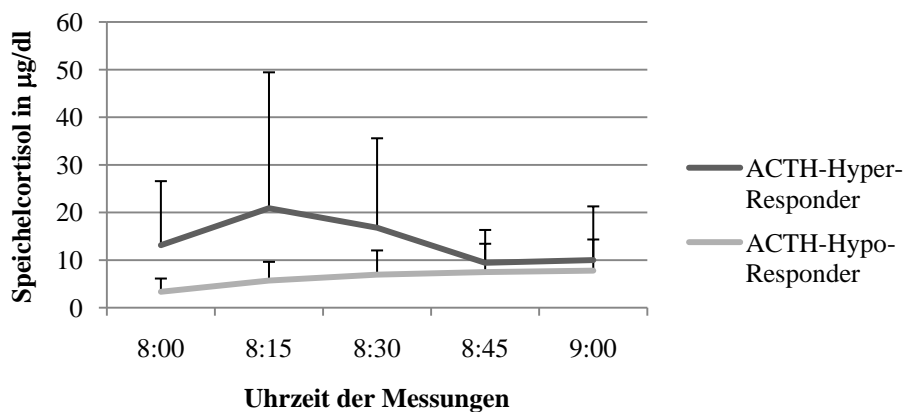


Abbildung 16: Awakening Response der ACTH-Hypo- und Hyper-Responder (Tag 1 + 2): Verlauf der Speichel-Cortisol-Konzentration von 8:00 bis 9:00 Uhr. Die Werte sind angegeben als MW + SD.

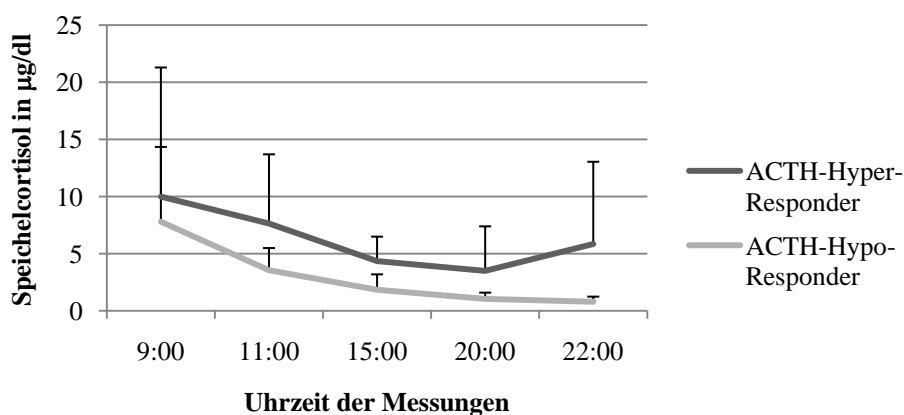


Abbildung 17: Tagesprofil der ACTH-Hypo- und Hyper-Respondern (Tag 1 + 2): Verlauf der Speichel-Cortisol-Konzentration von 9:00 bis 22:00 Uhr. Die Werte sind angegeben als MW + SD.

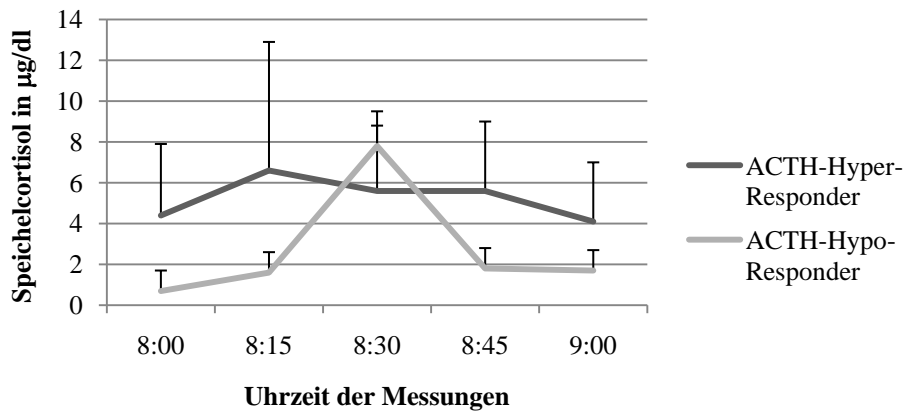


Abbildung 18: Awakening Response der ACTH-Hypo- und Hyper-Responder nach Suppression (Tag 3): Verlauf der Speichel-Cortisol-Konzentration von 8:00 bis 9:00 Uhr. Die Werte sind angegeben als MW + SD.

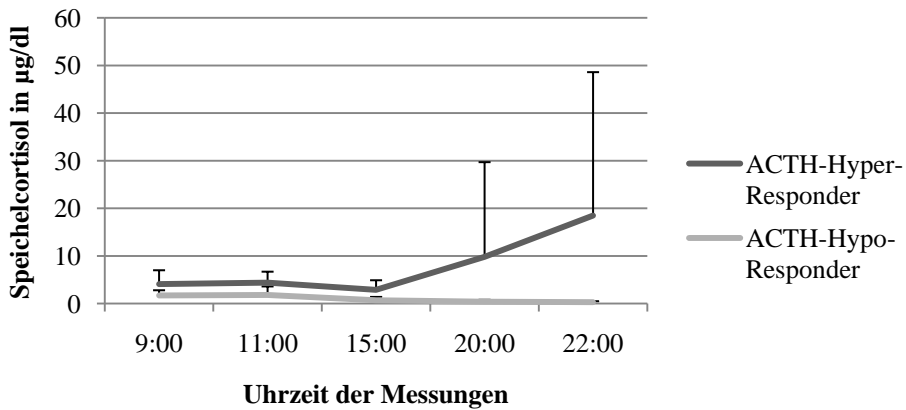


Abbildung 19: Tagesprofil der ACTH-Hypo- und Hyper-Responder nach Suppression (Tag 3): Verlauf der Speichel-Cortisol-Konzentration von 9:00 bis 22:00 Uhr. Die Werte sind angegeben als MW + SD

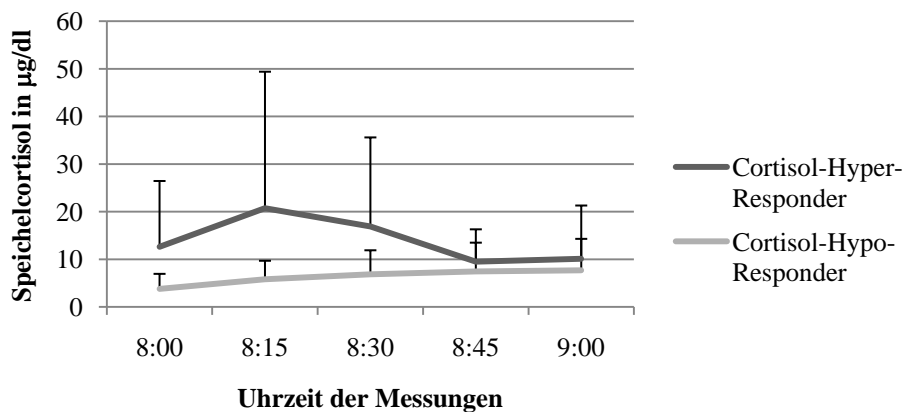


Abbildung 20: Awakening Response der Cortisol-Hypo- und Hyper-Responder (Tag 1 + 2): Verlauf der Speichel-Cortisol-Konzentration von 8:00 bis 9:00 Uhr. Die Werte sind angegeben als MW + SD.

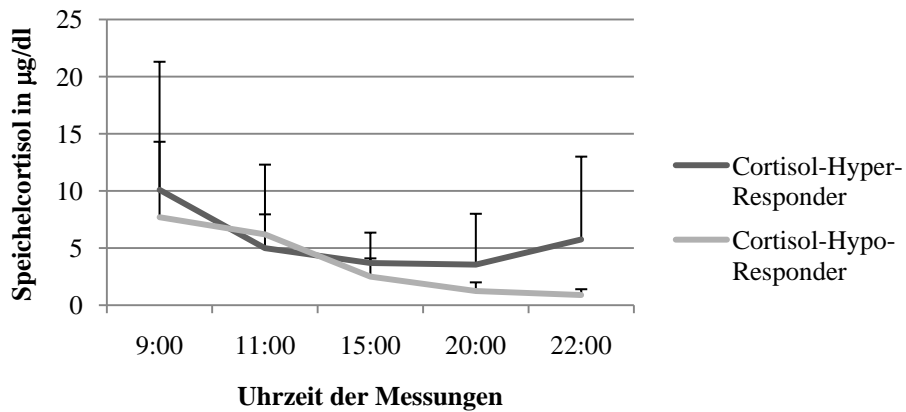


Abbildung 21: Tagesprofil der Cortisol-Hypo- und Hyper-Responder (Tag 1 + 2): Verlauf der Speichel-Cortisol-Konzentration von 9:00 bis 22:00 Uhr. Die Werte sind angegeben als MW + SD.

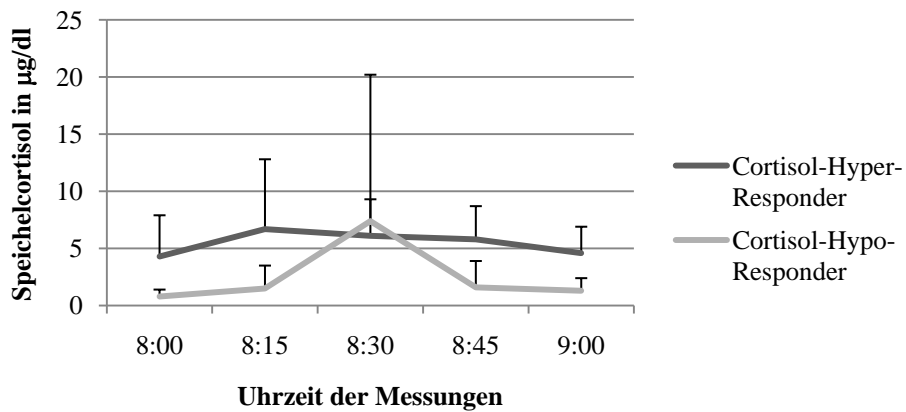


Abbildung 22: Awakening Response der Cortisol-Hypo- und Hyper-Responder nach Suppression (Tag 3): Verlauf der Speichel-Cortisol-Konzentration von 8:00 bis 9:00 Uhr. Die Werte sind angegeben als MW + SD.

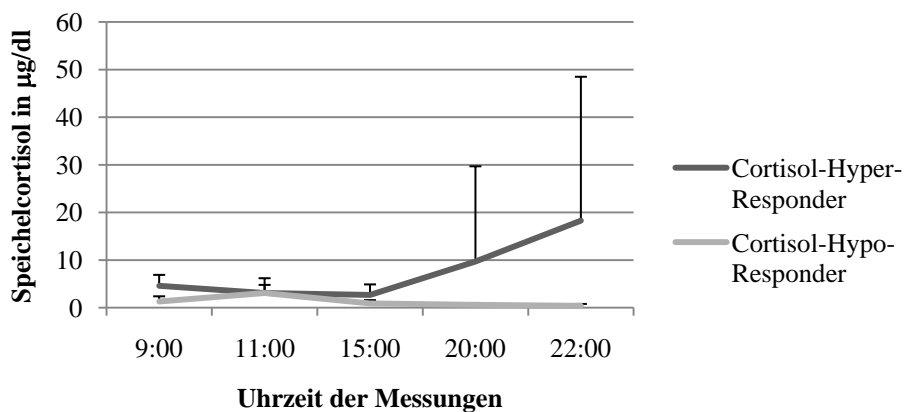


Abbildung 23: Tagesprofil der Cortisol-Hypo- und Hyper-Responder nach Suppression (Tag 3): Verlauf der Speichel-Cortisol-Konzentration von 9:00 bis 22:00 Uhr. Die Werte sind angegeben als MW + SD.

5 Diskussion

In dieser Studie wurde die Entwicklung klinischer Parameter unter dem Gesichtspunkt der Aktivität der HHN-Achse betrachtet. Ziel war es, den Zusammenhang von HHN-Achsen-Dysregulation und Progression bei Multipler Sklerose zu erforschen. Eine vorausgehende Studie hatte erste Hinweise auf eine Verbindung zwischen der HHN-Achsen-Dysregulation und der Progression ermittelt (Gold et al., 2005); diese galt es mit einer größeren Studiengruppe und über einen längeren Zeitraum hinweg zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurden für diese Studie 76 Patienten aus drei älteren unterschiedlichen Studien nach einem Zeitraum von 4 bis 9 Jahren klinisch nachuntersucht.

Seit der Entdeckung der EAE gab es immer wieder Untersuchungen, die die Bedeutung der HHN-Achsen-Aktivität für MS zu erforschen versucht haben. Zuletzt berichteten Ysraelit et al. (2008) von einer Hyperaktivität der HHN-Achse gemessen mittels des Dexamethason-Suppressionstests bei an Multipler Sklerose erkrankter Probanden (n = 173).

In der vorliegenden Studie wurde mit der errechneten Fläche unter der Kurve, der AUC, gearbeitet. Der Mittelwert der aus dem Dex-CRH-Test ermittelten AUC von ACTH lag über dem durch das normale Kontrollkollektiv (n = 18) gebildeten Höchstwert. Somit zeigte sich die Gruppe insgesamt als hyper-responsiv. Jedoch zeigte die Einteilung der Patienten ausgehend von diesen Werten, dass einige Patienten mit exzessiven Werten den Gesamtschnitt der Gruppe deutlich erhöht hatten, da immerhin 61 % der Werte im Normalbereich lagen. Der Mittelwert der AUC für Cortisol im Dex-CRH-Test lag insgesamt sogar im Normalbereich. Ob sich eine ähnliche Verteilung bei Ysraelit et al. (2008) ebenfalls zeigte, kann aus den veröffentlichten Daten leider nicht entnommen werden. Jedoch ist anzumerken, dass die in dieser Studie verwendete gesunde Kontrollgruppe in ihren Merkmalen nicht auf die Studiengruppe abgestimmt war. Die durch die Referenzwerte gebildeten Gruppen könnten möglicherweise im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit ähnlichen Merkmalen leicht variieren und daher die Aussagekraft der Resultate einschränken.

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen neurologischer Beeinträchtigung und dem Grad der HHN-Achsen-Hyperaktivität erwies sich in verschiedenen unabhängigen

Studien als inkonsistent. Then Bergh et al. (1999) und Heesen et al. (2002) konnten eine Korrelationen feststellen. Fassbender et al. (1998) berichteten Gegenteiliges. Diese heterogenen Ergebnisse konnten auch in dieser Studie festgestellt werden. Während die anderen Studien EDSS und die aus dem Dex-CRH-Test berechneten Werte direkt miteinander korrelierten, wurden in meiner Studie die mittleren EDSS-Werte zwischen Gruppen unterschiedlicher Antwortmuster verglichen. Dies diente der genaueren Betrachtung der Patientengruppen mit extremen HHN-Achsen-Aktivitäten. Die mittleren EDSS-Werte fielen für die Hyper-Responder in allen Gruppeneinteilungen deskriptiv schlechter aus als für die Normal- und oder Hypo-Responder. Jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant; somit zeigten sich Parallelen zu der Studie von Fassbender et al. (1998), in der sich EDSS- und die Cortisol-Daten nicht signifikant assoziieren ließen.

Diese oben genannten Studien zu vergleichen ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da Fassbender et al. (1998) sich auf 23 RRMS-Patienten konzentrierten und bei der Auswertung der HHN-Achsen-Aktivität Cortisol fokussierten. Then Bergh et al. (1999) hingegen analysierten zusätzlich zum Cortisol auch das ACTH und hatten mit 60 Probanden eine größere Studiengruppe als die anderen beiden. Gold et al. (2005) bezogen 26 Patienten aller Verlaufsformen in ihre Studie ein. Anders als bei dieser wurde in meiner Arbeit die Gruppeneinteilung und entsprechend die Auswertung sowohl für ACTH als auch das Cortisol vorgenommen. Außerdem war die Studiengruppe mit 76 Probanden größer und die Follow-up-Zeit länger als bei allen drei Studien.

Überdies wurde zuvor von einer Korrelation des HHN-Achsen-Aktivierungsgrades und kognitiver Dysfunktion bei Multipler Sklerose berichtet, die sich in verschiedenen kognitiven Beeinträchtigungsgraden zeigte (Heesen et al., 2002).

Die mögliche Pathogenese der Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung bei Multipler Sklerose konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Die Schwere des kognitiven Defizits ist vermutlich Ausdruck der Zerstörung von Gewebe sowohl durch die fokalen Läsionen als auch durch die Ausdehnung der diffusen, degenerativen Prozesse (Deloire et al., 2005). Der Verlauf einer zerebralen Atrophie erscheint bei Multipler Sklerose durch vorherige entzündliche Erkrankungsaktivität beeinflusst zu werden. Diese wurde dabei an der Präsenz aktiver Läsionen im MRT bemessen (Simon

et al., 1999). Des Weiteren ermittelten Fassbender et al. (1998) für die Zellzahlerhöhung im Liquor – ein mögliches Anzeichen für einen entzündlichen Prozess – eine Beziehung zur HHN-Achsen-Aktivität.

Diese Ergebnisse markieren eine Verknüpfung aller drei Bereiche (HHN-Achsen-Aktivitätsgrad, kognitive Beeinträchtigung und zerebraler Atrophiezeichen). Vorstellbar wäre – analog zur möglichen neurotoxischen Genese einer hippokampalen Atrophie einer Depression im Rahmen erhöhter Cortisol-Konzentration (Sheline, 2000) – ein solcher Mechanismus auch bei der MS.

Auch in meiner Arbeit fanden sich wie bei Heesen et al. (2002) Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem HHN-Achsen-Aktivierungsgrad und kognitiver Dysfunktion. In der Standardabweichung im SDMT erreichten die Hyper-Responder im Dex-CRH-Test niemals höhere mittlere Standardabweichungen als Normal- oder Hypo-Responder. Was sich hier mit vielen Trends und Signifikanzen andeutete, zeigte sich noch deutlicher bei den SDMT-Rohwerten. Hier wiesen die Hyper-Responder stets niedrige mittlere Rohwerte auf. Diese Unterschiede waren mit einer Ausnahme signifikant bzw. zeigten einen Trend an. Insgesamt bekräftigt dies die oben genannte Beobachtung, da der Rohwert wahrscheinlich sensibler als die Standardabweichung reagiert. Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass der Rohwert unter anderem durch das Lebensalter beeinflusst wird und unsere Studiengruppe darauf bezogen inhomogen erscheint. Nicht möglich war es, die Veränderung des SDMT in Form von Standardabweichung oder Rohwerten darzustellen, da sich die Art der Erhebung zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung unterschied. Da die Umwandlung dieser Ergebnisse nicht optimal möglich war und nur unsichere Resultate geliefert hätte, wurde darauf verzichtet. Somit konnte die Hypothese, dass sich die HHN-Achsen-Dysregulation besonders negativ auf die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten auswirken würde, hier nicht ausreichend bestätigt werden.

Eine weitere Fragestellung meiner Studie ging dem Aspekt nach, ob sich der HHN-Achsen-Aktivitätsgrad auch in der Lebensqualität widerspiegelt, da anzunehmen wäre, dass schlechtere klinische Ergebnisse mit verminderter Zufriedenheit hinsichtlich der Lebensqualität einhergehen würden. Die Lebensqualität kann noch umfassender als der EDSS über den Gesamteinfluss der Multiplen Sklerose auf ein Individuum informieren (Nortvedt et al., 1999). Weitere Daten sprechen für eine Assoziation von emotionalem Wohlbefinden als ein Aspekt der „health-related quality of life“ und zerebraler

Schädigung (Mowry et al, 2009). Hinsichtlich der Ergebnisse aus dem HALEMS ließ sich jedoch in meiner Arbeit kein Bezug zwischen Lebensqualität und HHN-Achsen-Aktivität herstellen, da sich für die verglichenen Gruppen ähnliche Resultate im Vergleich der Mittelwerte zeigten. Derartige Vergleichsstudien sind in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Die genannten Untersuchungen allein ermöglichen jedoch noch keine Aussage über die Assoziation von Progressionsgeschwindigkeit und der HHN-Achsen-Aktivität. Der berechnete Delta-EDSS sollte diese Aufgabe erfüllen. Jedoch konnte damit über alle Gruppeneinteilungen lediglich ein einziger Trend in Richtung einer schnelleren Progression bei den Hyper-Respondern beobachtet werden. Hieraus kann dementsprechend kein Hinweis auf einen Zusammenhang abgeleitet werden. Das gleiche Merkmal hatten auch Gold et al. (2005) untersucht und bei kürzerer Follow-up-Dauer und kleinerer Studiengruppe einen signifikanten Unterschied zuungunsten von ACTH-Hyper-Respondern gefunden. Angesichts der Tatsache, dass eine langsam verlaufende MS über einen längeren Zeitraum zu dem gleichen Delta-EDSS führen könnte wie eine schneller fortschreitender Typ, der über einen kürzeren Zeitraum gemessen wird, erscheint es problematisch, dass in dieser Studie Patienten mit verschiedenen Follow-up-Intervallen verglichen wurden. Limitierend wirkt sich auf die Aussagekraft der Studie die Zahl der nicht auffindbaren sowie der aufgrund nicht plausibler Dex-CRH-Testergebnisse ausgeschlossenen Patienten aus. Inwiefern diese Patienten das Ergebnis beeinflusst hätten, insbesondere da Letztere signifikant schlechtere EDSS-Ergebnisse als die eingeschlossenen Patienten aufwiesen, bleibt offen und führt zur der Frage, ob die Ergebnisse mit diesen Patienten eindeutiger ausgefallen wären.

Weiterhin ist zur Bestimmung der Progressionsgeschwindigkeit neben dem Vorher-Nachher-Vergleich der klinischen Parameter wie unter anderem der EDSS auch die Erkrankungsdauer relevant (Roxburgh et al., 2005). Bei dem in meiner Studie berechneten Progressionsindex wurde die Zeit seit der Diagnosestellung miteinbezogen. Es zeigten sich über alle Einteilungen bei den Hyper-Respondern konstant höhere Werte im Vergleich zu den anderen Responder-Gruppen, die jedoch zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in ihrer Höhe unbeständig waren. Bei der Verteilung im Quartil Split kristallisierten sich dann Signifikanzen und Trends für eine beschleunigte Progression der Hyper-Responder bzw. der äußersten Perzentilen heraus. Dies bestätigt

die aufgestellte Hypothese. Der Progressionsindex scheint außerdem mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung zu korrelieren (Lynch et al., 2005). Dies wäre mit den Ergebnissen meiner Arbeit vereinbar.

Um die Progressionsfrage aus einem anderen Blickwinkel zu erfassen, wurden Effektstärken bestimmt. Die Resultate wiesen allerdings nicht in eine eindeutige Richtung. Für die Veränderung des EDSS erreichten die Hyper-Responder in der Mehrzahl der Fälle zwar größere Effekte als die Vergleichsgruppen, hingegen dominierten die Hypo-Responder mit höheren Effektstärken die Entwicklung der Beeinträchtigung im CAMBS. Da EDSS und die CAMBS-Disability die neurologische Beeinträchtigung bei MS vergleichbar machen sollen und die Ergebnisse der beiden generell gut miteinander korrelieren (Mumford et al., 1993), erscheint dieses Resultat zunächst als widersprüchlich. Jedoch muss die unterschiedliche Skalierung der beiden Tests berücksichtigt werden. Während der EDSS den neurologischen Status eines Patienten auf 20 Stufen erfasst, stehen dem CAMBS dafür nur fünf zur Verfügung. Daher erscheint der EDSS sensibler für die Detektion von Änderungen und sollte bei der Bewertung der Resultate bevorzugt werden. Tatsächlich wird aber die Empfindlichkeit auch des EDSS zur Detektion klinischer Veränderungen als gering eingeschätzt (Sharrack et al., 1999), wodurch sich die Frage stellt, wie sicher dieses Konstrukt der Progression erfasst wurde. Aufgrund des Designs der ersten Untersuchung war dies in dieser Studie gleichwohl nicht anders möglich. Da die meisten Studien mit diesen Größen arbeiteten, erleichtert es zumindest die Vergleichbarkeit. Insgesamt werden die Ergebnisse der Effektstärken unter Berücksichtigung des EDSS eher als thesenkonform gewertet.

Um die klinische Bedeutung der EDSS-Entwicklung im Sinne progredienter oder stabiler Verläufe besser einschätzen zu können, wurde die Veränderung des EDSS über die Zeit für jeden Probanden bestimmt. Der von Gold et al. (2005) beschriebene signifikante Unterschied für ACTH-Hypo- und Hyper-Responder im Median Split konnte in meiner Studie nicht repliziert werden. Für den Quartil Split waren dagegen eindeutige Unterschiede der Dysregulierten-/Hyper-Respondern und der Normal-Responder im Verhältnis von stabilen und progredienten Verläufen festzustellen. Hier resultierten für die Hyper-Responder genauso wie für die kombinierte Gruppe von Hyper- und Hypo-Respondern mehr progrediente als stabile Entwicklungen. Aufgrund dieser Tatsache wird dies trotz leicht differierender Progressionskriterien als

Affirmation der Ergebnisse von Gold et al. (2005) verstanden und als Fundierung der Hypothese verstanden. Interessanterweise zeigte sich für die subjektive Einschätzung der Krankheitsentwicklung aus Patientensicht keine Korrelation zur HHN-Achsen-Aktivität. Allerdings stimmt dies wiederum mit den nicht signifikant unterschiedlichen Resultaten aus der HALEMS-Untersuchung im Gruppenvergleich überein.

Kontroverse Daten in der Literatur beschreiben zum einen eine geringere HHN-Achsen-Aktivität bei RR- und eine höhere bei der SP-Verlaufsform (Then Bergh et al., 1999; Heesen et al., 2002), zum anderen allerdings auch ähnlich erhöhte Aktivitätslevel bei diesen beiden (Ysrraelit et al., 2008). In dieser Studie gab es deskriptiv mehr RRMS als SPMS unter den Hyper-Respondern; ein umgekehrtes Verhältnis lag bei den Hypo-Respondern vor, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Daher erscheint unter Berücksichtigung aller Daten die Verlaufsform insgesamt nicht mehr als einen graduellen Beitrag zur HHN-Achsen-Aktivität zu leisten.

Ist die HHN-Achsen-Dysregulation Ursache oder Folge anderer Störungen? Axonale Schäden treten auch bereits zu Beginn der Erkrankung auf (Trapp et al., 1998) und könnten somit im Bereich der Regulationssysteme der HHN-Achse, für die Dysregulation verantwortlich sein. Eine andere Hypothese ist die Genese durch proinflammatorische Zytokine (Haddad et al., 2002). Im Widerspruch dazu steht andererseits die medikamentöse Beeinflussbarkeit der HHN-Achse (Then Bergh et al., 2001). Auch die Glucocorticoide als letzte Instanz der Achse könnten eine entscheidende Rolle spielen, denn die Funktion der Glucocorticoid-Rezeptoren erscheint bei Multipler Sklerose gestört. Zunächst entdeckte eine Studie, dass die GR-Bindung der Lymphozyten nicht wie üblicherweise mit der HHN-Achsen-Aktivität korrelierte. Die Affinität und Dichte der GR machten einen normalen Eindruck (Then Bergh et al., 1999b). Später bestätigte eine weitere Studie, dass die Glucocorticoid-Rezeptoren in ihrer Anzahl im normalen Bereich lagen, jedoch ergab sich eine verminderte Bindungsaffinität und Sensitivität (Ysrraelit et al., 2008). Die Autoren spekulierten, dass dieser Widersprüchlichkeit Polymorphismen oder Defekte im Bereich des Rezeptors zugrunde liegen könnten. Eine solche Störung auf Glucocorticoid-Ebene könnte als eine der Ursachen für HHN-Achse-Dysregulation in Betracht kommen.

Bei Glucocorticoid-resistenter Colitis Ulzerosa wurde beispielsweise eine GR-Isoform (β) in erhöhter Anzahl exprimiert und erschien für die verminderte Sensitivität

mitverantwortlich zu sein (Honda et al., 2000). Ähnliche Prozesse wären ebenfalls bei Multipler Sklerose vorstellbar. Weiterhin zeigte eine kleine Gruppe von Patienten, die im Hypothalamus inflammatorische Aktivität und eine verringerte CRH mRNA Expression aufwiesen, einen schlechteren Verlauf – möglicherweise aufgrund einer von endogenen Glucocorticoiden nicht eingedämmten Entzündung (Huitinga et al., 2004). Ob sich diese Beobachtungen bestimmten Responder-Gruppen zuordnen und sich auf diese Weise in der Genese voneinander unterscheiden lassen, kann durch diese Forschungsergebnisse nicht eruiert werden.

Ferner ist anzumerken, dass sich das ACTH und das Cortisol im Dex-CRH-Test nicht immer kongruent verhielten. So schienen ACTH- und Cortisol-Aktivitäten im Dex-CRH-Test im Median Split teilweise entkoppelt, da in etwa einem Viertel der Fälle ACTH-Hyper-Responder mit Cortisol-Hypo-Respondern und umgekehrt assoziiert waren. Bei Brattleboro-Ratten, die kein Vasopressin produzieren können, fand man ebenfalls eine Dissoziation der ACTH- und Cortisol-Antwort, die nicht weiter erklärt werden konnte. Man vermutete dahinter entweder eine vermehrte Sensitivität der Nebennieren oder die Existenz von paraadenohypophysialer neuroendokriner Regulatoren (Zelena et al., 2009). Ob dies auch eine Erklärungsoption im Falle der MS sein könnte, müssen weitere Studien zeigen. Abgesehen von der Frage nach der pathophysiologischen Bedeutung führt diese Diskrepanz auch zur Frage nach dem Sinn der Gruppeneinteilung. Die Einteilung nach Gruppen ist generell kritisch zu betrachten, da Gruppen Probanden mit ähnlichen Werten trennen und unterschiedlich verteilen können. Für die Fragestellung dieser Arbeit gibt es bedauerlicherweise bislang keine allgemeinen Richtlinien, die die Ergebnisse vergleichbarer machen und bei der Einordnung ihrer Bedeutung helfen könnten.

In meine Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, die pharmakologisch behandelt wurden. Jedoch steht zur Debatte, ob diese Therapien Einfluss auf die Aktivität der HHN-Achse haben. Medikamente können die Zytokine teilweise beeinflussen (Weber et al., 1998), was Einfluss auf die HHN-Achse haben kann (Dunn, 2000). Bei Gold et al. (2005) mutete es jedoch an, als ob die Medikation keinen Einfluss auf den Dex-CRH-Test nehmen würde.

Um den individuellen Einfluss genauer zu erforschen, könnte auch der Speichel-Cortisol-Test eine Alternative sein. Es wird erwartet, dass dieser – in der Diagnostik

verschiedener Erkrankungen wie z. B. des Cushing-Syndroms vielversprechende Test – bald in der klinischen Routine für die Beurteilung von hypophysären und adrenalen Störungen eingesetzt werden könnte (Raff, 2009). Die im Speichel gemessenen Cortisol-Konzentrationen spiegeln das ungebundene freie Cortisol im Serum wider (Umeda et al., 1981). In meiner Studie konnten für die nach ACTH- und Cortisol-AUC eingeteilten Hyper-Responder in der Awakening Response sowohl vor als auch nach der Suppression deskriptiv höheren Werte gemessen werden. Die Unterschiede wurden jedoch nie signifikant, was möglicherweise auf die kleine Stichprobengröße zurückzuführen ist. Im Tagesprofil näherten sich die Werte der betrachteten Gruppen oft stärker an. Dies könnte darauf hindeuten, dass insbesondere für die Awakening Response des Speichel-Cortisol-Profiles eine Korrelation mit der gemessenen Aktivität im Dex-CRH-Test besteht. Somit können diese Ergebnisse ohne Signifikanzen nicht die aufgestellte Hypothese bestätigen, sondern nur als mit ihr vereinbar betrachtet werden. Die beobachtete deskriptive Suppression der Hyper- und Hypo-Responder nach der Dexamethason-Gabe, könnte auf eine zumindest teilweise intakte Glucocorticoid-Sensitivität dieser Gruppen hinweisen. Es zeigte sich des Weiteren, dass die Beeinträchtigung durch die Multiple Sklerose gemessen am Delta-EDSS in der Gruppe der Hyper-Responder schneller fortgeschritten war als bei den Hypo-Respondern.

5.1 Schlussfolgerungen und Ausblick

Unter den oben genannten Gesichtspunkten können die Hypothesen, dass an Multipler Sklerose erkrankte Personen mit dysregulierter HHN-Achse und speziell Hyper-Responder ein beschleunigtes Progressionsprofil zeigen, aufgrund heterogener Ergebnisse weder als sicher bestätigt noch als verworfen betrachtet werden. Als eindeutig gelten kann der beobachtete Unterschied der kognitiven Beeinträchtigung zwischen den Gruppen, wobei die Hyper-Responder mit der stärksten Minderung gefolgt von den Hypo-Respondern imponieren. Die Resultate aus dem Vergleich der mittleren EDSS-Werte sind als nichtig zu betrachten; auch die Ergebnisse des Delta-EDSS scheinen nicht vereinbar mit der Hypothese.

Für die Hypothese sprechen die Ergebnisse aus dem Progressionsindex. Bei den extremen Respondern war der Index am höchsten und untermauert die These einer beschleunigten Progression für diese Gruppen. Die eindeutigste Schlussfolgerung konnte jedoch aus dem Stabilitäts-/Progressionsverhältnis der Gruppen gezogen werden,

da sich dies auf die klinische Relevanz bezieht. Hier wiesen die Ergebnisse im Quartil Split deutlich auf eine Benachteiligung der Hyper-Responder hin.

Da alle Beobachtungen in die Bewertung mit einfließen müssen, reicht dies trotzdem nicht für eine gesicherte Bestätigung einer schnelleren Progression bei dysregulierter HHN-Achse aus. Wie oben angemerkt, konnte zur Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten keine Aussage gemacht werden. Die zweite Hypothese geht davon aus, dass es einen Unterschied zwischen Hypo- und Hyper-Respondern gibt. Vermehrte HHN-Achsen-Aktivität soll ein schlechteres funktionelles Outcome begünstigen. Anhand der Ergebnisse aus der Effektstärkenberechnung ist keine Differenzierung möglich und auch die Resultate aus dem Vergleich der klinisch relevanten Veränderung liefern keine eindeutigen Hinweise. Somit besteht der Verdacht, dass die Hypo-Responder in der Progression den Hyper-Respondern nicht nachstehen.

Die letzte Hypothese, dass die Hypo- und Hyper-Responder im Speichel-Cortisol-Test verschiedene Profile zeigen, konnte nicht mit Signifikanzen belegt werden. Jedoch war ein deskriptiver Unterschied erkennbar, der möglicherweise aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht eindeutig zu beweisen war. Es wäre interessant zu sehen, wie sich dieser Vergleich in einer größeren Studiengruppe entwickeln würde.

Meine Ergebnisse, die anhand verschiedener Gruppeneinteilungen entstanden sind, signalisieren, dass es empfehlenswert wäre, Probanden mithilfe des Quartil Splits zu unterteilen und die äußeren Perzentilen zu untersuchen, da hier die eindeutigsten Ergebnisse imponierten. Benötigt werden außerdem klare Cut-off-Werte für die Hyper- bzw. Hypo-Aktivität, um die Daten vergleichbarer zu machen. Vorstellbar wäre beispielsweise in einer größeren Gruppe von Gesunden die Streubreite der HHN-Achsen-Aktivität zu untersuchen, um so auch altersabhängige Normwerte festlegen zu können. Anhand dieser könnte Hypo- und Hyper-Aktivität vielleicht klarer abgegrenzt werden.

Limitierend wirkte sich auf meine Studie die bereits erwähnte unterschiedliche Follow-up-Zeit sowie die Drop-out-Quote des ursprünglichen Patientenkollektives aus. Obwohl rund 82 % der möglichen Probanden teilnahmen, ist unklar, wie sich die Multiple Sklerose der zumeist nicht auffindbaren übrigen entwickelt hat. Auch die 13 Befragungen am Telefon mindern die Aussagekraft der Daten, da der ermittelte EDSS-Befund nicht so exakt sein kann wie eine neurologische Untersuchung. Die

Durchführung des SDMTs war hier zudem unmöglich. Ob möglicherweise durch die angewandten Plausibilitätskriterien für den Dex-CRH-Test ein bestimmtes Kollektiv mit besonderen Charakteristika der HHN-Achse ausgeschlossen wurde, bleibt außerdem dahingestellt. Die verschiedenen vorgenommenen Gruppeneinteilungen erschwerten die Interpretation aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse.

Für eine Fortführung der Studie wäre eine einheitliche Follow-up-Dauer, eine Differenzierung der Erkrankungsdauer sowie eine Ergänzung der Messinstrumentauswahl, beispielsweise durch das Functional Independence Measure, das das Konstrukt von klinischer Veränderung sensibler erhebt (Sharrack et al., 1999), sinnvoll und wünschenswert.

Auch wäre eine Messung und Verlaufsbeobachtung zu definierten Zeitpunkten in der Erkrankung wie z. B. bei Diagnose und fünf Jahre später interessant, um evaluieren zu können, ob der prognostische Wert der HHN-Achsen-Aktivität sich im Verlauf der Erkrankung ändert.

Auf diese Weise könnte auch der Einfluss weiterer Faktoren wie die Verlaufsform genauer eingeschätzt werden. Vorstellbar wäre, dass die Vorhersagekraft für ein bestimmtes Alter, einen EDSS-Wert oder eine Erkrankungsdauer ausgeprägter oder auch geschwächt ist. Sinnvoll erscheint auch die weitere Validierung und Erforschung des Speichel-Cortisols und seine Reflektion der HHN-Achse bei Multipler Sklerose. Dieser Test ist im Vergleich zum Dex-CRH-Test kostengünstig und weniger zeitaufwendig und wäre daher eine Erleichterung für Probanden und Forschende.

Interessant wäre es auch, die kognitive Dysfunktion bei Multipler Sklerose mit einer mehrere kognitive Domänen erfassenden Testbatterie zu untersuchen und diese Ergebnisse in Zusammenhang mit der HHN-Achse zu bringen. Es wäre denkbar, dass andere Domänen wie verbales Lernen, Problemlöseverhalten oder Arbeitsgedächtnis, die nicht mit dem SDMT geprüft werden, mit der HHN-Achse-Aktivität korrelieren.

Generell schränken sowohl die physischen als auch die neuropsychologischen Dysfunktionen die Lebensqualität der von Multipler Sklerose betroffenen Personen stark ein (Nortvedt et al., 1999; Pfenning et al., 1999). Gerade auch nach Diagnosestellung könnte das Wissen über das Ausmaß und den Zeitrahmen bis zum Auftreten einer bestimmten Einschränkung Betroffenen möglicherweise entlasten

(Janssens et al., 2004) und ihnen auch Entscheidungen für oder gegen Therapiemaßnahmen, die teilweise bei frühzeitigem Beginn die besten Resultate erzielen aber eben auch Nebenwirkungen haben (Kappos et al., 2007), erleichtern. Das Wissen über den Progressionsverlauf einer Multiplen Sklerose könnte außerdem helfen, Defizite insbesondere kognitiver Art schon frühzeitig zu erkennen und möglicherweise präventive Therapiestrategien zu entwickeln, die die Beeinträchtigungszunahme zumindest verlangsamen könnten.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang von Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN)-Achsen-Aktivität gemessen durch den Dexamethason-CRH-Suppressionstest (Dex-CRH-Test) und Krankheitsprogression bei Multipler Sklerose.

Dafür wurden insgesamt 76 von ursprünglich 112 Patienten über einen Zeitraum von vier bis neun Jahren klinisch nachuntersucht. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung erfolgte neben der klinischen Statuserfassung auch der Dex-CRH-Test. Anhand der Resultate der aus dem Dex-CRH-Test bestimmten Area under the curve wurden unterschiedliche Gruppeneinteilungen mittels Median Split, Quartil Split und Referenzwerten nach HHN-Achsen-Aktivität (Hyper-, Hypo- und Normal-Responder) vorgenommen. Die Auswertung erfolgte durch Vergleich der klinischen Parameter zwischen den verschiedenen Responder-Gruppen: Die verglichene mittlere Differenz der Expanded Disability Status Scale (EDSS) -Werte sowie die Effektstärke der EDSS-Veränderung konnten keinen besonderen Unterschied zwischen HHN-Achsenaktivitäten feststellen. Hingegen ergaben Progressionsindex und das klinisch bedeutsame Stabilitäts-/Progressionsverhältnis bei den äußeren Perzentilen eindeutige Unterschiede, die die Hypothese im Sinne von schlechteren Werten bzw. einer größeren Anzahl von Progressionen bei den Patienten mit dysregulierten HHN-Achsen bestätigten. Ein Hinweis für einen schneller progredienten Krankheitsverlauf bei den Hyper-Respondern ergab sich nur indirekt durch überproportional schlechtere Ergebnisse in den klinischen Parametern. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten fielen die Resultate für die kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels des Symbol Digit Modalities Tests (SDMT) – als ein Maß für Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit – für die Hyper-Responder am geringsten aus. Eine Bestimmung dieser kognitiven Beeinträchtigung über die Zeit war leider aufgrund des Studiendesigns nicht möglich. Limitierend wirkten sich für die Berechnungen besonders das unterschiedliche Follow-up-Intervall sowie die Drop-out-Quote aus.

Insgesamt wurden Hinweise auf einen ungünstigeren Krankheitsverlauf der Patienten mit verstärkter HHN-Achsen-Aktivität festgestellt.

Erste Daten einer Awakening-Response- und Tagesprofil-Messung im Speichel-Cortisol-Test deuten an, dass sich auch in diesen Testergebnissen Hyper- und Hypo-Responder abbilden. Möglicherweise stellen Speichel-Cortisol-Profile einen effizienteren Weg dar, größere Stichproben von Patienten auf endokrinologische Dysregulationen zu untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

Ackerman, K.D., Heyman, R., Rabin, B.S., Anderson, B.P., Houck, P.R., Frank, E., Baum, A. (2002). Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis. *Psychosom Med* 64:916–920

Amato, M.P., Ponziani, G. (1999). Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. *Mult Scler* 5:216–9

Benedict, R.H., Bruce, J.M., Dwyer, M.G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 63:1301–6

Bjartmar, C., Kidd, G., Mörk, S., Rudick, R., Trapp, B.D. (2000). Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 48:893–901

Brochet, B., Deloire, M.S., Bonnet, M., Salort-Campana, E., Ouallet, J.C., Petry, K.G., Dousset, V. (2008). Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler* 14:1242–9

Buljevac, D., Hop, W.C., Reedeker, W., Janssens, A.C., van der Meché, F.G., van Doorn, P.A., Hintzen, R.Q. (2003). Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study. *BMJ*. 327:646–650

Chen, J., Young, S., Subburaju, S., Sheppard, J., Kiss, A., Atkinson, H., Wood, S., Lightman, S., Serradeil-Le Gal, C., Aguilera, G. (2008). Vasopressin does not mediate hypersensitivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress. *Ann N Y Acad Sci* 1148:349–59

Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7:1139–51

Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., Moore, N.B., Ricker, J.H. (2005). Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler* 11:58–68

Chrousos, G.P., Gold, P.W. (1992). The concepts of stress system disorders: Overview of behavioral and physical homeostasis. *JAMA* 267:1244–1252

Cohen, J. (1988). The Effect Size Index: d. In: *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. Auflage). Lawrence Erlbaum Assoc Inc, Hillsdale, New Jersey. S. 20-27

Compston, A., Coles A. (2002). Multiple sclerosis. *Lancet* 359:1221–31

Compston, A., Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet* 372:1502–17

DeBold, C.R., Sheldon, W.R., DeChemey, G.S., Jackson, R.V., Alexander, A.N., Vale, W., Rivier, J., Otth, D.N. (1984). Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin-releasing factor. *J Clin Invest* 73:533–538

Deloire, M.S., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., Barroso, B., Ouallet, J.C., Pachai, C., Galliaud, E., Petry, K.G., Dousset, V., Fabrigoule, C., Brochet, B. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:519–26

Demaree, H.A., DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:661–3

Deuschle, M., Schweiger, U., Gotthardt, U., Weber, B., Körner, A., Schmider, J., Standhardt, H., Lammers, C.H., Krumm, B., Heuser, I. (1998). The combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone stimulation test is more closely associated with features of diurnal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system than the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry* 43:762–6

Deutzmann, R. (2008). Hypophyse. In: Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R. (Hrsg.): *Duale Reihe-Biochemie* (2. Auflage). Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S. 584

Dunn, A.J. (2000). Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci* 917:608–617

Dutta, R., McDonough, J., Yin, X., Peterson, J., Chang, A., Torres, T., Gudz, T., Macklin, W.B., Lewis, D.A., Fox, R.J., Rudick, R., Mirnics, K., Trapp, B.D. (2006). Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 59:478–89

Dyment, D.A., Ebers, G.C., Sadovnick, A.D. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 3:104–10

Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., Vizi, E.S. (2000). The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52:595–638

Elzinga, B.M., Bakker, A., Bremner, J.D. (2005). Stress-induced cortisol elevations are associated with impaired delayed, but not immediate recall. *Psychiatry Res* 134:211–23

Erkut, Z.A., Hofman, M.A., Ravid, R., Swaab, D. F. (1995). Increased activity of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 62:27–33

Erkut, Z.A., Endert, E., Huitinga, I., Swaab, D.F. (2002). Cortisol is increased in postmortem cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: relationship with cytokines and sepsis. *Mult Scler* 8:229–236

Fassbender, K., Schmidt, R., Mofsner, R., Kischka, U., Kuhnen, J., Schwartz, A., Hennerici, M. (1998). Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 55:66–72

Gasser, D.L., Palm, J., Gonatas, N.K. (1975). Genetic Control of Susceptibility to Experimental Allergic Encephalomyelitis and the Ag-B Locus of Rats. *J Immunol* 115:431–433

Gold, R., Lington, C., Lassmann, H. (2006). Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 129:1953–1971

Gold, S.M., Heesen, C., Schulz, H., Guder, U., Moench, A., Gbadamosi, J., Buhmann, C., Schulz, K.H. (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

Gold, S.M., Raji, A., Huitinga, I., Wiedemann, K., Schulz, K.H., Heesen, C. (2005). Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 165:186–91

Goodkin, D.E., Cookfair, D., Wende, K., Bourdette, D., Pullicino, P., Scherokman, B., Whitham, R. (1992). Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 42:859–63

Gozansky, W.S., Lynn J.S., Laudenslager, M.L., Kohrt, W.M. (2005). Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Clinical Endocrinology* 63:336–341

Grasser, A., Möller, A., Backmund, A., Yassouridis, A., Holsboer, F. (1996). Heterogeneity of hypothalamic-pituitary-adrenal system response to a combined dexamethasone-CRH test in multiple sclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diab* 104:31–37

Griffin, C.M., Chard, D.T., Parker, G.J., Barker, G.J., Thompson, A.J., Miller, D.H. (2002). The relationship between lesion and normal appearing brain tissue abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 249:193–199

Günther, E., Odenthal, H., Wechsler, W. (1978). Association between susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and the major histocompatibility system in congenic rat strains. *Clin Exp Immunol* 32:429–34

Haddad, J.J., Saade, N.E., Safieh-Garabedian, B., (2002). Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol* 133:1–19

Hauser, S., Oksenberg, J.R. (2006). The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 52:61–76

Hayes, C.E., Donald Acheson, E. (2008). A unifying multiple sclerosis etiology linking virus infection, sunlight, and vitamin D, through viral interleukin-10. *Med Hypotheses* 71:85–90

Heesen, C., Gold, S.M., Raji, A., Wiedemann, K., Schulz, K.H. (2002). Cognitive impairment correlates with hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 27:505–517

Heesen, C., Gold, S.M., Huitinga, I., Reul, J.M. (2007). Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis – A review. *Psychoneuroendocrinology* 32:604–18

Heesen, C., Nawrath, L., Reich, C., Bauer, N., Schulz, K.H., Gold, S.M. (2006). Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:34–9

Hench, P.S., Kendall, P.D., Slocumb, C.H., Polley, H.F. (1949). The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 24:181–97

Heuser, I., Yassouridis, A., Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28:341–56

Hobart, J., Freeman, J., Thompson, A. (2000). Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain* 123:1027–40

Hohlfeld, R., Londei, M., Massacesi, L., Salvetti, M. (1995). T-cell autoimmunity in multiple sclerosis. *Immunol today* 16:259–261

Honda, M., Orii, F., Ayabe, T., Imai, S., Ashida, T., Obara, T., Kohgo, Y. (2000). Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology* 118:859–66

Huitinga, I., De Groot, C.J., Van der Valk, P., Kamphorst, W., Tilders, F.J., Swaab, D.F. (2001). Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neuro* 60:1208–1218

Huitinga, I., Erkut, Z.A., van Beurden, D., Swaab, D.F. (2004). Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol* 55:37–45

Janssens, A.C., van Doorn, P.A., de Boer, J.B., van der Meché, F.G., Passchier, J., Hintzen, R.Q. (2004). Perception of prognostic risk in patients with multiple sclerosis: the relationship with anxiety, depression, and disease-related distress. *J Clin Epidemiol* 57:180–6

Kappos, L., Freedman, M.S., Polman, C.H., Edan, G., Hartung, H.P., Miller, D.H., Montalbán, X., Barkhof, F., Radü, E.W., Bauer, L., Dahms, S., Lanius, V., Pohl, C., Sandbrink, R., BENEFIT Study Group (2007). Effect of early versus delayed interferon

beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 370:389–97

Katz, D., Taubenberger, J.K., Cannella, S.B., McFarlin, D.E., Raine, C.S., McFarland, H.F. (1993). Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. *Ann Neurol* 34:661–669

Keegan, B.M., Noseworthy, J.H., (2002). Multiple Sclerosis. *Annual Review of Medicine* 53:285–302

Kern, S., Ziemssen, T. (2008). Review: Brain-immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 14:6–21

Klingmüller, D. (2006). Dexamethason-Kurztest. In: Dörner, K. (Hrsg.): *Klinische Chemie und Hämatologie* (6. Auflage). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. S. 226–227

Köhrle, J., Petrides, P.E. (2007). Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. In: Löffler, G., Petrides, P.E., Heinrich, P.C. (Hrsg.): *Biochemie und Pathobiochemie* (8. Auflage). Springer Verlag, Berlin Heidelberg. S. 843–869

Koritschoner, R.S., Schweinburg, F. (1925). Induktion von Paralyse und Rückenmarksentzündung durch Immunisierung von Kaninchen mit menschlichem Rückenmarksgewebe. *Z Immunitätsf Exp Therapie* 42:217–83

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–52

Kurtzke, J.F., Beebe, G.W., Nagler, B., Kurland, L.T., Auth, T.L. (1977). Studies on the natural history of multiple sclerosis – 8: Early prognostic features of the later course of the illness. *Journal of Chronic Diseases* 30:819–830

Lassmann, H. (2008). Models of multiple sclerosis: new insights into pathophysiology and repair. *Curr Opin Neurol* 21:242–7

Lassmann, H., Brück, W., Lucchinetti, C.F. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 17:210–8

Limone, P., Ferrero, B., Calvelli, P., Del Rizzo, P., Rota, E., Berardi, C., Barberis, A.M., Isaia, G.C., Durelli, L. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and cytokine production in multiple sclerosis with or without interferon- β treatment. *Acta Neurol Scand* 105:372–377

Liu, J.H., Muse, K., Contreras, P., Gibbs, D., Vale, W., Rivier, J., Yen, S.S. (1983). Augmentation of ACTH-releasing activity of synthetic corticotropin releasing factor (CRF) by vasopressin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 57:1087–1090

Lorentzen, A.R., Smestad, C., Lie, B.A., Oturai, A.B., Akesson, E., Saarela, J., Myhr, K.M., Vartdal, F., Celius, E.G., Sørensen, P.S., Hillert, J., Spurkland, A., Harbo, H.F. (2008). The SH2D2A gene and susceptibility to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 197:152–8

- Lovas, G., Szilágyi, N., Majtényi, K., Palkovits, M., Komoly, S. (2000). Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain* 123:308–17
- Lublin, F.D., Reingold, S.C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46:907–11
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707–17
- Lynch, S.G., Parmenter, B.A., Denney, D.R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 11:469–76
- MacPhee, I.A.M., Antoni, F.A., Mason, D.W. (1989). Spontaneous recovery of rats from experimental allergic encephalomyelitis is dependent on regulation of the immune system by endogenous adrenal corticosteroids. *J Exp Med* 169:431–445
- Mandrioli, J., Sola, P., Bedin, R., Gambini, M., Merelli, E. (2008). A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. *J Neurol* Jul 255:1023–31
- Mason, D., MacPhee, I., Antoni, F. (1990). The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Immunol* 70:1–5
- McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B.Y., Wolinsky, J.S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50:121–7
- Michelson, D., Stone, L., Galliven, E., Magiakou, M.A., Chrousos, G.P., Sternberg, E.M., Gold, P.W. (1994). Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-axis function. *J Clin Endocrinol Metab* 79:848–853
- Miller, D.H., Barkhof, F., Frank, J.A., Parker, G.J., Thompson, A.J. (2002). Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* Aug 125:1676–95
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 4:281–8
- Mohr, D.C., Hart, S.L., Julian, L., Cox, D., Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 328:731

Mowry, E.M., Beheshtian, A., Waubant, E., Goodin, D.S., Cree, B.A., Qualley, P., Lincoln, R., George, M.F., Gomez, R., Hauser, S.L., Okuda, D.T., Pelletier, D. (2009). Quality of life in multiple sclerosis is associated with lesion burden and brain volume measures. *Neurology* 72:1760–5

Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) (2009). <http://www.atlasofms.org>. Zugriffdatum: 23.06.2009

Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann, P. (2006). Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update September 2006. *Nervenarzt* 77:1506–18

Mumford, C.J., Compston, A. (1993). Problems with rating scales for multiple sclerosis: a novel approach – the CAMBS score. *J Neurol* 240:209–215

Munck, A., Guyre, P.M., Holbrook, N.J. (1985). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 5:25–44

Myhr, K-M. (2008). Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*: 117 (Suppl. 188):12–21

Nortvedt, M.W., Riise, T., Myhr, K.M., Nyland, H.I. (1999). Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology* 53:1098–103

Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., Weinshenker, B.G. (2000): Medical progress: multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 343:938–952

Oberleithner, H. (2005): Salz- und Wasserhaushalt. In: Klinker, R., Pape, H.-C., Silbernagl, S. (Hrsg.): *Lehrbuch Physiologie* (5. Auflage). Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S. 388–389

Oksenberg, J.R., Barcellos, L.F., Cree, B.A., Baranzini, S.E., Bugawan, T.L., Khan, O., Lincoln, R.R., Swerdlin, A., Mignot, E., Lin, L., Goodin, D., Erlich, H.A., Schmidt, S., Thomson, G., Reich, D.E., Pericak-Vance, M.A., Haines, J.L., Hauser, S.L. (2004). Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans. *Am J Hum Genet* 74:160–7

Pachner, A.R., Steiner, I. (2009). The multiple sclerosis severity score (MSSS) predicts disease severity over time. *J Neurol Sci* 278:66–70

Parmenter, B.A., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., Benedict, R.H. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the symbol digit modalities test. *Mult Scler* 13:52–57

Pecori Giraldi, F. (2009). Recent challenges in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Horm Res* 71 Suppl 1:123–7

Pfennings, L., Cohen, L., Adèr, H., Polman, C., Lankhorst, G., Smits, R., van der Ploeg, H. (1999). Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *J Neurol* 246:587–91

Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G., Wolinsky, J.S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 58:840–6

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., Tourtellotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13:227–31

Potagas, C., Mitsonis, C., Watier, L., Dellatolas, G., Retziou, A., Mitropoulos, P., Sfagos, C., Vassilopoulos, D. (2008). Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 14:1262–8

Purba, J.S., Raadsheer, F.C., Hofman, M.A., Ravid, R., Polman, C.H., Kamphorst, W., Swaab, D.F. (1995). Increased number of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with multiple sclerosis. *Neuroendocrinology* 62:62–70

Raff, H. (2009). Utility of Salivary Cortisol Measurements in Cushing's Syndrome and Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:3647–55

Raji, A. (2003). Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen Nebennierenrinden-Achse bei Multipler Sklerose: Untersuchungen mit dem Dexamethason-CRH-Test. Med. Dissertation. Universität Hamburg

Reder, A.T., Lowy, M.T., Meltzer, H.Y., Antel, J.P. (1987). Dexamethasone suppression test abnormalities in multiple sclerosis: Relation to ACTH therapy. *Neurology* 37:849–953

Reder, A.T., Makowiec, R.L., Lowy, M.T. (1994) Adrenal size is increased in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 51:151–154

Rogers, J.M., Panegyres, P.K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 14:919–27

Rommer, P.S., Stüve, O., Goertsches, R., Mix, E., Zettl, U.K. (2008). Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. *J Neurol* 255 Suppl 6:28–35

Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 22:117–39

Roxburgh, R.H., Seaman, S.R., Masterman, T., Hensiek, A.E., Sawcer, S.J., Vukusic, S., Achiti, I., Confavreux, C., Coustans, M., le Page, E., Edan, G., McDonnell, G.V., Hawkins, S., Trojano, M., Liguori, M., Cocco, E., Marrosu, M.G., Tesser, F., Leone, M.A., Weber, A., Zipp, F., Mitterski, B., Epplen, J.T., Oturai, A., Sørensen, P.S., Celius, E.G., Lara, N.T., Montalban, X., Villoslada, P., Silva, A.M., Marta, M., Leite, I., Dubois, B., Rubio, J., Butzkueven, H., Kilpatrick, T., Mycko, M.P., Selmaj, K.W., Rio, M.E., Sá, M., Salemi, G., Savettieri, G., Hillert, J., Compston, D.A. (2005). Multiple

Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 64:1144–51

Runmarker B. u. Andersen O. (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 116:117–34

Schaaf, M.J.M., Cidlowski, J.A. (2003). Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *Journal of Steroid Biochemistry u. Molecular Biology* 83:37–48

Schumann, E.M., Kuempfel, T., Then Bergh, F., Trenkwalder, C., Holsboer, F., Auer, D.P. (2002). Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: correlations with gadoliniumenhancing lesions and ventricular volume. *Ann Neurol* 51:763–767

Sharrack, B., Hughes, R.A., Soudain, S., Dunn, G. (1999). The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain* 122:141–59

Sheline, Y.I. (2000). 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 48:791–800

Sheridan, L.K., Fitzgerald, H.E., Adams, K.M., Nigg, J.T., Martel, M.M., Puttler, L.I., Wong, M.M., Zucker, R.A. (2006). Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Arch Clin Neuropsychol* 21:23–8

Simon, J.H., Jacobs, L.D., Champion, M.K., Rudick, R.A., Cookfair, D.L., Herndon, R.M., Richert, J.R., Salazar, A.M., Fischer, J.S., Goodkin, D.E., Simonian, N., Lajaunie, M., Miller, D.E., Wende, K., Martens-Davidson, A., Kinkel, R.P., Munschauer, F.E. 3rd, Brownschidle, C.M. (1999). A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 53:139–48

Smith, A. (1973). *Symbol-digit modalities test: Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services

Sorrells, S.F., Sapolsky, R.M. (2007). An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun.* 21:259–72

Starkman, M.N., Giordani, B., Berent, S., Schork, M.A., Schteingart, D.E. (2001). Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosom Med* 63:985–93

Stefflerl, A., Storch, M.K., Linington, C., Stadelmann, C., Lassmann, H., Pohl, T., Holsboer, F., Tilders, F., Reul, J.M.H. (2001). Disease progression in chronic relapsing experimental allergic. *Endocrinol* 142:3616–3624

Stewart, P.M. (2007). Adrenal steroids and steroidogenesis. In: Kronenberg, H.M., Melmed, S., Kenneth, S., Polonsky, S., Larsen, P.R. (HRSG.). *Williams Textbook of Endocrinology* (11. Auflage). Elsevier Verlag, Oxford. S. 446–452

Storch, M.K., Lassmann, H. (1997). Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Opin Neurol* 10:186–192

- Then Bergh, F. (2007). Hormonelle Aspekte der Stressreaktion: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei der Multiplen Sklerose. In: Twork, S., Kugler, J.(Hrsg.). Multiple Sklerose: Krankheitsbewältigung – Therapiemotivation – Lebensqualität. Springer Verlag, Berlin Heidelberg S. 29–44
- Then Bergh, F., Kuempfel, T., Trenkwalder, C., Rupprecht, R., Holsboer, F. (1999). Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS. *Neurology* 53:772–777
- Then Bergh, F., Grasser, A., Trenkwalder, C., Backmund, H., Holsboer, F., Rupprecht, R. (1999b). Binding characteristics of the glucocorticoid receptor in peripheral blood lymphocytes in multiple sclerosis. *J Neurol* 246:292–8
- Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mörk, S., Bö, L. (1998). Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 338:278–85
- Trapp, B.D., Nave, K.A. (2008). Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? *Annual Review of Neuroscience* 31:247–269
- Tsigos, C., Kyrou, I., Chrousos, G.P. (2005). Stress, endocrine manifestations, and diseases. In: Cooper, C.L. (Hrsg.): *Handbook of Stress, Medicine, and Health* (2. Auflage). CRC Press, Boca Raton, Florida: S. 101–131
- Umeda, T., Hiramatsu, R., Iwaoka, T., Shimada, T., Miura, F., Sato, T. (1981). Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta* 110:245–53
- Van Winsen, L.M., Muris, D.F., Polman, C.H., Dijkstra, C.D., van den Berg, T.K., Uitdehaag, B.M. (2005). Sensitivity to glucocorticoids is decreased in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:734–740
- Van Winsen, L.M., Hooper-van Veen, T., van Rossum, E.F., Koper, J.W., Barkhof, F., Polman, C.H., Uitdehaag, B.M. (2007). Glucocorticoid receptor gene polymorphisms associated with more aggressive disease phenotype in MS. *J Neuroimmunol* 186:150–5
- Voigt, K. (2005): Endokrines System. In: Klinker, R., Pape, H.-C., Silbernagl, S. (Hrsg.): *Lehrbuch Physiologie* (5. Auflage). Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S. 534–543
- von Bardeleben, U., Holsboer, F. (1989). Cortisol Response to a Combined Dexamethasone-Human Corticotrophin-Releasing Hormone Challenge in Patients with Depression. *J Neuroendocrinol* 1:485–8
- von der Mark, U. (2009). Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse bei Multipler Sklerose - Eine Korrelation endokrin-neuropsychologischer Parameter. Medizinische Dissertation, Universität Hamburg
- Vukusic, S., Confavreux, C. (2007). Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 20:269–74

- Weber, F., Polak, T., Günther, A., Kubuschok, B., Janovskaja, J., Bitsch, A., Poser, S., Rieckmann, P. (1998). Synergistic immunomodulatory effects of interferon-beta1b and the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 44:27–34
- Webster, J.I., Tonelli, L., Sternberg, E.M. (2002). Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 20:125–63
- Wei, T., Lightman, S.L. (1997). The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 120:1067–76
- Yanovski, J.A., Cutler, G.B., Chrousos, G.P., Nieman, L.K. (1993). Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 269:2232–2238
- Ysraelit, M.C., Gaitán, M.I., Lopez, A.S., Correale, J. (2008). Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 71:1948–54
- Zelena, D., Domokos, A., Jain, S.K., Jankord, R., Filaretova, L. (2009). The stimuli-specific role of vasopressin in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to stress. *J Endocrinol* 202:263–78
- Zettl, U.K., Mix, E., Hartung, H.-P. (2004). Diagnostische Kriterien der Multiplen Sklerose – Aktuelle Aspekte. *psychoneuro* 30:370–374
- Ziemssen, T. (2009). Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci* 277 Suppl 1:37–41
- Zobel, A.W., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M. (2001). Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res* 35:83–94

8 Anhang

Scoring Form für den HALEMS Version 8.0

RECODE ITEMS 17, 31, 32, 39, 40, 41, 44: 5 → 1; 4 → 2; 3 → 3; 2 → 4; 1 → 5

Fatigue/Thinking

Item 6		_____	
Item 7*		_____	
Item 11		_____	
Item 12		_____	
		_____	Subscale mean

Mobility/Lower limb

Item 17	Recode	_____	
Item 18		_____	
Item 19*		_____	
Item 20		_____	
Item 21		_____	
		_____	Subscale mean

Mobility/Upper limb

Item 22		_____	
Item 23		_____	
Item 24*		_____	
Item 25		_____	
Item 26		_____	
		_____	Subscale mean

Social function

Item 30		_____	
Item 31	Recode	_____	
Item 32	Recode	_____	
Item 33		_____	
Item 34		_____	
Item 35*		_____	
		_____	Subscale mean

Mood

Item 37		_____	
Item 38		_____	
Item 39*	Recode	_____	
Item 40	Recode	_____	
Item 41	Recode	_____	
Item 44	Recode	_____	
		_____	Subscale mean

HALEMS Total (average of subscale scores): _____

HALEMS Shortform Total (average of *items): _____

Tabelle 26: Auflistung der Einzelwerte der Speichel-Cortisol-Tests (in µg/dl) für die eingeteilten Gruppen

Cortisol-Hyper-Responder									
Uhrzeit	8:00	8:15	8:30	8:45	9:00	11:00	15:00	20:00	22:00
Cortisol-Hyper-Responder MW der Tage 1 + 2	12,65	20,75	16,9	9,5	10,1	5	3,7	3,55	5,75
MW SD Tag 1 + 2	13,8	28,65	18,7	6,8	11,2	2,95	2,65	4,45	7,25
Cortisol-Hyper-Responder Tag 3	4,3	6,7	6,1	5,8	4,6	3,1	2,7	9,7	18,3
SD Tag 3	3,6	6,1	3,2	2,9	2,3	1,7	2,2	20	30,2
Cortisol-Hypo-Responder									
Uhrzeit	8:00	8:15	8:30	8:45	9:00	11:00	15:00	20:00	22:00
Cortisol-Hypo-Responder MW der Tage 1 + 2	3,8	5,8	6,85	7,45	7,7	6,2	2,5	1,25	0,9
MW SD Tag 1 + 2	3,15	3,9	5,05	6,05	6,6	6,1	1,6	0,75	0,5
Cortisol-Hypo-Responder Tag 3	0,8	1,5	7,4	1,6	1,3	3,1	0,9	0,6	0,4
SD Tag 3	0,6	2	12,8	2,3	1,1	3,1	0,7	0,4	0,4
ACTH-Hyper-Responder									
Uhrzeit	8:00	8:15	8:30	8:45	9:00	11:00	15:00	20:00	22:00
ACTH-Hyper-Responder MW der Tage 1 + 2	13,15	20,9	16,8	9,45	10	7,65	4,35	3,5	5,85
MW SD Tag 1 + 2	13,45	28,55	18,8	6,9	11,3	6,05	2,15	3,9	7,2
ACTH-Hyper-Responder Tag 3	4,4	6,6	5,6	5,6	4,1	4,4	2,9	9,8	18,5
SD Tag 3	3,5	6,3	3,9	3,4	2,9	2,3	2	19,9	30,1
ACTH-Hypo-Responder									
Uhrzeit	8:00	8:15	8:30	8:45	9:00	11:00	15:00	20:00	22:00
ACTH-Hypo-Responder MW der Tage 1 + 2	3,35	5,7	6,95	7,5	7,8	3,55	1,85	1,05	0,8
MW SD Tag 1 + 2	2,8	3,95	5,1	5,95	6,55	1,95	1,35	0,55	0,45
ACTH-Hypo-Responder Tag 3	0,7	1,6	7,8	1,8	1,7	1,8	0,7	0,4	0,3
SD Tag 3	0,6	1,9	12,5	2,2	1,1	1,8	0,7	0,4	0,2

9 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre nicht zustande gekommen ohne die Mithilfe und vielfältige Unterstützung einer Reihe von Personen, denen an dieser Stelle gedankt werden soll.

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. med. Christoph Heesen für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und die stets freundliche, konstruktive Zusammenarbeit, die zahlreichen Anregungen und die wissenschaftliche Betreuung danken.

Für die Überlassung der Daten danke ich Alaleh Raji, Lars Nawrath, Schulamith Krüger und Ulrike von der Mark. In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei Frau Remmlinger-Marten für die prompte und sorgfältige Analyse der Speichelproben bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt allen MS-Patienten, die mit großer Einsatzbereitschaft an dieser Studie teilgenommen haben und dadurch diese Arbeit ermöglicht haben.

Ein ganz besonderer, herzlicher Dank gebührt meinen Eltern, die mir während des gesamten Studiums und während der Erstellung meiner Doktorarbeit in unendlicher Geduld mit Ratschlägen, aufmunternden Worten und allen erdenklichen Hilfen zur Seite gestanden haben.

10 Lebenslauf

- entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen -

11 Eidesstattliche Versicherung

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

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

Unterschrift: