

Aus dem Institut für Neuroimmunologie und klinische Multiple Sklerose Forschung  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Institutsdirektor (komm.): **Prof. Dr. Dietmar Kuhl**

**Spezielle Verlaufsformen der Multiplen Sklerose in Hamburg  
eine zentrumsbasierte Erhebung**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

Sahar Hajilou  
aus Hamburg

Hamburg 2011

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.11.2011**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Heesen**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Tim Magnus**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. Petra Schmage**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>0. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
1.1 Thema und Fragestellung dieser Arbeit .....	6
1.2 Definition und Pathogenese .....	7
1.3 Epidemiologie und Verlaufsformen .....	7
<b>1.4 Allgemeine und spezielle Symptome bei MS</b> .....	<b>9</b>
1.4.1 Visusminderungen bei Multipler Sklerose .....	10
1.4.2 Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose .....	10
1.4.3 Depression bei Multipler Sklerose.....	11
1.4.4 Fatigue bei Multipler Sklerose .....	12
<b>2. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>13</b>
2.1 Beschreibung der MSDS-Datenbank .....	13
<b>2.2 Systematische Dateneingabe</b> .....	<b>15</b>
2.2.1 Retrospektive Datenanalyse der Patientenakten .....	15
2.2.2 Standardisierte Untersuchungsmethoden .....	15
2.2.3 Eingabe der Diagnosen.....	18
<b>2.3 Auswertung der Daten</b> .....	<b>18</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Prävalenz von benigner MS</b> .....	<b>19</b>
Stichprobe: EDSS $\leq$ 3,5 nach 10 Jahren.....	19
Stichprobe: EDSS $\leq$ 3,5 nach 15 Jahren.....	22
Stichprobe: EDSS $\leq$ 3,5 nach 20 Jahren.....	24

<b>3.2 Prävalenz von maligner MS .....</b>	<b>27</b>
Stichprobe: EDSS $\geq$ 4,0 nach 2 Jahren.....	27
Stichprobe: EDSS $\geq$ 4,0 nach 5 Jahren.....	30
<b>3.3 Therapien benigner und maligner Verlaufsformen .....</b>	<b>32</b>
3.3.1 Auswirkungen der Therapie auf den Krankheitsverlauf.....	35
<b>3.4 Untersuchung von Patienten mit führender Visusminderung .....</b>	<b>37</b>
<b>3.5 Untersuchung von Patienten mit führenden neuropsychol. Defiziten .....</b>	<b>39</b>
<b>3.6 Fatigue und Depression.....</b>	<b>41</b>
3.6.1 Fatigue: Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	41
3.6.2 Depression: Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	42
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>43</b>
4.1.1 Prävalenz benigner MS.....	43
4.1.2 Prävalenz maligner MS .....	46
<b>4.2 Therapie benigner und maligner Erkrankungsformen .....</b>	<b>48</b>
<b>4.3 Verlauf der Erkrankung mit führender Visusminderung .....</b>	<b>49</b>
<b>4.4 Verlauf mit führenden kognitiven Defiziten .....</b>	<b>49</b>
<b>4.5 Verlauf mit führendem Fatigue oder Depression.....</b>	<b>52</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>56</b>
<b>6. ANHÄNGE .....</b>	<b>57</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>65</b>
<b>8. DANKSAGUNG .....</b>	<b>76</b>
<b>9. LEBENSLAUF .....</b>	<b>77</b>
<b>10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>78</b>

## 0. Abkürzungsverzeichnis

DS	Depressions-Score (bezogen auf den HALEMS)
EDSS	Extended Disability Status Score
FS	Fatigue-Score (bezogen auf den HALEMS)
HALEMS	Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS
IFN	Interferone
KS	Kognitions-Score (bezogen auf den HALEMS)
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MS	Multiple Sklerose
MSDS	Multiple Sklerose Datenbanksystem
n	Anzahl
PPMS	primär chronisch progrediente Multiple Sklerose
SA	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPMS	sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose
SRMS	schubförmig verlaufende MS
ZNS	Zentralnervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1 Thema und Fragestellung dieser Arbeit

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine zeitlich und örtlich disseminierte, autoimmunvermittelte Entmarkungskrankheit des Gehirns und des Rückenmarks (ZNS), die schubförmig oder chronisch-progredient verlaufen kann. Je nach Lokalisation der Entmarkungsherde im ZNS zeigt sich eine große Bandbreite an klinischen und neurologischen Symptomen, die die Benignität bzw. Malignität der Erkrankung im Wesentlichen bestimmen. In der Folge kann es zu einer zunehmenden Einschränkung der Bewegungsfähigkeit kommen, oftmals mit bleibender Behinderung und Einbuße der Selbstständigkeit im Alltag.

Da es sich bei der MS um eine Erkrankung handelt, die sehr individuelle Verläufe aufweisen kann, ist es schwierig Aussagen zur Krankheitsprognose zu treffen. Die Studienlage liegt durch das Erfassen von vor allem schweren Krankheitsverläufen in MS-Studienzentren ungünstiger im Verlauf, als sie wirklich ist. Die Existenz einer gutartigen Verlaufsform der MS ist gegenwärtig heftig in Diskussion. Große, streng populationsbasierte Untersuchungen gibt es kaum. Darüber hinaus ist es eine offene Frage, nach welchen Definitionskriterien der Verlauf „gutartig“ zu nennen ist. Etwa ein Drittel der MS-Erkrankungen verläuft möglicherweise gutartig [Ramsarasing et De Keyser,2006], jedoch kann diese Annahme nicht durch solide Daten bestätigt werden. Tatsächlich gibt es auch Formen der MS, die sich nie bemerkbar machen, die sogenannte „stumme“ MS und allenfalls zu so flüchtigen Störungen führt, dass diese nicht für MS-Symptome gehalten werden und folglich der statistischen Erfassung entzogen werden.

In einer anderen Promotion beschreibt Nilgün Erikli die Patienten der MS-Ambulanz in Hamburg (Hamburger Kohorte), die sich im Zeitraum vom 01.01.2006-31.12.2008 vorgestellt haben. In der vorliegenden Arbeit wird eine Auswertung der Prävalenz der benignen und malignen Gruppen aus der Hamburger Kohorte nach verschiedenen Definitionskriterien durchgeführt. Dabei wird der Verlauf der MS-Erkrankung vorrangig über die Krankheitsdauer und die Ausprägung der Behinderung, gemessen auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS), beschrieben. Ferner soll ermittelt

werden, ob es spezifische Subgruppen gibt, deren Verläufe durch eine führende Visusminderung oder kognitive Defizite geprägt ist oder ob diese Langzeitfolgen sind. Auch Krankheitsverläufe mit führendem Fatigue und Depressivität im frühen Krankheitsverlauf von fünf Jahren von MS-Patienten sollen untersucht werden.

## **1.2 Definition und Pathogenese**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Krankheit des ZNS, die zu einer Zerstörung von Myelinscheiden und/oder Oligodendrozyten führt [Lassmann et al., 1998]. Die entstehenden Schädigungen der Markscheiden führen zu Störungen in der Reizweiterleitung innerhalb der Nerven, was beim Patienten Symptome wie Lähmungen, Empfindungs- und Sehstörungen hervorruft. Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose mit seiner vielfältigen klinischen Symptomatik wurde zuerst von J.-M. Charcot 1868 ausführlich beschrieben. Es ist in seiner Morphologie gekennzeichnet durch plaqueartige Narben, die sowohl zeitlich als auch örtlich disseminiert in der weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark auftreten und aus entzündlichen Entmarkungsherden hervorgehen. Die Ätiopathogenese der MS ist trotz intensivster Forschungen in den letzten Jahren nicht aufgeklärt [Mummenthaler & Mattle 2002]. Verschiedene Umwelteinflüsse, virale Infektionen und eine genetische Disposition werden als Ursache der Erkrankung diskutiert [Hemmer et al., 2001; Storch u. Lassmann, 1997]. Hypothesen zur Ätiopathogenese entstammen vor allem aus dem Tiermodell der experimentell-autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), da die EAE der MS ähnelt [Lassmann et al., 1997; Wekerle et al., 1994]. In Anlehnung an Befunde der EAE wird durch den Nachweis von Entzündungszellen in den Läsionen, die entzündlichen Liquorveränderungen (Pleozytose, autochthone Immunglobulinproduktion und oligoklonale Banden) von einem Autoimmunprozess in der Pathogenese ausgegangen [Steck u. Schaeren-Wiemer, 1999; Lassmann, 1996]. Unterstützt wird diese Annahme durch die Pathologie der Herde. Neben den zellulären Komponenten der Herde sind auf molekularer Ebene Immunglobuline, Komponenten des Komplementsystems, Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle nachweisbar.

## **1.3 Epidemiologie und Verlaufsformen**

Die MS zeigt in ihrer weltweiten Verbreitung einige geographische Besonderheiten. Die Prävalenz der Erkrankung nimmt sowohl in südlicher als auch in nördlicher

Richtung mit zunehmendem Abstand vom Äquator von Werten von unter 10 pro 100.000 Einwohner auf Werte von 50-100 pro 100.000 Einwohner zu. Während die Erkrankung unter der schwarzen Bevölkerung Afrikas nahezu unbekannt ist, werden in Skandinavien und Nordamerika die höchsten Prävalenzwerte erreicht [Kurtzke, 1980]. Für Deutschland wird eine Prävalenz von 149 pro 100.000 Einwohner angegeben [Atlas Multiple sclerosis resources in the world 2008 – WHO]. Daraus ergibt sich hochgerechnet für Hamburg (1,8 Mio. Einwohner) eine zu erwartende Anzahl von 2682 MS-Patienten. Die Erkrankung manifestiert sich meist im jungen Erwachsenenalter (20. bis 30. Lebensjahr), wobei Frauen etwa zweimal häufiger betroffen sind als Männer [Noseworthy et al., 2000]. Migrationsstudien haben gezeigt, dass sowohl genetische Faktoren, als auch Rasse und Umweltfaktoren eine Rolle spielen [Compston et al., 1997]. Das Erkrankungsrisiko für Migranten, die ihr Geburtsland vor dem 15. Lebensjahr verlassen, gleicht dem der Einwohner des neuen Heimatlandes. Emigrieren die Personen jedoch in höherem Alter, nehmen sie das Erkrankungsrisiko ihres Ursprungslandes mit. Aufgrund dieser Beobachtungen kann eine Verknüpfung der MS mit Umweltfaktoren in bestimmten geographischen Regionen vermutet werden, die in der Kindheit einwirken und nach einer Latenzzeit von einigen Jahren zur Manifestation der Erkrankung beitragen. Eine familiäre Häufung konnte in Studien bewiesen werden. So findet sich in Zwillingsstudien für eineiige Zwillinge eine Konkordanzrate von 25-30%, bei zweieiigen Zwillingen von 2,3% und für Geschwister von 1,9% [Ebers et al., 1995]. Bis zu 20% der MS Patienten haben einen ebenfalls betroffenen Verwandten. Das Risiko ist für Verwandte 1. Grades mit 3,4- 5,1% am höchsten [Sadovnick et al., 1988].

Bei der MS lassen sich verschiedene, an der Klinik orientierte Verlaufsformen gegeneinander abgrenzen. Grundlegend wird zunächst zwischen einem Schubförmigen und einem (primär) chronisch-progredienten Verlauf differenziert [Krzovska, 2006]. Die Verlaufsformen der MS werden nach einem Konsensus [Lublin et al. 1996] wie folgt unterschieden:

- Schubförmig-remittierend:

Bei etwa 80% der Patienten manifestiert sich die MS erstmalig schubförmig [Flachenecker et al., 2005]. Bei dieser Verlaufsform kommt es nach dem Auftreten von Symptomen zu einer Rückbildung dergleichen. Dieses kann entweder vollständig geschehen, meist spricht man dann von einem

schubförmig remittierenden Verlauf oder es bleiben Anteile der Symptomatik zurück, was als schubförmig progredient bezeichnet wird. Das Intervall zwischen den einzelnen Schüben variiert erheblich und kann Wochen bis Jahre betragen.

- Sekundär chronisch progredient:

Diese Verlaufsform macht ca. 30% der Verlaufsformen aus. Bei 80% der Patienten mit langer Krankheitsgeschichte (ca. 10 Jahre) wird ein Wechsel der schubförmigen Verlaufsform hin zu einer sekundär chronisch progredienten Verlaufsform beobachtet. Es kommt zu einer progredienten Manifestation, die zusätzlich von weiteren Schüben begleitet sein kann.

- Primär progredient:

Dieser Verlaufstyp wird bei 5-15% der MS-Erkrankten beobachtet und ist die seltenste, aber die mit der größten Progression. Der Verlauf zeigt sich ohne abgrenzbare Schübe und durch eine rasche Zunahme neurologischer Funktionsausfälle und eine kontinuierliche Verschlechterung des Krankheitsbildes. Dieser Verlauf wird häufiger bei spätem Erkrankungsbeginn beobachtet. Eine spastische Gangstörung ist häufig führend, auch isoliert [Thompson et al., 2000] und erfordert eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung, insbesondere den Ausschluss spinaler Erkrankungen anderer Genese.

Weiterhin werden an der Klinik benigne und maligne Verläufe diskutiert [Ramsaransing und De Keyser, 2006]. Bei der benignen MS mit geringer Progression oder seltenen Schüben zeigen sich über lange Zeiträume nur wenige neurologische Symptome und Ausfälle [Thompson, 1999] bei guter psycho-sozialer und beruflicher Integration der Betroffenen. Die maligne MS geht mit rascher Progredienz der Symptomatik innerhalb der ersten Erkrankungsjahre und meist früher Invalidität einher.

#### ***1.4 Allgemeine und spezielle Symptome bei MS***

Es gibt weder ein charakteristisches Leitsymptom noch eine MS-typische Symptomkonstellation. Die als MS-typisch dargestellten Symptomkombinationen (z.B. die „Charcot-Trias“ Nystagmus, Intentionstremor, skandierende Sprache) sind bei der überwiegenden Anzahl der MS-Patienten so nicht zu finden. Durch die Zerstörung

der Markscheiden und Nervenzellen im Bereich des zentralen Nervensystems kommt es zu neurologischen Symptomen, die nahezu alle Gehirn- und Rückenmarksfunktionen betreffen können ("Krankheit mit den 1000 Gesichtern"), woraus eine außerordentliche Symptomvielfalt entstehen kann. Häufige Initial- bzw. Frühsymptome sind Sehstörungen (Optikusneuritis), Hirnstammsymptomatik, Sensibilitätsstörungen unterschiedlichster Art und meist spastische Paresen unterschiedlicher Ausprägung und Lokalisation. Im späteren Verlauf treten häufiger Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen, kognitive Einschränkungen, Fatigue und auch Schmerzen auf [Richards et al., 2002]. Eine Besonderheit bei Patienten mit MS ist das Uhthoff-Phänomen. Eine Erhöhung der Körpertemperatur durch äußere (z.B. Umgebungstemperatur) oder innere Ursachen (z.B. körperliche Aktivität) führt hierbei zu einer Leitungsverschlechterung der entmarkten Nervenfasern [Gold et Rieckmann, 2004]. Nicht zu vernachlässigen sind kognitive und psychische Störungen. Insbesondere Störungen des Affekts treten häufig auf. Im späten Stadium kann auch eine subkortikale Demenz auftreten.

#### **1.4.1 Visusminderungen bei Multipler Sklerose**

Die Visusminderung ist ein Symptom, das häufig vernachlässigt wird, da das Hauptaugenmerk auf der Gehbinderung bzw. auf den motorischen Behinderungen liegt. Jedoch wurde in einer Untersuchung von Heesen et al. [2008] die Visusminderung als eines der häufigsten Symptome der frühen MS beschrieben, dessen Häufigkeit stark zunimmt, je länger die Erkrankung anhält. Unter den Patienten der oben genannten Untersuchung, die länger als 15 Jahre erkrankt sind, ist es sogar das zweithäufigste Symptom. Da der Verlust der Sehkraft kaum auszugleichen ist (es gibt keinen Rollstuhl für die Augen) rückt das Interesse an diesem Symptom immer weiter in den Vordergrund und ist deshalb ein weiterer Gegenstand dieser Untersuchung.

#### **1.4.2 Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose**

Seit Beginn des letzten Jahrhunderts konnten Studien zeigen, dass neben Störungen der motorischen, sensorischen und zerebellären Funktionen 40-45% aller MS-Patienten im Rahmen ihrer Erkrankung an Funktionsstörungen des kognitiven Systems leiden [Feinstein, 2004; Krupp et Rizvi, 2002]. Bei bis zu 5% der Patienten zeigten sich kognitive Defizite als Erstmanifestation der Erkrankung [Heaton et

al.,1985; Rao et al.,1991]. Hierbei sind im Besonderen die Aufmerksamkeit, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die mentale Flexibilität und das Gedächtnis der Patienten betroffen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die verschiedenen Verlaufsformen der MS unterschiedliche Manifestationsraten kognitiver Störungen mit sich bringen. Patienten, die an einer der chronischen Verlaufsformen der MS leiden (PPMS oder SPMS), zeigen häufiger eine kognitive Beeinträchtigung als Patienten mit einer schubförmig remittierenden MS. Bei Patienten mit einer sekundär chronischen MS findet sich eine stärkere Ausprägung kognitiver Funktionsstörungen und eine größere intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung als bei Patienten mit einer primär chronischen Verlaufsform [Huijbregts et al., 2004; Denney et al., 2005; Henry et Beatty, 2006].

Im Hinblick auf die Relevanz der durch kognitive Dysfunktionen hervorgerufenen Symptome für den Alltag, das Berufs- und Sozialleben und somit vor allem auf die Lebensqualität der Patienten kommt einer Früherkennung, dem Verstehen der zugrundeliegenden Pathomechanismen und einer dadurch möglichen Behandlung und Prävention hohe Bedeutung zu. Differentialdiagnostisch müssen andere klinische Störungen, die kognitive Defizite vortäuschen oder verstärken können, wie Fatigue, Depression und Nebenwirkungen verschiedener Medikamente abgegrenzt werden. Gerade depressive Störungen können dazu beitragen, dass kognitive Fähigkeitseinbußen durch eine Einschränkung der psychomentalen Ressourcen erst klinisch in Erscheinung treten [Feinstein, 2006].

### **1.4.3 Depression bei Multipler Sklerose**

Depressive Symptome kommen bei bis zu 50% aller MS-Patienten vor [Sadovnick et al.,1996; Siegert et Abernethy, 2005] und können bereits auftreten, bevor motorische und andere Symptome klinisch manifest werden [Haase et al., 2003]. Dem gegenüber beträgt die Lebenszeitprävalenz in der Allgemeinbevölkerung für eine depressive Störung zwischen 7 und 18% [Wittchen et Jacobi, 2005].

Die differentialdiagnostische Einordnung als reaktive, psychoorganische oder episodische Depression ist oft nicht zweifelsfrei möglich und in den meisten Fällen dürfte eine Multikausalität depressiver Komorbidität vorliegen, in der genetische, immunologische, neurotransmitterbezogene, psychoreaktive und therapieassoziierte Faktoren zusammenwirken. Unter den krankheitsimmanenten Aspekten, die eine

besondere Häufigkeit von Depressionen bei MS-Patienten bedingen, spielen die geringe Vorhersagbarkeit des Krankheitsverlaufs, die u. U. erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen mit Abhängigkeit von Hilfe und Pflege, die ungeklärte Ätiologie sowie die begrenzte therapeutische Beeinflussbarkeit eine wesentliche Rolle, aber auch Defizite in der aktiven Krankheitsbewältigung (Coping) sind mit einem erhöhten Depressionsrisiko verbunden [Arnett et Randolph, 2006; Klauer et al., 2004]. Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Läsionen verschiedener Bereiche des Gehirns und dem Auftreten von depressiven Störungen zeigen [Pujol et al., 1997; Zorzon et al., 2001] und somit den Verdacht nahe legen, dass die Depression nicht nur eine Reaktion auf die Erkrankung selbst ist, sondern ein Symptom der MS darstellen kann. Neuere Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht replizieren [Feinstein, 2004]. Die Variabilität depressiver Symptome im Krankheitsverlauf ist erheblich [Arnett et Randolph, 2006]. Offenbar besteht eine Korrelation von Depression mit akuten MS-Schüben, weniger mit dem Grad der Behinderung oder vorhandenen kognitiven Störungen [Rodgers et Bland, 1996]. Zu beachten ist außerdem, dass die Suizidalität bei MS-Patienten mit bis zu 7-fach erhöhtem Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung angegeben wird [Frederickson et al., 2003; Siegert et al., 2005].

#### **1.4.4 Fatigue bei Multipler Sklerose**

Bis zu 90% der Patienten klagen über eine Fatigue-Symptomatik mit enormer Abgeschlagenheit und Energielosigkeit [Fisk et al., 1994; Krupp, 2001; Segal et Goodman, 2002] und für manche Patienten steht die Fatigue im Vordergrund der Beschwerden mit starken Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität [Fisk et al., 1994; Bakshi et al., 2000]. Das Fatigue-Syndrom umfasst zahlreiche Beschwerdebilder sowohl physischer als auch mentaler Art und ist wissenschaftlich nur schwer zu fassen [Fisk et al., 1994], wodurch das Symptom durch das soziale Umfeld und auch durch viele Ärzte nicht als MS-bedingt erkannt, sondern als passiv-resignative Einstellung zur Krankheit interpretiert wird. Aus diesem Informationsdefizit erwachsen nicht selten familiäre und berufliche Konfliktkonstellationen.

Die pathophysiologische Grundlage der Fatigue wurde bisher noch nicht eindeutig geklärt, es wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen [Schwid et al., 2002]. In einigen neueren Untersuchungen konnten Hinweise auf komplexe Zusam-

menhänge zwischen Fatigue und Depression [Siegert et Abernethy, 2005] sowie Fatigue und soziodemografischen Variablen [Lerdal et al., 2003] gefunden werden. Hitze, schwere Mahlzeiten oder Tabakgenuss können eine Verstärkung der Fatigue bewirken [Kesselring, 2005]. Ebenso kann schnellere und vorzeitige Ermüdbarkeit auch Auswirkungen auf kognitive Funktionen bzw. die Ergebnisse kognitiver Testungen haben, was verdeutlicht, dass ein möglicher Zusammenhang von Fatigue und kognitiver Leistungsfähigkeit stets evaluiert werden muss. Die Behandlung der Fatigue besteht aus physikalischen Maßnahmen, psychotherapeutischen Interventionen sowie pharmakologischer Therapie [Branas et al., 2000].

## **2. Material und Methodik**

Zur Untersuchung des Patientenkollektivs der Multiple Sklerose Ambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg wurden die Patientenakten der Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2008 vorgestellt haben (n=1689), gesichtet und in die MSDS-Datenbank (Version 3.0) eingegeben. Somit haben sich ca. 63% der hochgerechnet 2682 Hamburger MS-Patienten in der MS-Ambulanz vorgestellt. Dabei wurden die Daten auf Grund der gewonnen Erkenntnisse bei der Erfassung aufbereitet und in ihrer statistischen Verwertbarkeit verbessert. Die Multiple Sklerose (MS)-Sprechstunde besteht seit 1995 und ist seit 2006 als Teil des Instituts für Neuroimmunologie und klinische MS-Forschung (inims, Direktor: Prof. R. Martin) integriert in die Klinik und Poliklinik für Neurologie. Seit 2006 besteht hier die einzige MS-Tagesklinik in Deutschland. Diagnostik, Schubtherapie und Patientenschulungen sind neben überwachungspflichtigen Therapien die Schwerpunkte der Tagesklinik. Dazu ist seit Sommer 2009 die neuropsychologische Diagnostik gekommen. Mittlerweile sind mehr als 3000 MS-Betroffene in der MS-Sprechstunde vorstellig geworden.

### ***2.1 Beschreibung der MSDS-Datenbank***

MSDS, entwickelt von Prof. Dr. Martin Pette aus der Universitätsklinik Dresden, ist modular aufgebaut und erlaubt über 6 Hauptfenster die Eingabe MS-relevanter Daten. Über das 1. Fenster werden die Patientenstammdaten erfasst. Das 2. Hauptfenster fasst die Untersuchungsdaten eines Patienten einschließlich ihrer Spezifikationen (ambulant, stationär, Diagnostik, Telefonat; prospektiv/retrospektiv; Daten selbst erhoben/nicht selbst erhoben) zusammen. Das 3. Hauptfenster erlaubt

die Eingabe von Anamnese, Untersuchungsbefunden, Scores und Sonstigem. In diesem Bereich wird der Hauptteil der Patienteninformation verarbeitet, worauf im unteren Abschnitt näher eingegangen wird. Im 4. Hauptfenster „Zusammenfassung“ wird die Hauptdiagnose aus einer Liste ausgewählt und nach den Lublin/Reingold-Kriterien (Verlaufstyp), den Poser-Kriterien und einer Stadieneinteilung spezifiziert. Die Hauptfenster „Besonderes“ und „Datenbank“ erlauben den Abruf von Anamnese- und Untersuchungsbögen, Informations- und Aufklärungsblättern sowie Scoring-Bögen, bzw. führen zu den eingebauten Abfragefunktionen und zur Datenbankpflege. Diese waren jedoch für unsere Datenerhebung nicht relevant. In Hinblick auf eine Standardisierung der Datenerfassung enthält die Datenbank an den entscheidenden Stellen Auswahllisten, welche zu einer möglichst präzisen Vorauswahl, aber auch zu einer Reduktion der erforderlichen Eingabearbeit führen. Dabei bleibt jeweils zusätzlich Freiraum zur Formulierung von Freitexten, um der Vielfalt realer Gegebenheiten gerecht zu werden. Vor allem bei Patienten deren Diagnose nicht MS ist, erlaubt der Freitextbereich eine genauere Angabe der Erkrankung. Auswahllisten stehen u. a. bei der Erfassung von Beschwerden, von körperlichen Untersuchungsbefunden, von Scores (wo erforderlich), von Therapeutika (mit automatischer Ausgabe der jeweils enthaltenen Wirkstoffe) und von sonstigen Diagnosen (mit automatischer Ausgabe des ICD-10-Schlüssels) zur Verfügung. Die Berechnung der Scores erfolgt ebenfalls automatisch. Die Dokumentation späterer Konsultationen verkürzt sich in der Regel erheblich, da MSDS auf die eingegebenen Daten zurückgreift bzw. diese jederzeit abrufbar hält.

### *Technische Details*

MSDS ist eine relationale Datenbankapplikation. Dabei kommuniziert ein Frontend (Oberfläche programmiert in Visual Basic for Applications) mit einem Microsoft Access Backend (gemäß den Regeln der referenziellen Integrität verknüpfte und normalisierte Tabellen). Entsprechend der Architektur von Microsoft Access handelt es sich um eine Dateiserver-Applikation, die am Einzelplatz bzw. allenfalls in kleinen lokalen Netzwerken zur Anwendung kommen kann. Eine für größere lokale Netze gemäß den Regeln der Client-Server-Architektur konzipierte Version befindet sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Entwicklung.

## **2.2 Systematische Dateneingabe**

Um die große Datenmenge der Patientendaten strukturiert und auf möglichst viele Kriterien hin auswerten zu können, wurde zur Datenerhebung wie folgt verfahren:

### **2.2.1 Retrospektive Datenanalyse der Patientenakten**

Die erste Vorstellung des Patienten in der MS-Ambulanz wird anhand des ältesten Arztbriefes, der in der MS-Ambulanz erstellt wurde als erstes Konsultationsdatum im Hauptfenster 1 einheitlich (ambulant / retrospektiv / selbsterhobene Daten) aufgenommen. Aus der Anamnese des Patienten wurden Informationen zu den Beschwerden hinsichtlich Symptomatik, Dauer der Beschwerde und Zeitpunkt des Auftretens herausgelesen. Da bei vielen Patienten die Erstbeschwerde bereits einige Jahre zurückliegt, konnte häufig keine genaue Angabe über den Zeitpunkt des Auftretens der Erstbeschwerde gemacht werden. Oftmals konnte nur der Monat oder die Jahreszeit angegeben werden. Bei diesen Angaben, einigten wir uns darauf jeweils den ersten des Monats einzutragen.

Nachfolgend wurden alle Untersuchungsergebnisse für jede Konsultation am jeweiligen Datum in die entsprechenden Module des MSDS eingegeben. Zu den Standard-Untersuchungen gehören der EDSS, Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS) und Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Auf diese wird unten näher eingegangen.

### **2.2.2 Standardisierte Untersuchungsmethoden**

Für die Untersuchungsergebnisse des EDSS stehen Eingabefelder im MSDS zur Verfügung. Diese Felder stehen für SDMT und HALEMS nicht zur Verfügung. Um die Daten trotzdem auswerten zu können, haben wir sie nach einem bestimmten Schema im Freitextfeld "Memo zur Untersuchung" eingegeben, so dass sie später in Acces extrahiert werden können.

#### Expanded Disability Status Score (EDSS)

Der Expanded Disability Status Score (EDSS, Kurtzke, 1983) ist eine Leistungsskala, die Auskunft über den Schweregrad der Behinderung bei Multiple Sklerose-Patienten gibt. Zur Durchführung des EDSS ist eine neurologische Untersuchung mit Beurteilung von Visus, Blickfolge, Hirnnerven, Sprech- und Schluckfunktion, Paresen, Koordination, Sensorium (Pallästhesie, Zahlenschreiben, Lagesinn), monopodalem

Hüpfen, Blasen- und Mastdarmfunktion, Stimmung/ organ. Wesensänderung sowie die Angabe der Gehstrecke erforderlich. In sieben funktionellen Systemen (Motorik/Pyramidenbahn, Zerebellum, Hirnstamm, Sensorium, Blase-/Mastdarm, Visus, geistige Funktion) wird der Schweregrad der Behinderung als Wert von 0 bis 6 bewertet, zusätzliche Informationen wie Gehstrecke und Verwendung von Hilfsmitteln werden ebenfalls berücksichtigt. Bis zu einem EDSS von 3,5 ist die Anzahl dieser Schweregrade (z.B. zweimal Grad 1, zweimal Grad 2 usw.) für den Score maßgeblich, ab einem EDSS von 4 bis 7,5 ist die Einschränkung der Gehstrecke (500m, 400m, usw.) sowie die Verwendung von Hilfsmitteln zum Gehen für den Score entscheidend. Ab 8,0 geht es vor allem um die Pflegebedürftigkeit.

*Problematik bei der Datenerhebung:*

EDSS Funktionssystem-Werte konnten im Programm MSDS nur eingegeben werden, wenn diese spezifisch auch im Testbogen eingetragen wurden. Das Eingabefeld im Programm ist so aufgebaut, dass Werte  $\geq 4$  auch ohne Nennung der einzelnen Funktionssysteme einfach über die Gehstrecke eingegeben werden können, die FS bleiben in diesem Fall auf Null. In vielen Fällen wurden die Subscores (von den Untersuchern) nicht mehr erhoben, wenn der EDSS bereits über die Gehstrecke definierbar war. EDSS-Werte unter 4 können nur über die FS-Felder eingegeben werden. Waren diese aber nicht gegeben sondern nur der Gesamt-EDSS, haben wir aus den Arztbriefen – hauptsächlich aus dem Feld „Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund – diese abgeleitet und nachgetragen.

Symbol Digit Modalities Test - SDMT (orale Fassung)

Der SDMT ist ein kurzer (2 min.) und schnell durchführbarer neuropsychologischer Test und zeichnet sich als stabiler Marker zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit, auch bei Patienten mit motorischen Beeinträchtigungen, aus [Sheridan et al., 2006]. Die Effektivität zur Filterung von MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung wird durch weitere Daten bestätigt. Zur Durchführung soll der Patient in einer ruhigen Umgebung untersucht werden. Für die Auswertung muss Alter und Schulbildung (> oder < 12 Jahre schulische Ausbildung) des Patienten bekannt sein. Nach dem in der obersten Zeile angegebenen Schlüssel soll der Patient mündlich zu jedem Symbol die korrespondierende Zahl laut angeben. Der Untersucher lässt den Patienten die ersten zehn Symbole zur Übung benennen,

ohne den Patienten zu unterbrechen, wird ab dem Doppelstrich (d.h. nach dem 10. Symbol) die Zeit gestoppt.

Gemessen wird, wie viele Symbole der Patient nach 90 Sekunden benannt hat, und wie viele davon mit der richtigen Zahl benannt werden. Die erhobenen Ergebnisse werden mit alters- und ausbildungsstandardisierten Tabellen verglichen, eine Abweichung von 1,5 Standardabweichung unterhalb der Alters- und Bildungsnorm ist als Indiz für ein kognitives Defizit, Abweichungen von 2 und mehr Standardabweichungen unterhalb der Alters- und Bildungsnorm sind als hochgradig Verdächtig für ein kognitives Defizit zu werten.

#### Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS 8.0)

Der HALEMS ist ein Fragebogen zur Lebensqualität mit 44 Fragen, der den Patienten in der Regel vor dem Arztgespräch ausgegeben wird. Es werden die wichtigsten Dimensionen im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei MS erfragt, um einen Überblick über die subjektiven Hauptbeschwerden und –probleme des Patienten zu erlangen [Gold et al., 2001]. Sowohl affektive Symptome als auch die Lebensqualität von MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung können mit einer hohen Solidität beurteilt werden [Gold et al., 2003]. Zwischen selbst eingeschätzter und objektiv bewerteter kognitiver Funktion besteht zwar eine geringe Korrelation, jedoch wird dieses eher auf ein schlecht angepasstes „Coping“ des Patienten zurückzuführen sein, als auf ungenauere Messungen, so dass die in der Stichprobe enthaltenen MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung die Reliabilität und Validität des HALEMS nicht beeinflussen [Gold, 2003].

Im HALEMS werden Veränderung des Gesundheitszustandes (Rückfälle und/oder Progression in Bezug auf den Zeitraum vor 1 Jahr/vor 4 Wochen), Hauptsymptome der MS (im Multiplechoice Verfahren können drei Symptome aus einer Liste der 12 häufigsten Symptomen bei MS ausgewählt werden), sensorische Symptome, Müdigkeit/Denken, Sehen, Gehstrecke, Mobilität der unteren Körperhälfte, Mobilität der oberen Körperhälfte, Blasen- und Stuhlgangkontrolle, soziale Funktion, Stimmung sowie eine generelle Selbsteinschätzung des eigenen Handicaps (letztes Item aus dem CAMBS) erfragt.

Auf der Grundlage des HALEMS wurden Informationen zu den sogenannten versteckten Symptomen [Kraft et al., 2008] Depression (DS: Fragen 41/42), Fatigue (FS: Fragen 6/7) und Kognition (KS: Fragen 10/11) bei MS-Patienten erlangt. Die

Validität bezüglich der Selektion von MS-Patienten mit einer Depression anhand der im HALEMS verwendeten Fragen wurde von Mohr et al. [2007] bestätigt. Die Einschlusskriterien für unsere Studie umfassten hierbei Patienten, die Score-Werte von  $\geq 4$  angegeben haben. Diese wurden jeweils über 5 Jahre beobachtet. Die genauen Fragen können dem Fragebogen im Anhang entnommen werden.

### **2.2.3 Eingabe der Diagnosen**

Zur Festlegung der Diagnose dient der letzte Arztbrief. Da MSDS immer nur die aktuelle Verlaufsform wiedergibt, können Übergänge von einer Verlaufsform in eine andere nicht nachvollzogen werden.

### **2.3 Auswertung der Daten**

Das relationale Datenbankmodell, auf dem MSDS beruht, legt die gewonnenen Daten in Tabellen der Applikation Microsoft Access® ab. Diese konnten dann in einem Zwischenschritt, bei dem Microsoft Excel-Tabellen aus den Access-Tabellen angelegt wurden, mittels SPSS Version 15 statistisch ausgewertet werden. Als signifikant wurden p-Werte  $< 0.05$  auf einem 95%-Niveau betrachtet. Microsoft Excel wurde zur anschaulichen Darstellung von Tabellen und Grafiken genutzt.

### **3. Ergebnisse**

Das Ausgangsmaterial dieser Fragestellung bilden Untersuchungen und Krankengeschichten von 1479 Patienten. Hierbei handelt es sich um sämtliche Patienten, die vom 01. Januar 2006 bis 31. Dezember 2008 unter der Verdachtsdiagnose bzw. gesicherten Diagnose einer MS behandelt wurden und für diese auch ein EDSS - Wert vorlagen. Jeder Patient wurde in der MS-Ambulanz und Tagesklinik einmal erfasst, auch wenn er in diesem Zeitraum mehrfach anwesend war.

#### **3.1 Prävalenz von benigner MS**

Um die Prävalenz von benigner MS in der Hamburger Kohorte darzustellen, wurden verschiedene Definitionskriterien angewandt. Als Messinstrument für die Beeinträchtigung im Verlauf wurde wie bereits erwähnt der EDSS eingesetzt. Als benigne wurde demnach eine Verlaufsform der MS bezeichnet, bei der die Gehfähigkeit nach 10, 15 und 20 Jahren nach Erkrankungsbeginn noch nicht oder nur gering eingeschränkt war (EDSS  $\leq 3,5$ ). Als Erkrankungsbeginn wurden einerseits der Zeitpunkt des Beschwerdebeginns (EB=Erstbeschwerde) und andererseits das Diagnosejahr (DJ) verwendet.

#### **Stichprobe: EDSS $\leq 3,5$ nach 10 Jahren**

Insgesamt liegt für 358 Patienten ein EDSS-Score nach 10 Jahren Erkrankung ab dem Datum der Erstbeschwerde vor. Von diesen haben insgesamt 196 (54,7%) Patienten einen EDSS  $\leq 3,5$ . Stellt man das Definitionskriterium strenger und betrachtet die Patienten, für die nach 10 Jahren Erkrankung (ab dem Jahr der Diagnosestellung) ein EDSS vorliegt, so sind das nur noch 261 Patienten, von denen 121 (46,4%) dem oben genannten Kriterium entsprechen. Um das Patientenkollektiv spezifischer beschreiben zu können, wurden die Patienten nochmals in eine Gruppe EDSS  $\leq 2$  und in eine Gruppe EDSS  $>2$  und  $\leq 3,5$  unterteilt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Aufteilung der Patienten in die jeweilige Gruppe.

<b>EDSS <math>\leq</math> 3,5 nach 10 Jahren</b>	<b>EDSS</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>ab Erstbeschwerde n=358</b>	<b><math>\leq</math> 2</b>	weiblich	69	19,3
		männlich	20	5,6
	<b>&gt;2 und <math>\leq</math> 3,5</b>	weiblich	77	21,5
		männlich	30	8,4
<b>ab Diagnosejahr n=261</b>	<b><math>\leq</math> 2</b>	weiblich	44	16,9
		männlich	12	4,6
	<b>&gt;2 und <math>\leq</math> 3,5</b>	weiblich	45	17,2
		männlich	20	7,7

Tabelle 1: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit einem EDSS  $\leq$ 3,5 nach 10 Jahren, aufgeteilt in die jeweilige Untergruppe. Die Prozentangaben beziehen sich hierbei auf die Gesamtzahl der Patienten (n=358 bzw. n=261)

Bezüglich der demographischen Daten unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 44,4 Jahre (Gruppe ab Erstbeschwerde bzw. 44,5 Jahre (Gruppe seit Diagnosejahr). Die mittlere Verlaufsdauer der Erkrankung seit Erstbeschwerde beträgt 14,9 Jahre bzw. 16,6 Jahre. Die Verlaufsdauer der Erkrankung seit Diagnosestellung beträgt 11,2 bzw. 14,3 Jahre. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergab sich in beiden Gruppen ein Verhältnis m:f=1:3.

Die Verteilung der Verlaufsformen ergibt sich aus der nachfolgenden Abbildung 1. Die SRMS ist am häufigsten vertreten, gefolgt von der SPMS.

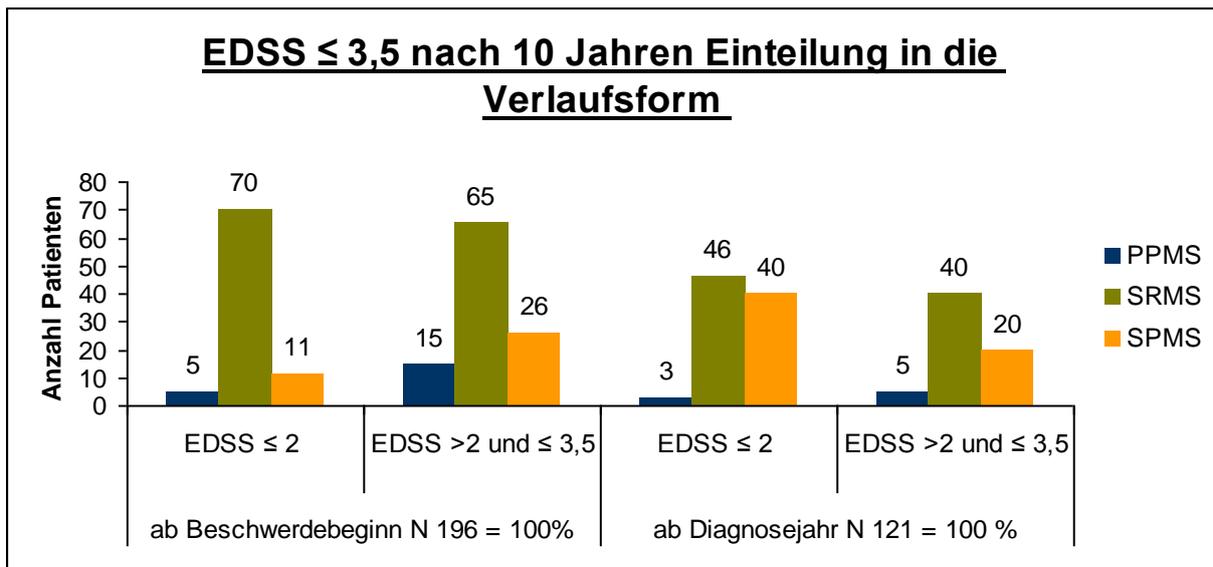


Abbildung 1: Einteilung der Gruppe EDSS ≤3,5 nach 10 Jahren in die jeweilige Verlaufsform

Der letzte mittlere SDMT für die Gruppe EDSS ≤3,5 nach 10 Jahren (ab Diagnosejahr) beträgt -0,27, wobei von n=112 Patienten SDMT-Werte vorliegen und von n=9 fehlen. Eine Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen SDMT-Werten wird in Abbildung 2 dargestellt.

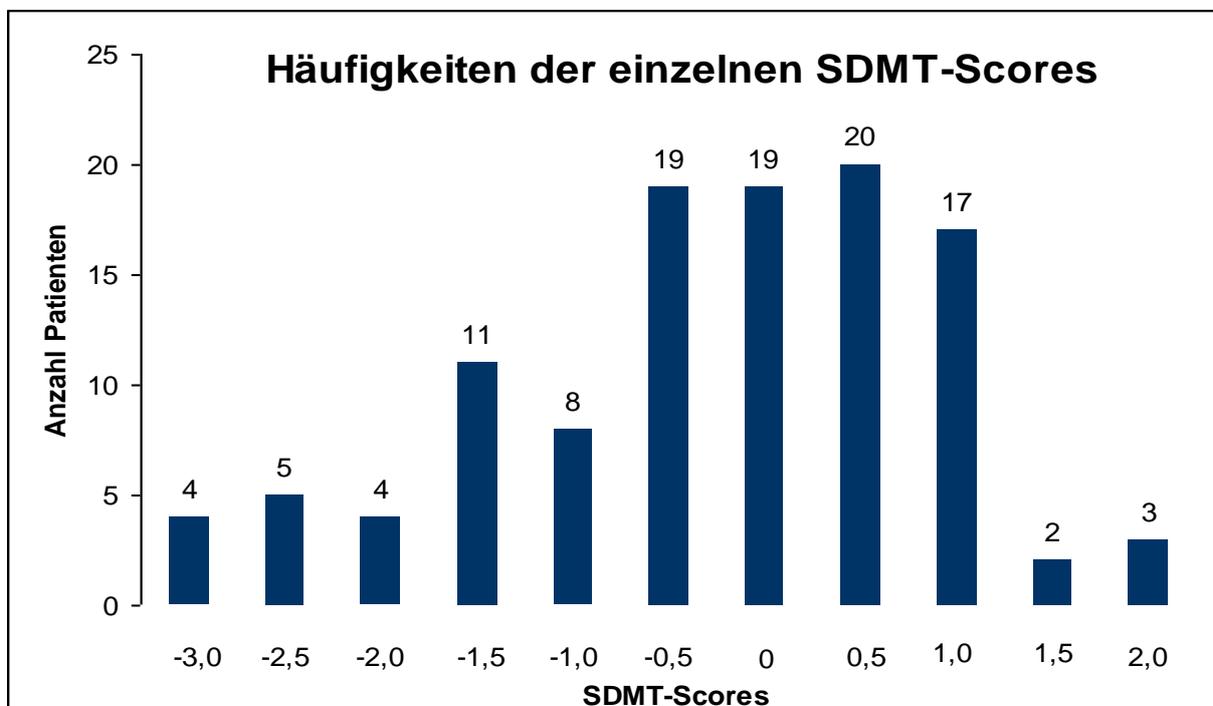


Abbildung 2: Häufigkeiten der einzelnen SDMT-Scores der Gruppe EDSS ≤3,5 nach 10 Jahren n=112

## Stichprobe: EDSS $\leq 3,5$ nach 15 Jahren

Insgesamt liegt für 257 Patienten ein EDSS-Score nach mind. 15 Jahren Erkrankung ab dem Datum der Erstbeschwerde vor. Von diesen haben insgesamt 99 (38,5%) Patienten einen EDSS  $\leq 3,5$ . Betrachtet man die Patienten der zweiten Gruppe dieser Stichprobe ab dem Jahr der Diagnosestellung, so sind das nur noch 160 Patienten, von denen 49 (30,7%) einen EDSS  $\leq 3,5$  aufweisen. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Aufteilung der Patienten in die jeweilige Gruppe.

EDSS $\leq 3,5$ nach 15 Jahren	EDSS	Geschlecht	n	%
ab Erstbeschwerde n=257	$\leq 2$	weiblich	40	15,6
		männlich	9	3,5
	$>2$ und $\leq 3,5$	weiblich	37	14,4
		männlich	13	5,1
ab Diagnosejahr n=160	$\leq 2$	weiblich	16	10,0
		männlich	3	1,9
	$>2$ und $\leq 3,5$	weiblich	22	13,8
		männlich	8	5,0

Tabelle 2: Übersicht der Anz. der Patienten mit einem EDSS  $\leq 3,5$  nach 15 Jahren, aufgeteilt in die jeweilige Untergruppe. Die Prozentangaben beziehen sich hierbei auf die Gesamtzahl der Patienten (n=257 bzw. n=160)

Bezüglich der demographischen Daten unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 47,2 Jahre (Gruppe ab Erstbeschwerde) bzw. 49,9 Jahre (Gruppe seit Diagnosejahr). Die mittlere Verlaufsdauer der Erkrankung seit Erstbeschwerde beträgt 19,2 Jahre bzw. 22,1 Jahre. Die Verlaufsdauer der Erkrankung seit Diagnosestellung beträgt 14,1 bzw. 19,6 Jahre. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergab sich auch hier in beiden Gruppen etwa ein Verhältnis m:f=1:3.

Die Verteilung der Verlaufsformen ergibt sich aus der nachfolgenden Abbildung 3. Die SRMS ist am häufigsten vertreten, gefolgt von der SPMS.

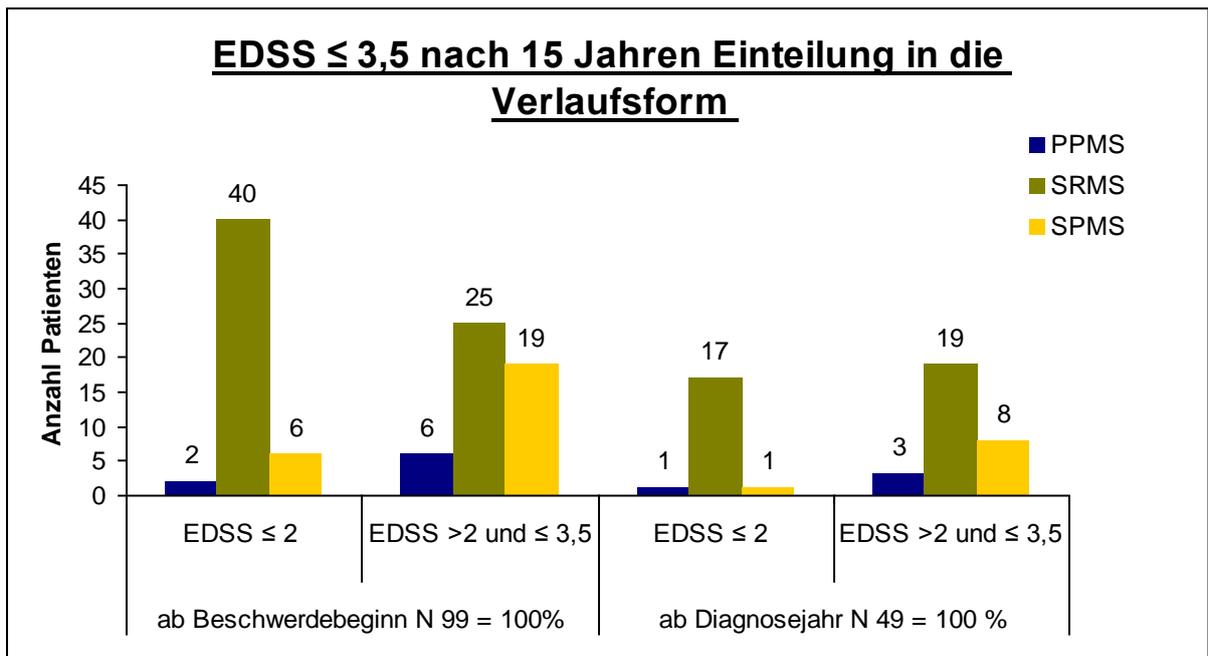


Abbildung 3: Einteilung der Gruppe EDSS ≤ 3,5 nach 15 Jahren in die jeweilige Verlaufsform

Der letzte mittlere SDMT für die Gruppe EDSS ≤ 3,5 nach 15 Jahren (ab Diagnosejahr) beträgt -0,36, wobei von n=45 Patienten SDMT-Werte vorliegen und von n=4 fehlen. Eine Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen SDMT-Werten wird in Abbildung 4 dargestellt.

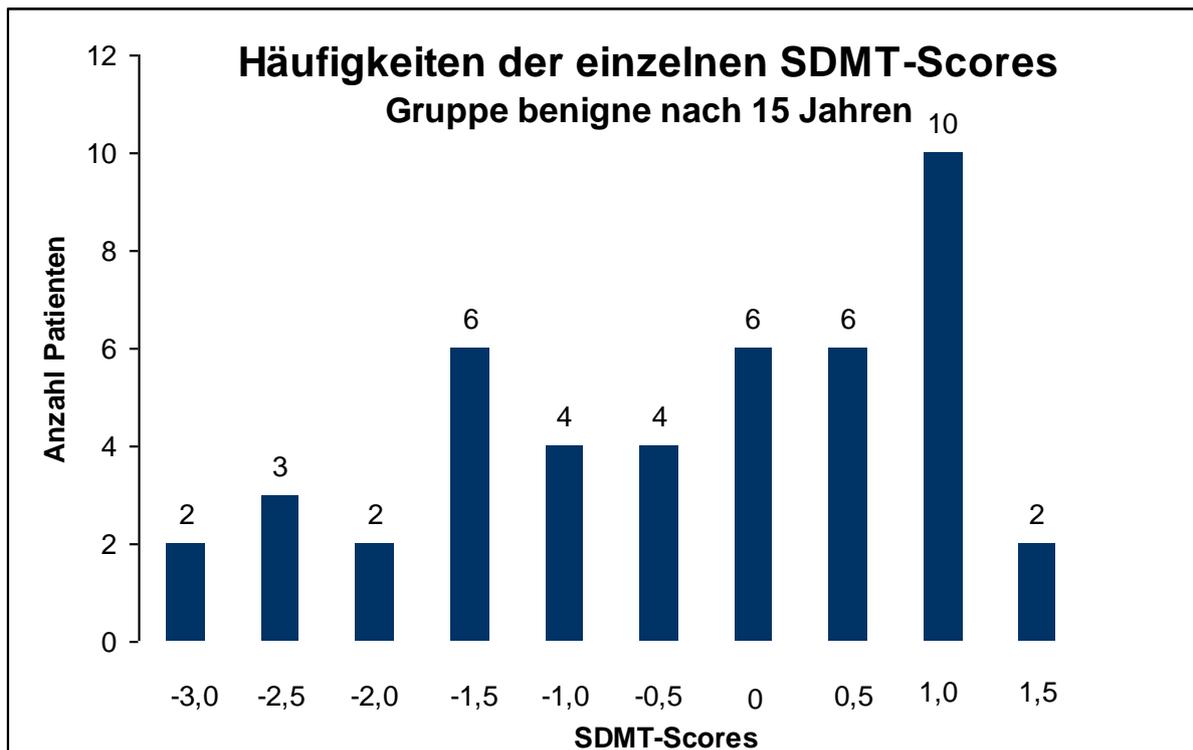


Abbildung 4: Häufigkeiten der einzelnen SDMT-Scores der Gruppe EDSS  $\leq 3,5$  nach 15 Jahren n=45

#### Stichprobe: EDSS $\leq 3,5$ nach 20 Jahren

Insgesamt liegt für 152 Patienten ein EDSS-Score nach mind. 20 Jahren Erkrankung (ab dem Datum der Erstbeschwerde) vor. Von diesen haben insgesamt 54 (35,5%) Patienten einen EDSS  $\leq 3,5$ . Betrachtet man die Patienten der zweiten Gruppe dieser Stichprobe (ab dem Jahr der Diagnosestellung), so sind das nur noch 65 Patienten, von denen 21 (32,3%) einen EDSS  $\leq 3,5$  aufweisen. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Aufteilung der Patienten in die jeweilige Gruppe.

EDSS ≤ 3,5 nach 20 Jahren	EDSS	Geschlecht	n	%
ab Erstbeschwerde n=152	≤ 2	weiblich	9	5,9
		männlich	3	2,0
	>2 und ≤ 3,5	weiblich	33	21,7
		männlich	9	5,9
ab Diagnosejahr n=65	≤ 2	weiblich	4	6,2
		männlich	0	0
	>2 und ≤ 3,5	weiblich	14	21,5
		männlich	3	4,6

Tabelle 3: Übersicht der Anz. der Patienten mit einem EDSS ≤3,5 nach 20 Jahren aufgeteilt in die jeweilige Untergruppe. Die Prozentangaben beziehen sich hierbei auf die Gesamtzahl der Patienten (n=152 bzw. n=65)

Bezüglich der demographischen Daten unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 51,4 Jahre (Gruppe ab Erstbeschwerde bzw. 50,0 Jahre (Gruppe seit Diagnosejahr). Die mittlere Verlaufsdauer der Erkrankung seit Erstbeschwerde beträgt 24,1 Jahre bzw. 26,5 Jahre. Die Verlaufsdauer der Erkrankung seit Diagnosestellung beträgt 16,4 bzw. 23,9 Jahre. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung kann in der ersten Gruppe (ab Erstbeschwerde) noch immer von einem Verhältnis m:f=1:3 gesprochen werden, in der zweiten Gruppe hingegen reichen die Daten für eine Aussage diesbezüglich nicht mehr aus.

Die Verteilung der Verlaufsformen ergibt sich aus der nachfolgenden Abbildung 4. Die SRMS ist am häufigsten vertreten, gefolgt von der SPMS.

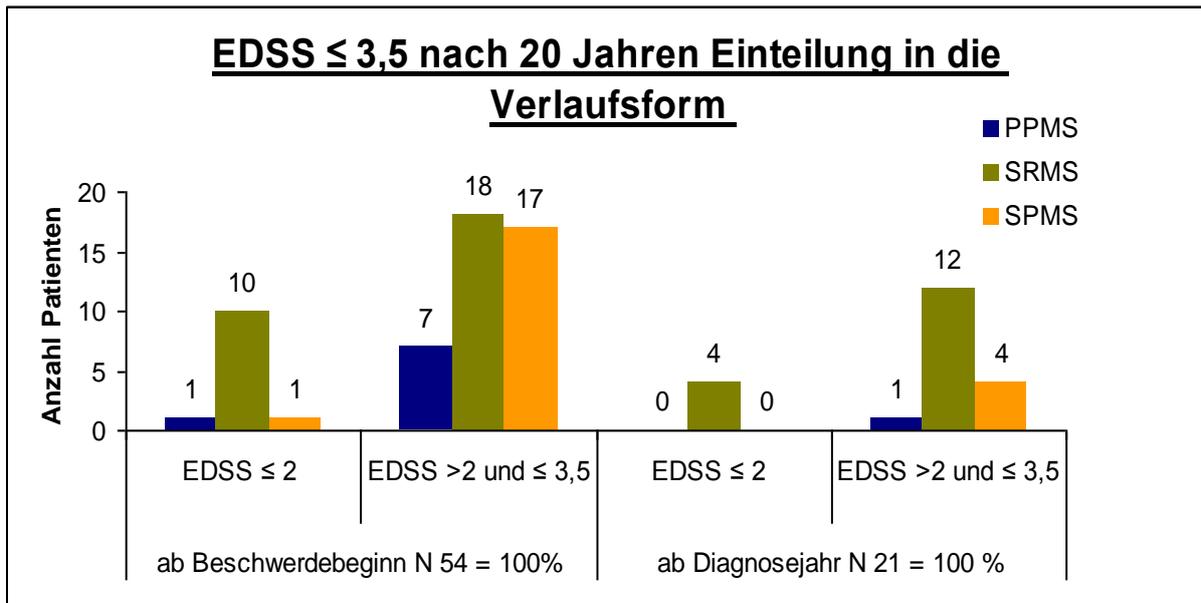


Abbildung 5: Einteilung der Gruppe EDSS ≤ 3,5 nach 20 Jahren in die jeweilige Verlaufsform

Der letzte mittlere SDMT für die Gruppe EDSS ≤ 3,5 nach 20 Jahren (ab Diagnosejahr) beträgt -0,51, wobei von n=20 Patienten SDMT-Werte vorliegen und von n=1 fehlen. Eine Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen SDMT-Werten wird in Abbildung 6 dargestellt.

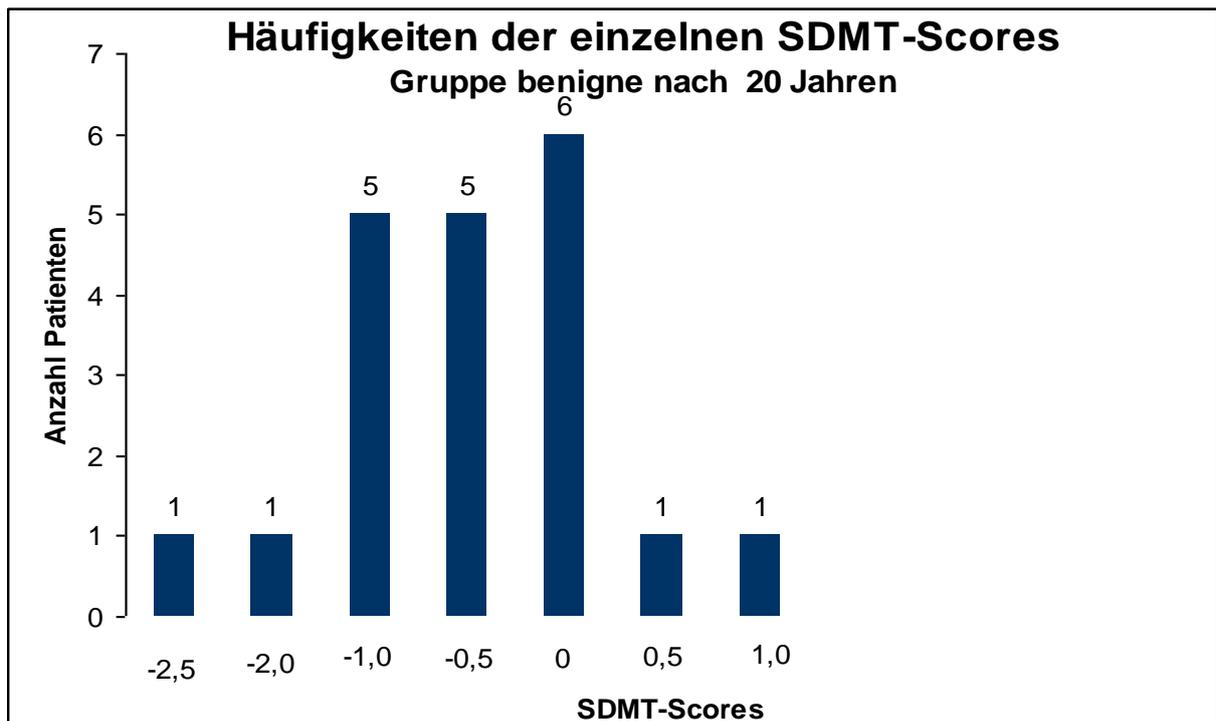


Abbildung 6: Häufigkeiten der einzelnen SDMT-Scores der Gruppe EDSS  $\leq 3,5$  nach 20 Jahren n=20

### 3.2 Prävalenz von maligner MS

Um die Prävalenz von maligner MS in Hamburg darzustellen, wurden ebenfalls anhand des EDSS verschiedene Definitionskriterien angewandt. Als maligne wurde eine Verlaufsform der MS bezeichnet, bei der die Gehfähigkeit bereits nach 2 oder 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn eingeschränkt war (EDSS  $\geq 4,0$ ). Als Erkrankungsbeginn wurden einerseits der Zeitpunkt des Beschwerdebeginns und andererseits das Diagnosejahr verwertet.

#### Stichprobe: EDSS $\geq 4,0$ nach 2 Jahren

Insgesamt liegen für 368 Patienten ein EDSS-Score nach 2 Jahren Erkrankung (ab dem Datum der Erstbeschwerde) vor. Von diesen haben insgesamt 77 (20,9%) Patienten einen EDSS  $\geq 4,0$ . Betrachtet man die Patienten, für die nach 2 Jahren Erkrankung (ab dem Jahr der Diagnosestellung) ein EDSS vorliegt, so sind das 447 Patienten, von denen 140 (31,3%) dem oben genannten Kriterium entsprechen. Um das Patientenkollektiv spezifischer beschreiben zu können, wurden die Patienten nochmals in eine Gruppe EDSS  $\geq 4$  und  $< 6$  und in eine Gruppe EDSS  $\geq 6$  unterteilt.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Aufteilung der Patienten in die jeweilige Gruppe.

EDSS $\geq 4$ nach 2 Jahren	EDSS	Geschlecht	n	%
ab Erstbeschwerde n=368	$\geq 4 < 6$	weiblich	33	9,0
		männlich	23	6,2
	$\geq 6$	weiblich	11	3,0
		männlich	10	2,7
ab Diagnosejahr n=447	$\geq 4 < 6$	weiblich	63	14,1
		männlich	36	8,1
	$\geq 6$	weiblich	23	5,1
		männlich	18	4,0

Tabelle 4: Übersicht der Anz. der Patienten mit einem EDSS  $\geq 4,0$  nach 2 Jahren aufgeteilt in die jeweilige Untergruppe. Die Prozentangaben beziehen sich hierbei auf die Gesamtzahl der Patienten (n=368 bzw. n=447)

Bezüglich der demographischen Daten unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 47,9 Jahre (Gruppe ab Erstbeschwerde bzw. 50,6 Jahre (Gruppe seit Diagnosejahr). Die mittlere Verlaufsdauer der Erkrankung seit Erstbeschwerde beträgt 7,1 Jahre bzw. 12,9 Jahre. Die Verlaufsdauer der Erkrankung seit Diagnosestellung beträgt 5,9 bzw. 6,4 Jahre. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergab sich in beiden Gruppen etwa ein Verhältnis m:f=1:1,5.

Die Verteilung der Verlaufsformen ergibt sich aus der nachfolgenden Abbildung 7. Es kommen deutlich häufiger die chronischen Verlaufsformen vor.

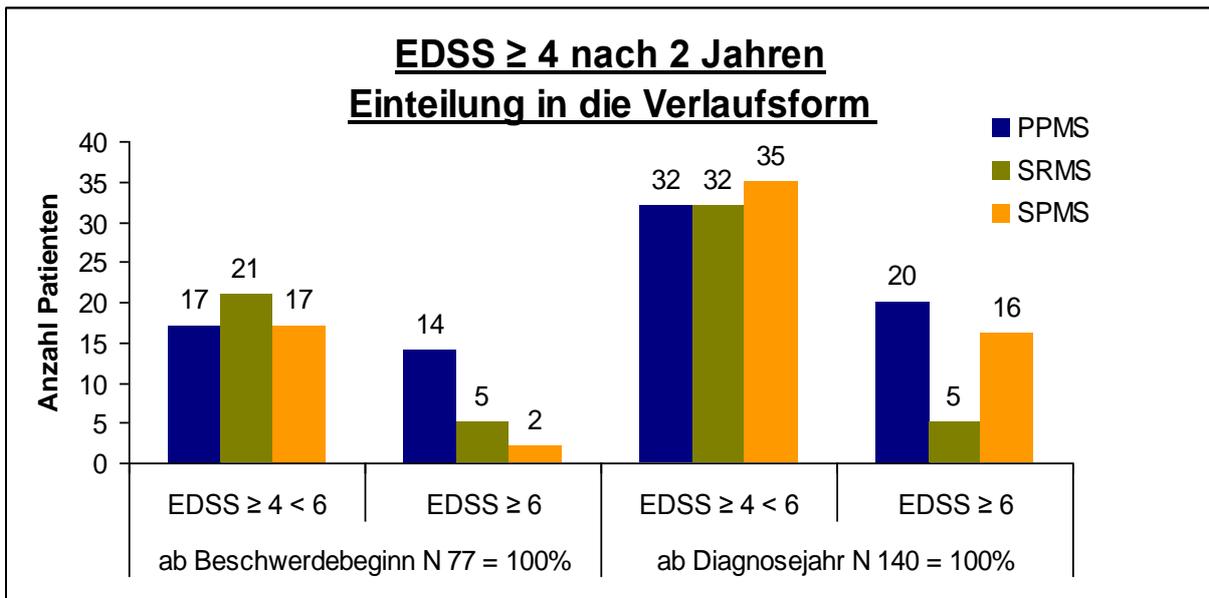


Abbildung 7: Verlaufsformen der Gruppe EDSS  $\geq 4,0$  nach 2 Jahren

Für die Betrachtung des Krankheitsverlaufes der Gruppe EDSS  $\geq 4,0$  nach 2 Jahren wurde der EDSS der Patienten im Abstand von 2, 5 und 10 Jahren ausgewertet. Abbildung 8 stellt die Veränderung des EDSS in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer in dieser Kohorte dar.

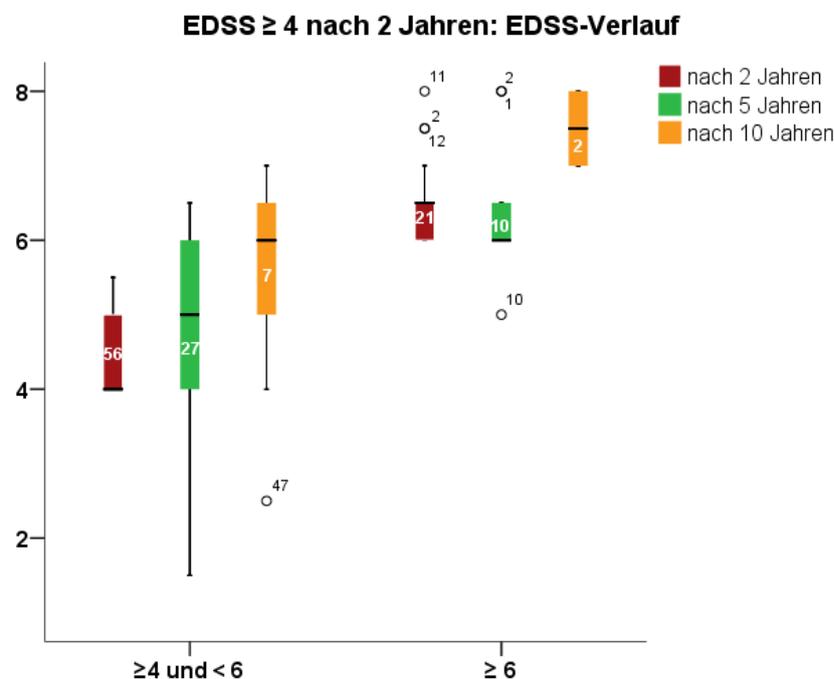


Abbildung 8: Veränderung des EDSS der Gruppe EDSS  $\geq 4,0$  nach 2 Jahren. Die Anzahl der Patienten sind in den einzelnen Boxen aufgeführt.

## Stichprobe: EDSS $\geq 4,0$ nach 5 Jahren

Insgesamt liegt für 461 Patienten ein EDSS-Score nach 5 Jahren Erkrankung (ab dem Datum der Erstbeschwerde) vor. Von diesen haben insgesamt 154 (33,4%) Patienten einen EDSS  $\geq 4,0$ . Betrachtet man die Patienten der zweiten Gruppe dieser Stichprobe (ab dem Jahr der Diagnosestellung), sind es 425 Patienten, die einen EDSS haben. Von diesen weisen  $n=172$  (40,5%) einen EDSS  $\geq 4,0$  auf. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Aufteilung der Patienten in die jeweilige Gruppe.

EDSS $\geq 4$ nach 5 Jahren	EDSS	Geschlecht	n	%
ab Erstbeschwerde n=461	$\geq 4 < 6$	weiblich	56	12,1
		männlich	33	7,2
	$\geq 6$	weiblich	41	8,9
		männlich	24	5,2
ab Diagnosejahr n=425	$\geq 4 < 6$	weiblich	61	14,4
		männlich	24	5,6
	$\geq 6$	weiblich	56	13,2
		männlich	31	7,3

Tabelle 5: Übersicht der Anz. der Patienten mit einem EDSS  $\geq 4,0$  nach 5 Jahren aufgeteilt in die jeweilige Untergruppe. Die Prozentangaben beziehen sich hierbei auf die Gesamtzahl der Patienten ( $n=461$  bzw.  $n=425$ )

Bezüglich der demographischen Daten unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 57 Jahre (Gruppe ab Erstbeschwerde bzw. 55 Jahre (Gruppe seit Diagnosejahr). Die mittlere Verlaufsdauer der Erkrankung seit Erstbeschwerde beträgt 10,3 Jahre bzw. 15,4 Jahre. Die Verlaufsdauer der Erkrankung seit Diagnosestellung beträgt 8,4 bzw. 9,9 Jahre. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergab sich in beiden Gruppen etwa ein Verhältnis  $m:f=1:2$ .

Die Verteilung der Verlaufsformen ergibt sich aus der nachfolgenden Abbildung 9. In jeder Gruppe überwiegt die SPMS.

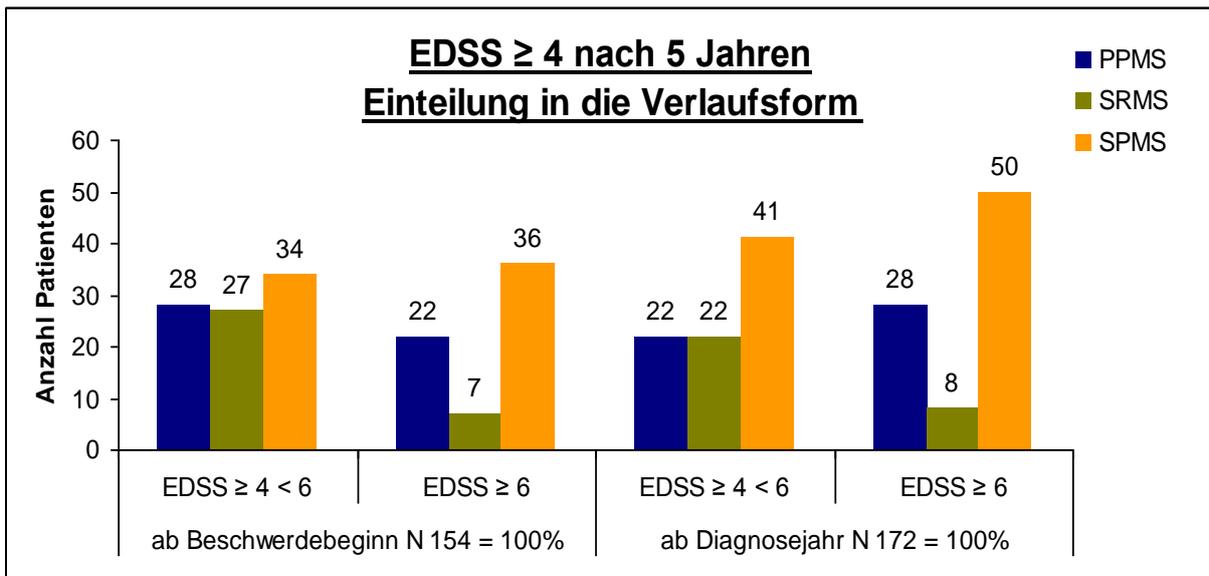


Abbildung 9: Verlaufsformen der Gruppe EDSS  $\geq 4,0$  nach 5 Jahren

Für die Betrachtung des Krankheitsverlaufes der Gruppe EDSS  $\geq 4,0$  nach 5 Jahren wurde der EDSS der Patienten im Abstand von 5, 10 und 15 Jahren ausgewertet. Abbildung 10 stellt die Veränderung des EDSS in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer in dieser Kohorte dar.

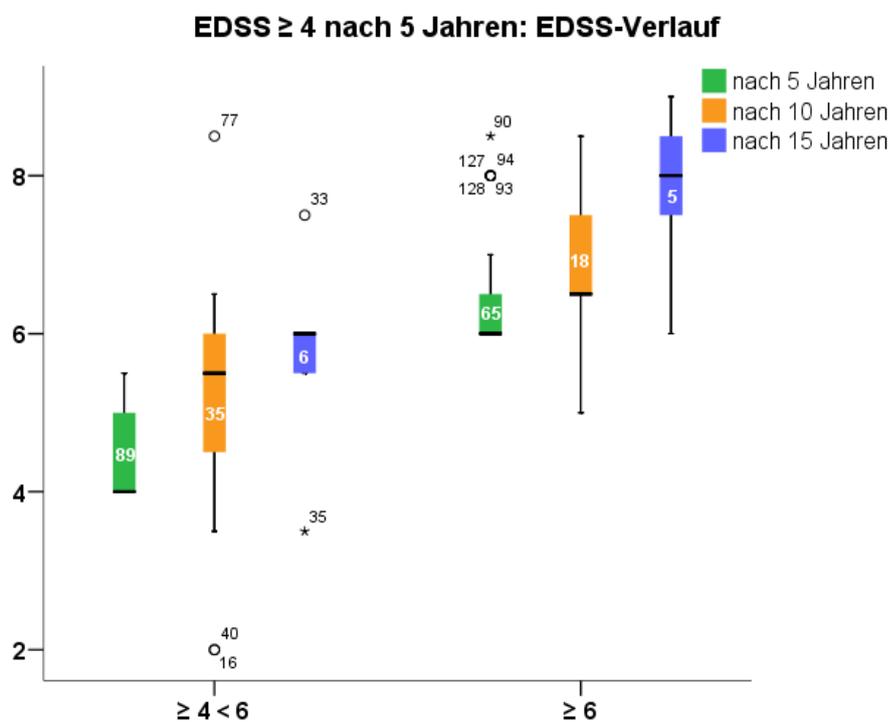


Abbildung 10: Veränderung des EDSS der Gruppe EDSS  $\geq 4,0$  nach 5 Jahren

### 3.3 Therapien benigner und maligner Verlaufsformen

Im Rahmen der Rehabilitation der Multiplen Sklerose kommen abhängig von der Verlaufsform indikationsspezifische Medikamente zum Einsatz. Im Folgenden werden die Therapieformen der benignen und malignen Patienten mit den Kriterien:

- Benigne: EDSS  $\leq$ 3,5 nach 10 Jahren (n=196)
- Maligne: EDSS  $\geq$ 4 nach 5 Jahren (n=154)

dargestellt. Diese Kriterien wurden gewählt, um eine aussagekräftige Anzahl an Patienten zu erhalten. Hat ein einzelner Patient mehrere Therapien bekommen, so wurde jede Therapie mitgezählt. Dies führt dazu, dass verschiedene Patienten mehrfach erscheinen.

In der Abbildung 11 ist dargestellt, mit welchem Präparat oder Präparaten die Patienten mit einer benignen Verlaufsform therapiert wurden. Am Häufigsten sind die Patienten dieser Gruppe mit Interferonen (n=103) therapiert worden, als zweithäufigstes Medikament ist Glatirameracetat (n=58) eingesetzt worden. In der Abbildung 12 ist dargestellt, mit welchem Präparat oder Präparaten die Patienten mit malignem Verlauf therapiert wurden. Auch bei den malignen Patienten ist am häufigsten eine Therapie mit Interferonen (n=116) erfolgt, als zweithäufigstes jedoch eine Therapie mit Mitoxantron (n=65). 33 Patienten erhielten eine Therapie mit Azathioprin.

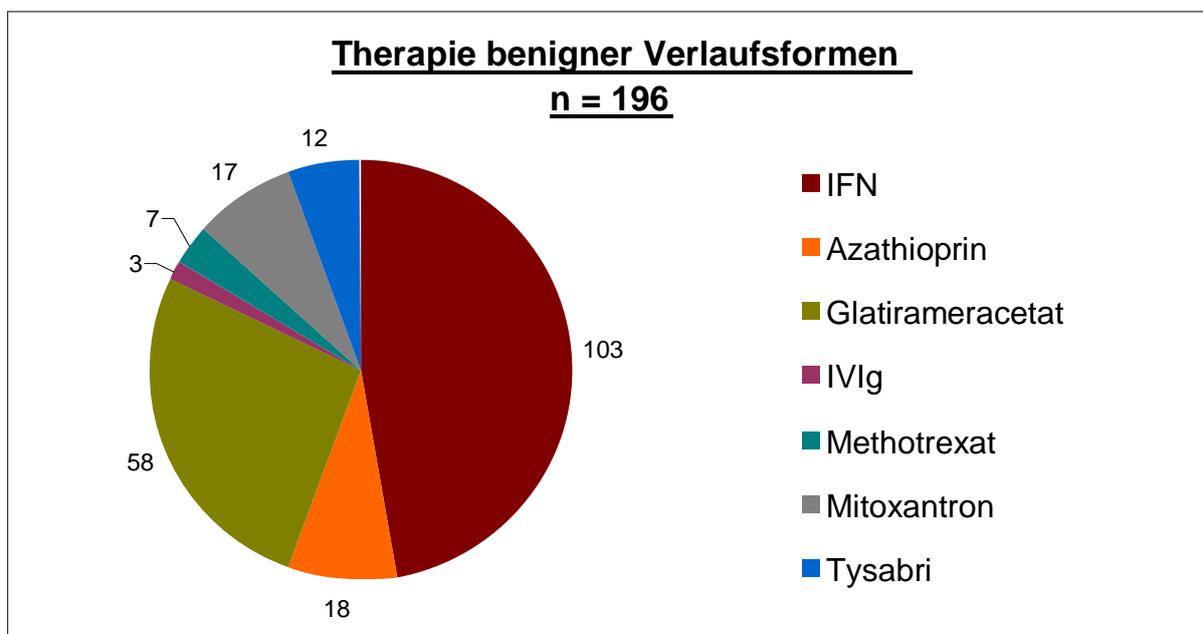


Abbildung 11: Darstellung der Therapie der Patienten mit benigner MS (n=196)

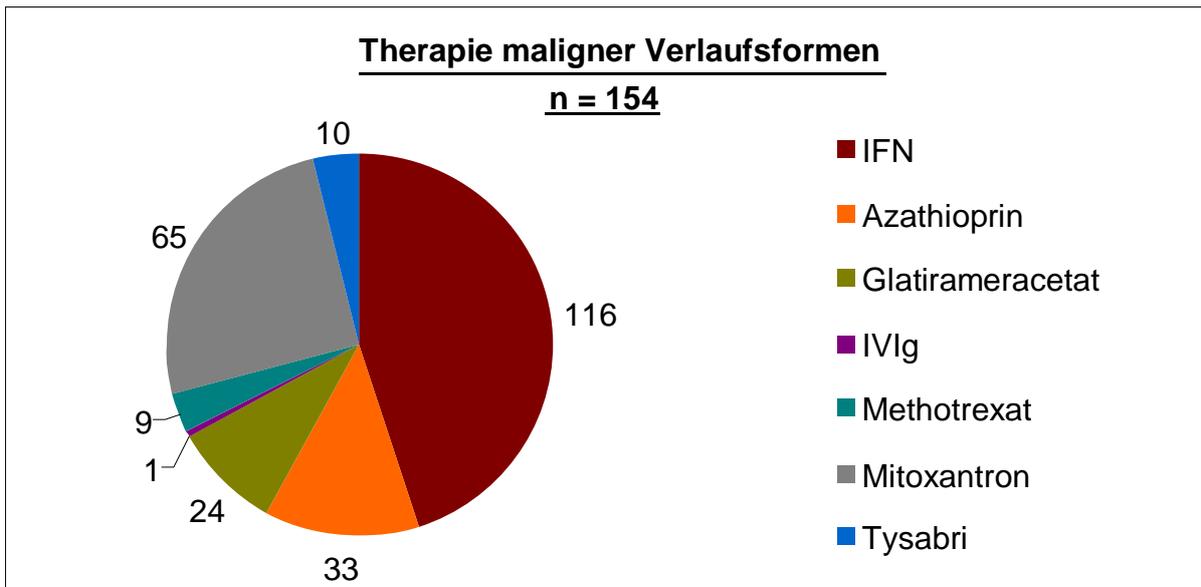


Abbildung 12: Darstellung der Therapie der Patienten mit maligner MS (n=154)

Eine detaillierte Auflistung über die erfolgten Therapien innerhalb der einzelnen Verlaufsformen befindet sich in Tabelle 9 im Anhang. Besonders interessant erschien uns hier die Therapie für die Patienten mit einer PPMS, auf diese im Folgenden näher eingegangen wird. Von den insgesamt 196 Patienten, die zur Gruppe der Patienten mit einer benignen Verlaufsform gehören, haben insgesamt 20 Patienten eine PPMS. Die Therapie dieser 20 Patienten wird in Abbildung 13 dargestellt. Als Häufigste Therapie bekamen diese Patienten Methothrexat (n=6). Von den insgesamt 154 Patienten mit einer malignen Verlaufsform haben wie bereits oben beschrieben insgesamt 50 Patienten eine PPMS. Bei diesen Patienten ist am häufigsten eine Therapie mit Interferonen (n=16) und mit Mitoxantron (n=16) erfolgt. 11 Patienten bekamen Azathioprin (Abbildung 14).

### Therapien benigner Verlaufsformen: PPMS

n=20

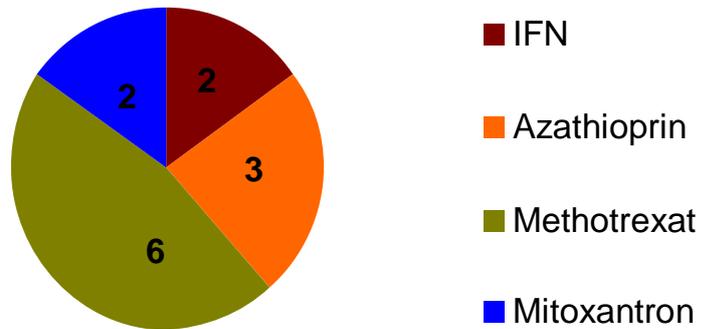


Abbildung 13: Darstellung der Anzahl der erfolgten Therapien von Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf und einer PPMS.

### Therapie maligner Verlaufsformen: PPMS

n=50

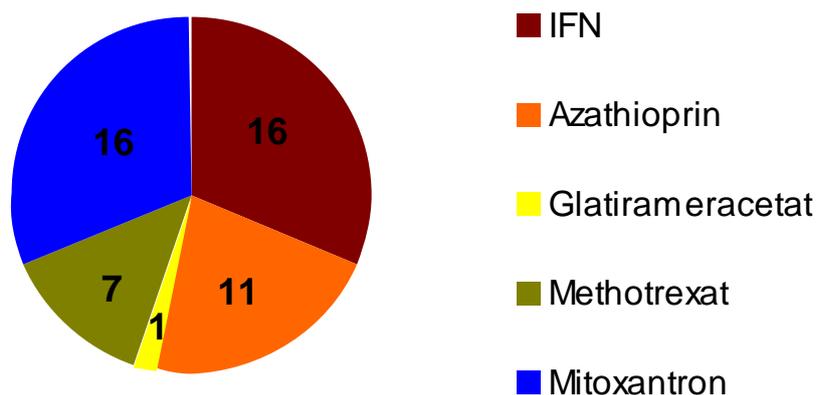


Abbildung 14: Darstellung der Anzahl der erfolgten Therapien von Patienten mit einem malignen Krankheitsverlauf und einer PPMS

### **3.3.1 Auswirkungen der Therapie auf den Krankheitsverlauf**

Um eine Aussage über den Krankheitsverlauf treffen zu können, wurde der EDSS der Patienten mit einer benignen bzw. malignen MS und einer Therapie im Abstand von 2, 5 und 10 Jahren ausgewertet. Dabei wurden die Medikamente gewählt, die am häufigsten bei den Patienten verwendet wurden. Es können anhand dieses Ergebnisses jedoch Aussagen mit sehr großen Einschränkungen getroffen werden, da die Stichproben verschieden sind und die Therapie irgendwann im Laufe der Erkrankung stattfand ohne Erfassung der Therapiedauer. Die nachfolgende Aussage beinhaltet deshalb den Krankheitsverlauf unter Therapie und nicht nach Therapie. Die Jahresangaben beziehen sich hierbei auf die Erkrankungsdauer seit Erstbeschwerde.

Abbildung 15 stellt den Krankheitsverlauf der Patienten mit einer benignen Verlaufsform unter Therapie graphisch dar. Unter den benignen Patienten, die eine Interferontherapie bekommen haben, lässt sich eine minimale Steigerung des EDSS-Scores feststellen. Diese beträgt etwa 0,5 Punkte, von 2,5 nach 2 Jahren auf 3,0 nach 10 Jahren. Unter den Patienten, die eine Therapie mit Glatirameracetat bekommen haben, ist die Veränderung des EDSS minimal, während bei der Gruppe mit einer Azathioprintherapie der EDSS im Laufe der Erkrankung um einen Punkt im EDSS steigt, von 3,0 auf 4,0. Die Gruppe der Mitox-Patienten ließ sich hierbei nur bis ins fünfte Jahre verfolgen, wobei nach 5 Jahren nur noch von 4 Patienten ein EDSS vorlag und deshalb nicht aussagekräftig ist.

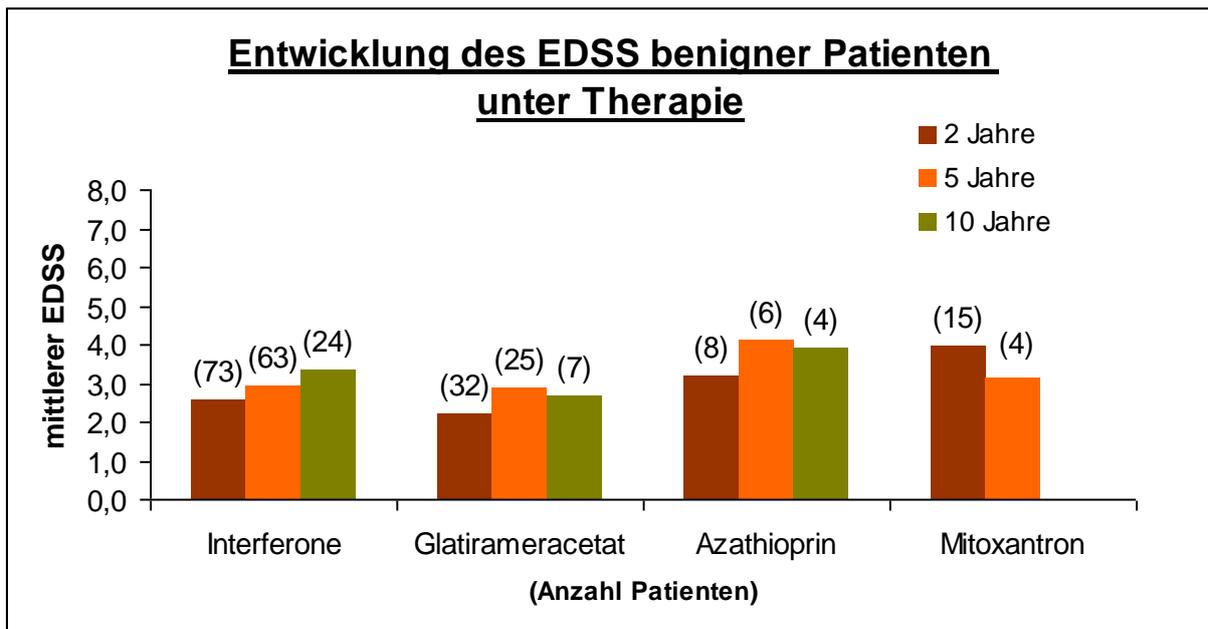


Abbildung 15: Beeinträchtigungsentwicklung des EDSS von Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf innerhalb verschiedener Medikamentengruppen. Die Angabe der Jahre bezieht sich auf die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom.

Verfolgt man den Krankheitsverlauf von Patienten mit einem malignen Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von 2, 5 und 10 Jahren so fällt auf, dass der EDSS-Score bei Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankung eine Therapie mit Interferonen bekommen haben, von 5 nach 2 Jahren auf 6,5 nach 10 Jahren steigt. Bei den Patienten mit einem malignen Krankheitsverlauf und mit einer Glatirameracetat-therapie wird keine wesentliche Änderung des EDSS-Scores festgestellt, wobei nach 10 Jahren nur noch für 3 Patienten ein EDSS vorlag. Bei den Patienten mit einer Azathioprin und einer Mitoxantron-Therapie reicht die Datenlage bis zum fünften Jahr des Krankheitsverlaufs. Allerdings finden sich auch hier keine wesentliche Änderung des EDSS-Scores (Abbildung 16).

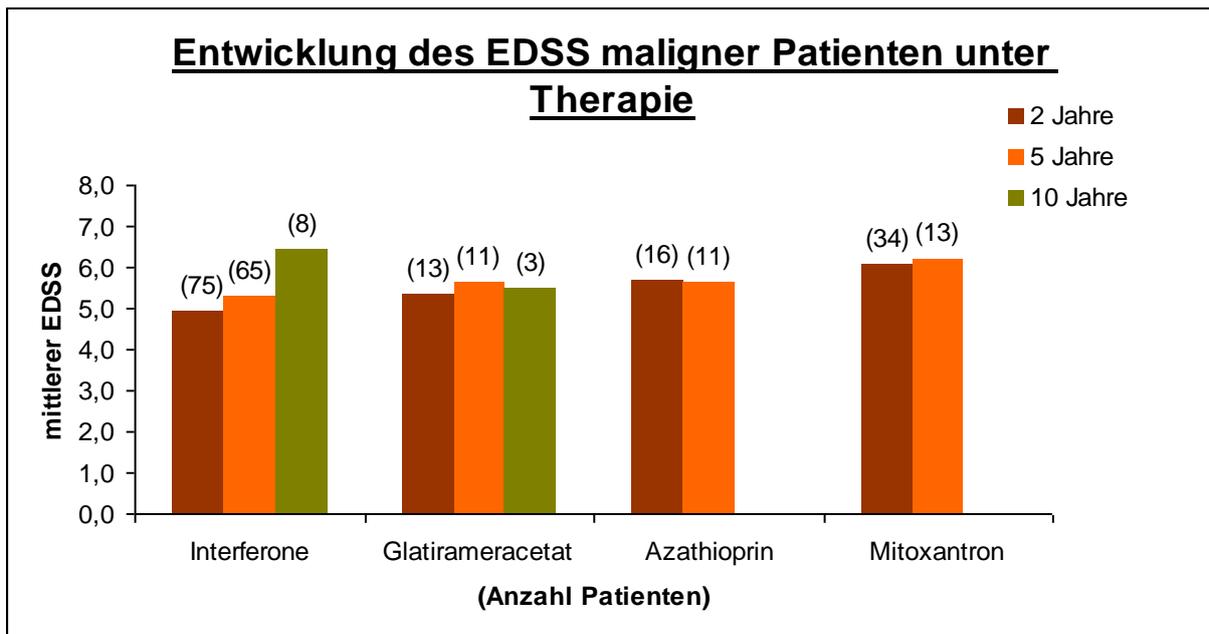


Abbildung 16: Beeinträchtigungsentwicklung des EDSS von Patienten mit einem malignen Krankheitsverlauf innerhalb verschiedener Medikamentengruppen. Die Angabe der Jahre bezieht sich auf die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom.

### 3.4 Untersuchung von Patienten mit führender Visusminderung

Für diese Fragestellung sind Patienten berücksichtigt worden, die wenigstens einmal im Verlauf Ihrer Erkrankung einen Visusscore von  $\geq 5$  im EDSS hatten, da mit diesem Scorewert auf eine führende Visusminderung geschlossen werden kann. Von den 1479 Patienten der Kohorte hatten insgesamt 27 (1,8%) im Laufe Ihrer Erkrankung mindestens einmal einen Visusscore von 5 in den Funktionssystemen des EDSS. Eine Übersicht der Häufigkeiten der einzelnen Visusscores wird in Tabelle 6 dargestellt.

Häufigkeiten Visusscore	Visusscore					
	0	1	2	3	4	5
<b>weiblich</b>	616	250	103	31	23	21
<b>männlich</b>	255	103	42	20	9	6
<b>Gesamt</b>	871	353	145	51	32	27
<b>kumulierte Prozente</b>	82,76%		13,25%			1,80%

Tabelle 6: Darstellung der Häufigkeit der einzelnen Visusscores im gesamten Patientenkollektiv

Über 80% der Patienten weisen minimale Einschränkungen im Visuscore auf. Lediglich 1,8% (n=27) haben einen Scorewert von 5. Von diesen 27 Patienten waren 21 weiblich und 6 Patienten männlichen Geschlechts. Betrachtet man die Verlaufsformen so liegt ein Schwerpunkt auf der SPMS mit n=17 Patienten. Vergleicht man die demographischen Daten der Patienten mit einem EDSS  $\geq 5$  im visuellen Funktionssystem (n=27) und der Gesamtkohorte (n=1452), so fallen signifikante Unterschiede bezüglich Krankheitsdauer ab Erstbeschwerde ( $p < 0,001$ ), Krankheitsdauer ab Jahr der Diagnosestellung ( $p < 0,001$ ), Alter ( $p = 0,011$ ) und dem letzten erhobenen EDSS ( $p < 0,001$ ) auf. Abbildung 17 stellt die Unterschiede graphisch dar.

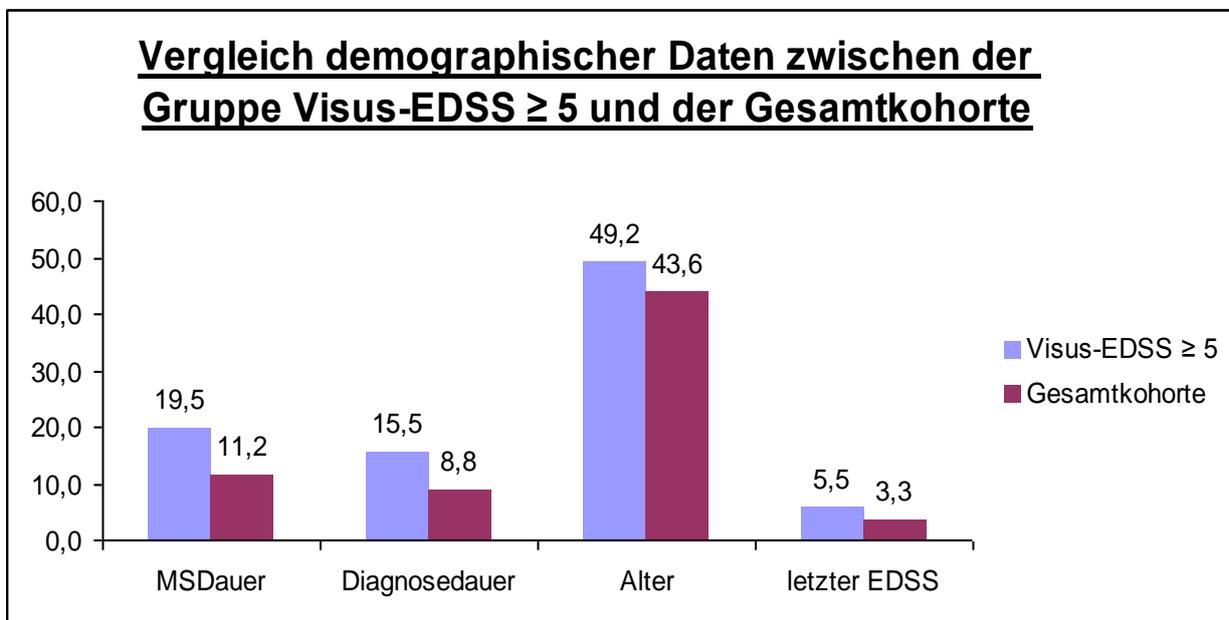


Abbildung 17: Vergleich demogr. Daten von Visus-EDSS  $\geq 5$  und Gesamtkohorte

Für die Betrachtung des Krankheitsverlaufes der Patienten mit einem EDSS  $\geq 5$  im visuellen Funktionssystem wurde der EDSS bis 20 Jahre nach Krankheitsbeginn (ab Datum der Erstbeschwerde) verfolgt und diese im Scoreverlauf in Abbildung 18 graphisch dargestellt. Der höchste Wert im EDSS wird nach 10 Jahren Erkrankung gezeigt mit einem Medianwert von 5,7. Die durchschnittliche Dauer, bis ein Visuscore von  $\geq 5$  auftritt, beträgt im Mittel 15,4 Jahre.

### Entwicklung des EDSS bei Patienten mit einem Visus-EDSS $\geq 5$

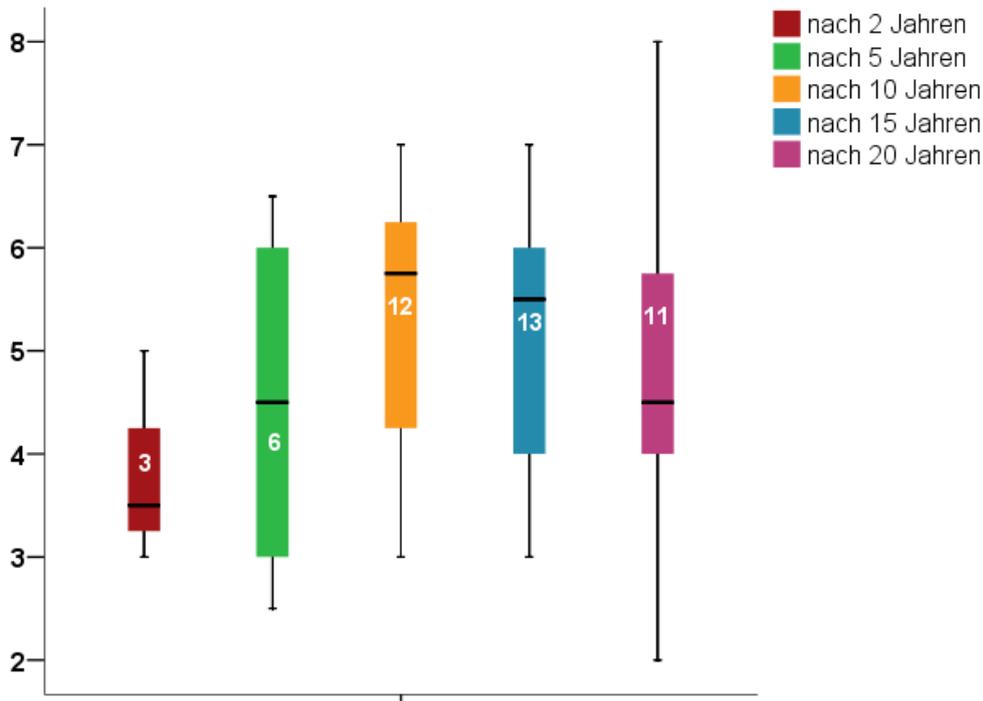


Abbildung 18: Veränderung des EDSS der Gruppe mit Beeinträchtigung im Visuellen Funktionssystem. Die Anzahl der Patienten sind in den einzelnen Boxen aufgeführt

### **3.5 Untersuchung von Patienten mit führenden neuropsychologischen Defiziten**

Bei dieser Fragestellung haben wir uns anhand des SDMT, der als Screeningverfahren für neuropsychologische Defizite herangezogen wird, diejenigen Patienten herausgefiltert, die im SDMT-Screening-Test Werte erreicht haben, die als Beleg für eine kognitive Beeinträchtigung angesehen werden konnten (Standardabweichung  $\leq -3,0$ ). Für den ermittelten Zeitraum wurde insgesamt von 1210 Patienten wenigstens einmal ein SDMT erhoben. Von diesen Patienten hatten insgesamt 127 (10,5%) Patienten wenigstens einmal im Laufe Ihrer Krankheit einen SDMT von  $\leq -3,0$ . Um eine mögliche Subgruppe von Patienten mit führenden kognitiven Defiziten zu selektieren, wurden Patienten betrachtet, die innerhalb von 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn ein eindeutig pathologisches Ergebnis im SDMT-Screening-Test (Standardabweichung  $\leq -3,0$ ) gezeigt haben.

Insgesamt liegt von 376 Patienten nach 5 Jahren Krankheitsverlauf ein SDMT-Scorewert vor. Von diesen 376 Patienten hatten 25 (6,6%) eine Standardabweichung von -3,0 oder kleiner im SDMT. Betrachtet man die Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 in der jeweiligen Verlaufsform, zeigen 11 Patienten eine SPMS, 7 Patienten eine SRMS und 7 eine PPMS. Vergleicht man die demographischen Daten der KD-Gruppe und der restlichen MS-Gruppe (n=351), so fallen signifikante Unterschiede bezüglich Krankheitsdauer ab Erstbeschwerde ( $p=0,035$ ), Krankheitsdauer ab Jahr der Diagnosestellung ( $p<0,007$ ) und dem letzten erhobenen EDSS ( $p<0,001$ ) auf. Das mittlere Alter unterscheidet sich jedoch nicht nennenswert. Abbildung 19 stellt diese Unterschiede graphisch dar.

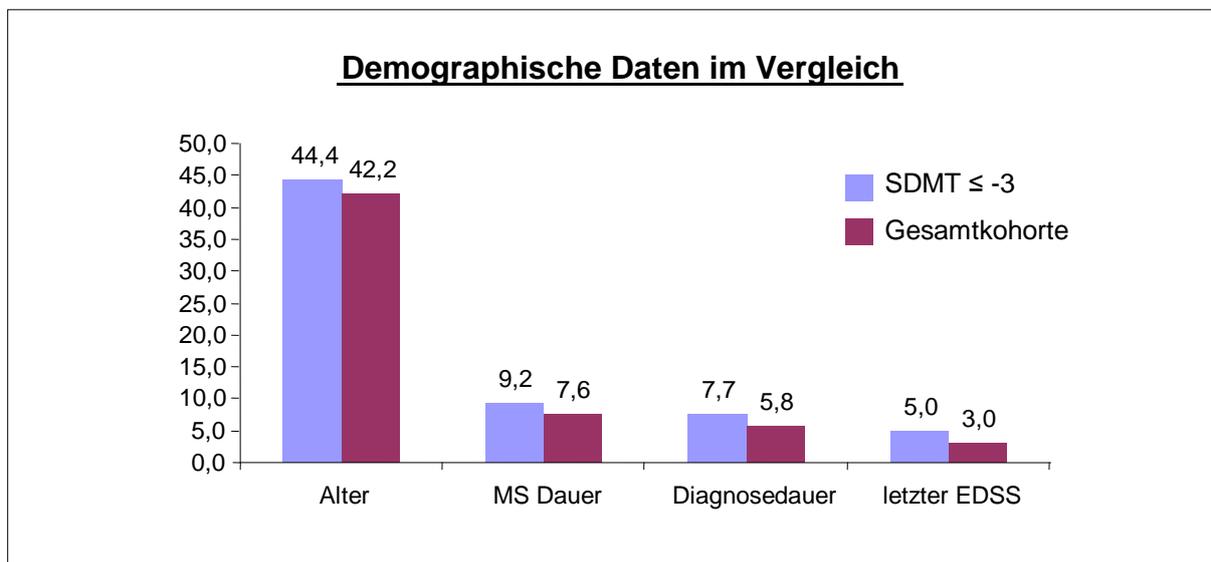


Abbildung 19: Vergleich demographischer Daten der Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 und der MS-Gruppe

Stellt man die Patienten der Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 und der Gruppe mit führender Visusminderung gegenüber und vergleicht die demographischen Daten, so zeigt sich, dass sich das kognitive Defizit früher einstellt als die Visusminderung.

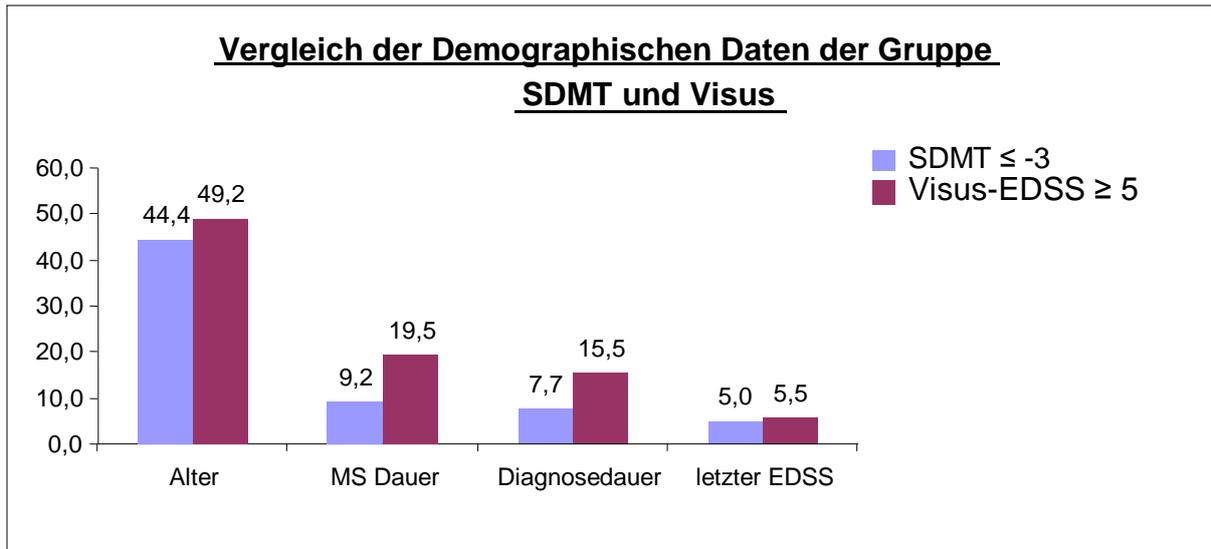


Abbildung 20: Vergleich demographischer Daten der Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 und der Gruppe mit Visus-EDSS  $\geq$ 5

### ***3.6 Fatigue und Depression***

Für die Auswertung der Fragestellung wie häufig MS-Patienten über Fatigue und Depression klagen, ist der Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS) als Grundlage gewählt worden. Die Einschlusskriterien umfassten hierbei Patienten, die Score-Werte im Mittel von  $\geq 4$  angegeben haben. Diese wurden jeweils über 5 Jahre beobachtet. Die Ergebnisse dieser Auswertung werden im Folgenden beschrieben.

#### **3.6.1 Fatigue: Charakterisierung des Patientenkollektivs**

Betrachtet wurden zunächst die Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Erkrankungsbeginn einen FS-Score von  $\geq 4$  im HALEMS aufwiesen. Von den insgesamt  $n=136$  (100%) Patienten, von denen ein FS-Score nach 2 Jahren vorlag, hatten  $n=18$  (13,2%) Patienten (14 weiblich und 4 männlich) einen FS-Score von  $\geq 4$ . Betrachtet man anschließend die Patienten, die nach 5 Jahren einen FS-Score von  $\geq 4$  aufwiesen ( $n=368$ ), so steigt die Anzahl auf  $n=61$  (16,6%). Die demographischen Daten sind in der Tabelle 12 dargestellt.

Demographische Daten	FS-Score $\geq 4$ nach 2 J.	FS-Score $\geq 4$ nach 5 J.
Männer (Anzahl)	4	15
Frauen (Anzahl)	14	46
Alter (Median)	41,9	44,1
Verlaufsdauer seit Erstbeschwerde $\emptyset$	5,1	9,8
Verlaufsdauer seit Diagnosestellung $\emptyset$	4,1	7,5
Typ: SRMS (Anzahl)	15	34
Typ: PPMS (Anzahl)	1	13
Typ: SPMS (Anzahl)	2	12
Typ: Verlaufskategorie nicht sicher bestimmbar	0	2
Letzter EDSS (Mittelwert)	3,4	4
Letzter SDMT (Mittelwert)	-0,41	-0,75

Tabelle 7: Demographische Daten der Patienten mit einem FS-Score von  $\geq 4$  nach 2 und nach 5 Jahren

### 3.6.2 Depression: Charakterisierung des Patientenkollektivs

Auch hier wurden zunächst die Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Erkrankungsbeginn einen DS-Score von  $\geq 4$  im HALEMS aufwiesen betrachtet. Von den insgesamt  $n=135$  (100%) Patienten, von denen ein DS-Score nach 2 Jahren vorlag, hatten  $n=13$  (9,6%) Patienten (8 weiblich und 5 männlich) einen DS-Score von  $\geq 4$ . Betrachtet man anschließend die Patienten, die nach 5 Jahren DS-Score von  $\geq 4$  aufwiesen ( $n=372$ ), so steigt die Anzahl auf  $n=38$  (10,2 %) Patienten. Die demographischen Daten sind in der Tabelle 13 dargestellt.

Demographische Daten	DS-Score $\geq 4$ nach 2 J.	DS-Score $\geq 4$ nach 5 J.
Männer (Anzahl)	5	9
Frauen (Anzahl)	8	29
Alter (Median)	41,4	43,5
Verlaufsdauer seit Erstbeschwerde $\emptyset$	4,6	9,9
Verlaufsdauer seit Diagnosestellung $\emptyset$	3,8	7,6
Typ: SRMS (Anzahl)	11	14
Typ: PPMS (Anzahl)	2	7
Typ: SPMS (Anzahl)		16
Typ: Verlaufskategorie nicht sicher bestimmbar		1
Letzter EDSS (Mittelwert)	2,5	4,4
Letzter SDMT (Mittelwert)	0	-1,0

Tabelle 8: Demographische Daten der Patienten mit einem DS-Score von  $\geq 4$  nach 2 und nach 5 Jahren Erkrankungsdauer

## 4. Diskussion

### 4.1.1 Prävalenz benigner MS

Da es sich bei der MS um eine Erkrankung handelt, die sehr individuelle Verläufe aufweisen kann, ist es schwierig Aussagen zur Krankheitsprognose zu treffen. Dennoch gibt es Meilensteine in der Vorhersagbarkeit des Krankheitsverlaufs. Degenhardt et al. [2009] konnten in einer Studie Marker nachweisen, die eine Aussage über den Krankheitsverlauf zuließen. Sie fanden heraus, dass ein früher Beginn der Krankheitsprogression, eine hohe Schubrate, eine hohe Behinderung in den ersten fünf Jahren, ein kürzeres Intervall zwischen dem ersten und zweiten Schub und die Beteiligung von mehreren Funktionssystemen negative prognostische Faktoren darstellen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass ein später Beginn der Krankheitsprogression, niedrige Schubrate, wenig Behinderung in den ersten fünf Jahren, großes Intervall zwischen dem ersten und zweiten Schub und eine monosymptomatische Darstellung der Erkrankung für einen benignen Verlauf sprechen. Die Stellung einer solchen Prognose ist wiederum ausschlaggebend für die frühe Entscheidung für oder gegen eine Immuntherapie.

Etwa 50% der MS-Patienten benötigen nach 15 Jahren zumindest eine Gehhilfe [Degenhardt et al. 2009], wobei 10% selbst nach 25 Jahren ohne wesentliche Behinderung bleiben, auch ohne Therapie [Kantarci et al. 1998]. Der Begriff der benignen MS wurde für Verläufe geprägt, bei denen die Patienten trotz der Diagnose einer MS über viele Jahre bis Jahrzehnte kaum nennenswerte neurologische Defizite aufweisen. Nach Lublin und Reingold bezeichnet man MS-Verläufe als benigne, bei denen die Patienten 15 Jahre nach Erkrankungsbeginn in keinem neurologischen Funktionssystem Einschränkungen haben [Lublin und Reingold 1996]. Auch wenn es hinsichtlich der Definition einer sog. benignen MS aufgrund der hohen Heterogenität des Krankheitsbildes keinen allgemeinen Konsens gibt, so ist doch die häufigst angewandte Definition eine klinische Behinderung  $\leq 3$  entsprechend der Kurtzke-Skala (EDSS) zehn Jahre nach Krankheitsbeginn [Hawkins und McDonnell, 1999; Ramsaransing et al., 2006]. Die Ergebnisse von Pittock et al. definieren den Bereich der benignen MS Patienten strenger. In seiner Kohorte war bei einem EDSS von  $\leq 2$  nach  $\geq 10$  Jahren die Wahrscheinlichkeit, auch in weiteren Jahren stabil zu bleiben bei über 90% [Pittock et al., 2004a]. Die Gruppe sog. benigner Formen der MS nach dieser Definition machte in seiner Untersuchung 17% aus [Pittock et al., 2004a].

In der vorliegenden Untersuchung hatten 54,7% (ab Erstbeschwerde) bzw. 46,4% (ab Diagnosejahr) der Patienten nach 10 Jahren Erkrankungsdauer einen EDSS von  $\leq 3,5$ . Hawkins und McDonnell [1999] fanden 19,9%, Ramsaransing et al. [2001] in einer Metaanalyse, die 2204 MS Patienten retrospektiv untersuchte, 26,7% Patienten mit einem EDSS  $\leq 3$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer. Verwendet man die neue Definition benigner MS von Pittock et al. (EDSS  $\leq 2$  nach  $\geq 10$  Jahren Krankheitsdauer) [2004], wiesen in unserer Untersuchung 24,9% (ab Erstbeschwerde) bzw. 21,5% (ab Diagnosejahr) der Patienten einen benignen Krankheitsverlauf auf. In einer Untersuchung von McAlpine [1964], fanden sich bei 26% der Patienten ein EDSS  $\leq 3,5$  nach  $\geq 15$  Jahren Erkrankungsdauer. Nach denselben Kriterien fanden sich in unserer Untersuchung 38,5% (ab Erstbeschwerde) benigne Patienten und 30,7% (ab Diagnosejahr). Bei Betrachtung der Kohorte nach 20 Jahren Erkrankungsdauer lag der Anteil der Patienten mit einem EDSS  $\leq 3,5$  immer noch bei 35,5% (ab Erstbeschwerde) bzw. 32,3% (ab Diagnosejahr).

Um aussagekräftige Prädiktoren für die Prognose eines benignen Verlaufes zu finden, haben wir unsere Kohorte nach Alter, Geschlecht, Verlaufsform, EDSS, Erkrankungsdauer und Alter bei Erstmanifestation untersucht. Als klinische Prädiktoren für einen gutartigen Krankheitsverlauf gelten u.a. ein weibliches Geschlecht, ein niedriges Alter zu Krankheitsbeginn und ein schubförmig remittierender Verlauf zu Beginn der Krankheit [Hawkins und McDonnell, 1999; Ramsaransing et al., 2001; Confavreux et al., 2002, 2003, 2006]. Auch nach Auswertung unserer Ergebnisse ist das Alter bei Erstmanifestation ein prognostisch wichtiger Faktor für einen benignen Krankheitsverlauf. Insgesamt weisen Patienten mit einem benignen Krankheitsverlauf ein jüngeres Erstmanifestationsalter auf als die „Nicht-benigen“ Patienten. Bei Untersuchung der benignen Patienten nach 10, 15 und 20 Jahren Erkrankungsdauer fällt auf, dass das Erstmanifestationsalter jünger wird, je länger die Krankheit andauert. So liegt das durchschnittliche Erstmanifestationsalter der benignen Patienten mit einem zwanzigjährigen Krankheitsverlauf bei 23,5 Jahren, im Vergleich zu 27,9 Jahren bei zehnjährigem Krankheitsverlauf. Bezogen auf die Gesamtlebensspanne jedoch haben Patienten, die in einem jungen Lebensalter erkranken, aufgrund ihres länger währenden Krankheitsverlaufs im Mittel schon eine gewisse Beeinträchtigung entwickelt, wenn die älteren Patienten erst am Beginn ihrer Erkrankung stehen [Confavreux et al., 2006]. In Übereinstimmung mit

Ramsaranging finden sich in unserer Untersuchung im überwiegenden Teil schubförmige Verläufe und das weibliche Geschlecht überwiegt. Das Fehlen von Prädiktoren für eine benigne MS macht vor allem eine Einleitung von frühen Therapiemaßnahmen problematisch. Eine potenziell mit Nebenwirkungen behaftete, in der Wirksamkeit fragliche und zudem noch teure Therapie sollte nicht bei allen Patienten erfolgen. Vor allem Patienten mit benignen Verläufen und die frei von klinischer Krankheitsaktivität sind, sind mit einer Therapie eher im Nachteil als im Vorteil. Ein wichtiges Argument für den frühen Beginn der Therapie ist insbesondere die Tatsache, dass die Wirksamkeit der antiinflammatorischen Therapie in der frühen Phase viel größer ist als in der späteren Phase.

Die Kritik an der Methode bezüglich unserer Stichprobenwahl richtet sich auf die ausschließliche Verwendung der EDSS-Skala als Zielparameter für die Einteilung der Patientengruppen. Als Kritikpunkte der EDSS-Skala [Cohen et al., 2001; Hoogervorst, Kalkers, Uitdehaag & Polman, 2002] sind unter anderem die Überbewertung des Gehvermögens insbesondere in den höheren Abschnitten, die Insensitivität bezüglich neuropsychologischer Beeinträchtigungen und geringe Korrelation mit anatomischen Läsionen zu nennen. De Stefano [2006] fand in einer Magnetresonanzstudie an Patienten mit einer benignen MS [ $\geq 15$  Jahre und EDSS  $\leq 3.0$ ] weniger Läsionen im MRT, sogar im Vergleich zu Patienten mit einer schubförmigen MS die weniger als 3 Jahre erkrankt sind und vergleichbare Beeinträchtigungslevels vorweisen. Amato et al. [2004] untersuchten 109 Patienten mit benigner MS. Einschlusskriterien waren eine Erkrankungsdauer von mindestens 15 Jahren und ein EDSS Score von höchstens 3 Punkten. Trotz minimaler physischer Beeinträchtigung zeigten sich bei 46% der MS Patienten kognitive Teilleistungsstörungen. 62% der kognitiv beeinträchtigten Patienten hatten ihre Arbeitszeiten reduziert oder sich gänzlich aus dem Arbeitsleben zurückgezogen. Eine benigne MS sollte laut den Autoren vor diesem Hintergrund nicht ausschließlich am EDSS-Score festgemacht werden [Amato et De Stefano, 2010]. In unserer Untersuchung konnte bei den benignen Patienten jedoch kein Hinweis auf kognitive Defizite gefunden werden. Der letzte mittlere SDMT wies eine Standardabweichung von im Mittel -0,27 (Gruppe EDSS $\leq 3,5$  nach 10 Jahren) bzw. -0,51 (Gruppe EDSS $\leq 3,5$  nach 20 Jahren) auf. Somit können wir trotz der Kritikpunkte gegenüber der EDSS-Skala von einer adäquaten Erfassung der Gesamtbeeinträchtigung der Patienten ausgehen. Die Skala

gilt nach wie vor als Goldstandard zur Bewertung neurologischer Behinderungen und wird als klinischer Parameter in den meisten aktuellen Studien eingesetzt.

Bisher gibt es keine soliden Daten über die Prävalenz benigner MS. Eine Häufigkeit von 30% wird zwar vermutet, jedoch nicht durch Daten bestätigt. In der Hamburger MS-Ambulanz haben sich ca. 62,3% der gesamten, für die Stadt Hamburg hochgerechneten MS-Patienten, vorgestellt. Grundsätzlich besteht die Gefahr, dass in den MS-Schwerpunktzentren häufig der Anteil der schweren Fälle notorisch überrepräsentiert wird bzw. die Patienten, denen es gut geht, selten oder nie wieder in einer Nervenarztpraxis, einer neurologischen Abteilung oder in einer Rehabilitationsklinik vorstellen und sich einer Langzeitbeobachtung und damit der statistischen Analyse entziehen. Dennoch haben wir in der Hamburger Kohorte Prävalenzen für eine benigne MS von über 50% nach 10 Jahren bzw. über 30% nach 20 Jahren Erkrankungsdauer. Aufgrund der hohen Patientenzahlen können wir in unserer Studie von validen Daten ausgehen.

Zusammenfassend können wir durch diese Arbeit bestätigen, dass benigne Krankheitsverläufe durchaus existieren. Ob die Ursache für einen benignen Krankheitsverlauf der Patienten der Hamburger Kohorte auf eine Therapie zurückzuführen sein kann, lässt sich nicht beantworten, da eine systematische Auswertung der Therapiedaten nicht möglich war. Bei einem Anteil von nahezu 70% an therapierten liegt der Verdacht jedenfalls nahe. Für zukünftige Forschungen sollte es eine neue Definition der benignen MS geben, die neuropsychologische Defizite miteinschließt und auch die bildgebende Diagnostik sollte immer für die frühe Identifizierung und Differenzierung von benigner MS zu anderen Verlaufsformen herangezogen werden.

#### **4.1.2 Prävalenz maligner MS**

In verschiedenen Prognosestudien wurde bereits der maligne Verlauf der MS untersucht. Ein hohes Alter zu Erkrankungsbeginn wird von einem Großteil der Autoren als prognostisch ungünstiger Faktor angesehen. Weiterhin wirken sich das männliche Geschlecht und ein progredienter Verlauf ungünstig auf den Erkrankungsverlauf aus [Hawkins und McDonnell, 1999; Noseworthy et al., 2000; Vass, 2006]. Kremenutzky et al., [2006] konnten nachweisen, dass PPMS-

Betroffene zwar den kürzesten Zeitraum vom MS-Beginn bis zum Erreichen von DSS 6, 8 oder 10 aufweisen, jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PPMS und SPMS bei alleiniger Betrachtung des Zeitraums vom Beginn der Progression bis zum Erreichen der genannten Beeinträchtigungsgrade. Cottrell [1999a] gehen außerdem davon aus, dass Betroffene, die die Stufe 3 auf der Kurtzke-Skala in weniger als zwei Jahren erreichen, einen DSS 8 früher erreichen als Betroffene, die die Stufe 3 erst nach über zwei Jahren erreichen. Ebenso verhält es sich, wenn der Schwellenwert bei fünf Jahren liegt.

In dieser Studie wurden die prognostische Relevanz des Geschlechts, des Alters zu MS-Beginn und die jeweilige Verlaufsform untersucht. Als Ergebnis dieser Untersuchung ist festzuhalten, dass im Vergleich zur benignen Form anteilig mehr Männer als Frauen betroffen sind. Außerdem konnten wir feststellen, dass diejenigen Patienten, die bereits nach 2 Jahren einen hohen EDSS hatten, bereits im Mittel 40,8 Jahre (Gruppe ab Erstbeschwerde) bzw. 37,7 Jahre (Gruppe ab Diagnosejahr) bei Erkrankungsbeginn waren. Im Vergleich dazu waren die Patienten, die nach 5 Jahren einen hohen EDSS hatten jünger. Die Aussage, dass ein hohes Alter bei Erstmanifestation die Entwicklung der Erkrankung negativ beeinträchtigt, können wir somit bestätigen. Bei Betrachtung der Verlaufsformen fällt bei den Patienten, die nach 2 Jahren hohe EDSS-Score-Werte ( $\geq 6$ ) erreicht haben auf, dass die PPMS überwiegt. Betrachtet man hingegen die Patienten, die nach 5 Jahren einen hohen EDSS-Score erreichen, so überwiegt die SPMS. In beiden Fällen sind es die progredienten Formen, die am stärksten vertreten sind, was übereinstimmend mit den Ergebnissen von Kremenchutzky et al. [2006] ist.

Nach unserer Definition konnten wir 20,9% (ab Erstbeschwerde) bzw. 31,3% (ab Diagnosejahr) nach bereits 2 Jahren als maligne einordnen ( $\text{EDSS} \geq 4$ ). Nach 5 Jahren Erkrankungsdauer erreichen wir eine Zahl von 45% ( $\text{EDSS} \geq 4$ ).

Gemäß Angaben der Literatur findet die „Fünf-Jahres-Regel“ von Kurtzke auch in unserer Untersuchung seine Bestätigung (siehe Abbildung 10), wonach der Grad der Behinderung nach 5jährigem Krankheitsverlauf (EDSS) etwa drei Viertel desjenigen entspricht, der nach 15 Krankheitsjahren erreicht wird [Kurtzke et al., 1977].

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektiv erhobene Studie handelt, in der die Patienten selektiert worden sind, konnten nicht mit Sicherheit Patienten, die sich aktuell in einem Schub befanden, ausgeschlossen werden. Somit kann es sein, dass

der angegebene EDSS-Score zum Teil aufgrund des Schubes schlechter angegeben wurde, als es nach einer eventuellen Remission der Fall gewesen wäre.

## **4.2 Therapie benigner und maligner Erkrankungsformen**

Nahezu 70% der benignen Patienten unserer Kohorte haben eine Therapie bekommen. Der größte Anteil der eingeleiteten Therapien bei benignen Verlaufsformen sind immunmodulatorische Basistherapien mit Interferonpräparaten und Glatirameracetat. Nach den Ergebnissen von Comi et al. (2001), Jacobs et al. (2000) und Kappos et al. (2006) wird die Krankheitsprogression unter Avonex und Rebif signifikant verlangsamt, wodurch es zu einer Verzögerung eines zweiten Schubes kommt und sich somit eine manifeste MS später ausbildet. Die Therapie der malignen Verlaufsformen unterscheidet sich dahingehend, dass einem bedeutend größeren Anteil der Patienten eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron zugeführt wurde. Dieses erklärt sich dadurch, dass der Einsatz von Mitoxantron bei Versagen der Medikamente der Basistherapie indiziert ist, was bei malignen Patienten, deren Krankheitsprogression sehr schnell voranschreitet, häufig der Fall ist. Auch ist die Wirksamkeit von Mitoxantron bei den progredienten Formen beschrieben worden, die ja bei den malignen Verlaufsformen überwiegen [Edan et al., 1997; Hartung et al., 2002; Krapf et al., 2005]. Da Mitoxantron bei der SPMS auch bei nicht schubförmigem Verlauf eingesetzt werden kann, ist sein Einsatz bei PPMS (off-label) mit ausgeprägter klinischer Behinderungsprogression nahe liegend. Betrachtet man die Therapie der malignen Verlaufsformen mit PPMS findet sich wieder ein hoher Anteil mit Mitoxantron. Zur Therapie der benignen Verlaufsform mit PPMS kann aufgrund der geringen Datenlage keine Aussage getroffen werden. Die Krankheitsprogression maligner Patienten unter Therapie gemessen am EDSS schreitet wie erwartet sehr schnell voran. So wurden bereits 2 Jahre nach Erkrankungsbeginn n=34 Patienten mit malignem Verlauf eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron zugeführt. Die Wirksamkeit von Mitoxantron bei PPMS konnte in einer neueren Studie von Cotte et al [2009] nicht bestätigt werden. Auch Interferone und Glatirameracetate verfehlen ihre Wirkung, wie bereits in vielen Studien nachgewiesen [The IFNB Multiple Sclerosis Study group 1993; PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group, 1998; Jacobs et al., 1996. Dies wird deutlich aufgrund der Zunahme um einen halben EDSS-Punkt nach 5 Jahren (s. Abb.16). Allerdings

können aufgrund des Fehlens der Angabe der Therapiedauer und des Therapiezeitpunktes über den Krankheitsverlauf unter Therapie nur eingeschränkt Aussagen getroffen werden.

### ***4.3 Verlauf der Erkrankung mit führender Visusminderung***

Auf Grund unserer Ergebnisse bezüglich der signifikanten Unterschiede in der Erkrankungsdauer, dem Alter und letzten erhobenen EDSS liegt die Vermutung nahe, dass sich eine führende Visusminderung nicht in der frühen Erkrankungsphase sondern eher im mittleren bis späten Krankheitsverlauf einstellt. Diese Vermutung wird dadurch unterstützt, dass die meisten Patienten eine sekundär-chronisch progrediente Verlaufsform haben. Auch in unserer Untersuchung der Beeinträchtigungsentwicklung zeigte sich eine führende Visusminderung erst nach durchschnittlich 15,4 Jahren und auch der höchste Gesamt-EDSS wurde erst nach 10 Jahren erreicht. In einer Studie von Heesen et al. [2008] konnte nachgewiesen werden, dass Visusstörungen vor allem diejenigen Patienten betreffen, die länger erkrankt sind. Bei einer führenden Visusminderung handelt es sich folglich um ein Langzeitphänomen und eher nicht um eine spezielle Subgruppe. Eine Abgrenzung zur Neuromyelitis optica (NMO) sollte stets erfolgen, da in der klassischen MS die Sehstörung zwar ein Langzeitphänomen ist, eine genetische Veranlagung der NMO jedoch vorhanden sein kann.

### ***4.4 Verlauf mit führenden kognitiven Defiziten***

Zur Auswahl der Patientengruppe mit einem kognitiven Defizit, haben wir als Messinstrument den SDMT herangezogen. Da dieser an der MS-Ambulanz stets oral durchgeführt wird, konnten Handbehinderungen die vorliegenden Ergebnisse nicht verfälschen. Zwar stellen die Ergebnisse des SDMT stets als Momentanalysen, die ausschließlich eine Beurteilung über das Vorhandensein kognitiver Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt der Untersuchung erlauben, jedoch macht unser hart gewähltes Kriterium ( $SDMT \leq -3,0$ ) eine Verfälschung des Ergebnisses aufgrund von etwaigen Störvariablen wie z.B. Depression oder Fatigue unwahrscheinlicher. Die in dieser Arbeit durchgeführte Gruppeneinteilung anhand der Ergebnisse des SDMT-Screening-Test kann demnach als valide gelten.

In unserem Patientenkollektiv (n=1210) hatten 127 Patienten im Laufe ihrer Erkrankung mind. einmal einen SDMT von  $\leq -3,0$ . Fast 20% dieser Patienten (n=25) hatten diesen Wert bereits nach fünf Jahren erreicht. Auch andere Autoren konnten in verschiedenen Untersuchungen eine hohe Rate an kognitiver Defizite von 26 – 54% bereits im Frühstadium der MS identifizieren [Achiron, 2003; Amato, 1995; Zivadinov, 2001]. Beeinträchtigungen fanden sich vor allem im verbalen Gedächtnis und in komplexen Aufmerksamkeitsfunktionen [Amato et al., 1995, 2001; Dujardin et al., 1998].

Vor dem Hintergrund, dass sich bereits klinisch manifestierte kognitive Defizite im Allgemeinen nicht mehr zurückbilden [Engel et al., 2005] sondern eher stabil in ihrer Ausprägung sind, kommt der Screeninguntersuchung eine besondere Rolle zu. Schließlich ist der Anteil der Patienten, deren kognitives Defizit sich bereits im Frühstadium entwickelt, relativ hoch. Kognitive Screeninguntersuchungen können zwar das Ausmaß der neuropsychologischen Defizite nicht erfassen, sind jedoch zur Vorselektion im Anfangsstadium unabdingbar, da Screening-Tests nicht zeitintensiv sind und diese Defizite eine hohe Relevanz für den Alltag des Patienten haben.

Betrachtet man kognitive Defizite in Abhängigkeit vom Erkrankungsverlauf, so zeigt sich eine höhere Prävalenz bei der chronisch-progredienten gegenüber der schubförmig remittierenden Form [Beatty, 1989; Heaton, 1985; Rao, 1991]. Dieses spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider, da von den 25 Patienten der Gruppe SDMT  $\leq -3,0$  18 Patienten eine chronisch-progrediente und gerade mal 7 Patienten eine schubförmig remittierenden Verlaufsform hatten. Differenziert man weiter die chronisch progrediente Form in den primären und sekundären Typ, so finden sich in der Literatur heterogene Ergebnisse [Comi, 1995; Foong, 2000], wobei die Daten eher darauf hindeuten, dass bei Patienten mit einer SPMS eine stärkere Ausprägung kognitiver Funktionsstörungen und eine größere intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung als bei Patienten mit einer PPMS vorliegen [Huijbregts et al., 2004; Denney et al., 2005; Henry et Beatty, 2006]. Dieser Trend zeigt sich auch in unseren Untersuchungen mit 11 SPMS und 7 PPMS-Patienten. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied innerhalb der chronischen Verlaufsform könnte im hauptsächlichen Befall des Spinalmarks in der PPMS begründet liegen, wohingegen die SPMS eine höhere gesamthirnige Läsionslast vorweist. So wird von

unterschiedlichen pathologischen Prozessen ausgegangen, die den beiden Verlaufsformen zu Grunde liegen und sich in der kognitiven Symptomatik bemerkbar machen.

Bisher gibt es in der Literatur keine homogenen Befunde bezüglich dem Zusammenhang der Krankheitsdauer mit kognitiven Defiziten [Rao,1991; Ruggieri et al., 2003; Sperling et al., 2001]. Einige Autoren sehen keinerlei direkte Zusammenhänge zwischen Erkrankungsdauer und kognitiven Defiziten [Kujala et al., 1997; Feinstein et al., 2004; Amato et al., 2001]. In unseren Untersuchungen konnten wir einen signifikanten Unterschied in der Erkrankungsdauer feststellen, wobei die Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 durchschnittlich 1,75 Jahre länger erkrankt ist als die Gesamtkohorte. Auch zur Geschlechtsverteilung liegt keine einheitliche Meinung vor. Kujala et al. [1997], Feinstein et al. [2004], Amato et al. [2001] konnten keinen Unterschied feststellen, wohingegen Untersuchungen von Beatty et al. [2002], Boringa et al. [2001], Savettieri et al. [2004] einen Unterschied in der Geschlechtsverteilung beschreiben, mit einer höheren Prävalenz bei Männern. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen können letzteres bestätigen. In unserer Untersuchungsgruppe (n=376) ist ein größerer Anteil der männlichen Patienten betroffen (10,2%). Die Frauen hingegen waren mit einem Anteil von 5,2% vertreten. Keinen Zusammenhang fanden wir jedoch im Alter. Dieses bestätigten auch Untersuchungen von Kujala et al. [1997], Feinstein et al. [2004], Amato et al. [2001]. In unserer Untersuchung zeigte sich ein signifikanter Unterschied im EDSS zwischen der Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 und der Gesamtkohorte, wobei die Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 einen schlechteren EDSS-Mittelwert aufwies. Weiterhin besteht bei der Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 eine signifikante Korrelation zwischen EDSS und dem letzten mittleren SDMT ( $p < 0,01$ ). Auch andere Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen dem Grad der körperlichen Behinderung und kognitiven Defiziten nachweisen [Lynch et al., 2005]. Zu Beachten ist allerdings, dass bei Patienten mit einer starken körperlichen Beeinträchtigung oftmals die Untersuchung auf ein kognitives Defizit erschwert ist und deshalb häufig nicht mehr durchgeführt wird. So kommt es vor, dass nicht alle höhergradig körperlich behinderten Patienten mit einem kognitiven Defizit erfasst werden. Einige bisher durchgeführte Studien zeigten, dass kognitive Störungen bei MS-Patienten auch bei physisch nicht oder nur leicht beeinträchtigten Patienten vorkommen können [Schulz et al., 2006; Tinnefeld et al., 2005]. Zu vermuten ist, dass körperliche und neuropsychologische Störungen nicht immer miteinander

einhergehen müssen und sich die Korrelation zwischen beiden Parametern individuell äußerst verschieden darstellen kann.

Zusammenfassend liegt ein kognitives Defizit meistens zusammen mit einer höheren körperlichen Beeinträchtigung vor. Jedoch muss ein hoher EDSS-Score nicht zwangsläufig mit einem kognitiven Defizit einhergehen.

#### **4.4.1 Vergleich der Gruppe mit führenden kognitiven Defiziten mit der Gruppe der Patienten mit führender Visusminderung**

Aufgrund der gleich großen Gruppen (Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0 mit n=25, Visus-EDSS  $\geq$ 5 mit n=27) können die demographischen Daten gut miteinander verglichen werden. Es findet sich ein Unterschied im Alter der beiden Gruppen. Die Patienten der Gruppe Visus-EDSS  $\geq$ 5 sind hierbei durchschnittlich älter und auch länger erkrankt als die Gruppe SDMT  $\leq$ -3,0.

Zusammenfassend wird auch hier wieder deutlich, dass eine Erkrankung mit führender Visusminderung eher ein Langzeitphänomen in einer Subgruppe darstellt, wohingegen kognitive Defizite ein Symptom im Frühstadium der MS sein können und in gewisser Weise eine spezielle Subgruppe definieren. In einer Untersuchung von Kujala et al wurden zwei Gruppen miteinander verglichen, die keine kognitiven und leichte kognitive Defizite im frühen Erkrankungsstadium aufwiesen. In einem 3-Jahres-follow-up stellte sich heraus, dass Patienten, die keine kognitiven Defizite aufwiesen auch nach 3 Jahren noch stabil waren, während diejenigen mit leichten kognitiven Defiziten sich progredient verschlechtert haben [Kujala et al.,1997]. Auch dies lässt vermuten, dass kognitive Defizite kein Langzeitphänomen, sondern eher ein frühes Symptom darstellen.

#### **4.5 Verlauf mit führendem *Fatigue* oder *Depression***

Die Prävalenz von *Fatigue* (FS  $\geq$ 4 aus der Gesamtkohorte) im frühen Krankheitsverlauf betrug in unserer Studie 13,3% nach 2 Jahren Erkrankung (nach Erstsymptom) und stieg auf 16,6% nach 5 Jahren Erkrankung. Somit schlussfolgern wir in Übereinstimmung mit den Autoren Tellez, Comabella et al. [2006], dass *Fatigue* ein anhaltendes Symptom ist, das stabil bleibt oder sich im Lauf der Zeit geringgradig verstärkt.

Es ist bislang nicht bekannt, ob ein direkter Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Fatigue besteht. So zeigte eine Studie von Parmenter et al. [2003] keinen signifikanten Einfluss des Fatigueausmaßes auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Auch in unseren Untersuchungen ließ sich kein Zusammenhang zwischen einer Fatiguesymptomatik und einem kognitiven Defizit feststellen, da die Standardabweichung des letzten ermittelten SDMT der Patienten ( $FS \geq 4$ ) gerade bei -0,75 lag.

Verschieden Studien diskutierten einen Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Fatigue. Hierbei schien vor allem das Alter als Risikofaktor für eine Fatiguesymptomatik zu gelten [Colosimo et al., 1995]. Andere Studien konnten allerdings keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Alter und Fatigue feststellen [Fisk et al., 1994; Krupp et al., 1995; Schwartz et al., 1996]. Auch wir fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und einer Fatiguesymptomatik. Bezogen auf das Geschlecht fand sich in der Literatur ebenfalls kein Zusammenhang [Colosimo et al., 1995; Lerdal et al., 2003; Heesen et al., 2006]. Zwar liegt in unseren Untersuchungen das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 1:3, jedoch lässt sich dieses eher auf den ohnehin größeren Anteil der Frauen mit einer MS-Erkrankung zurückführen als auf einen Zusammenhang mit einem Fatiguesymptom. Ein Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Fatiguesymptomatik konnten neuere Studien von Groß [2006] bestätigen.

In einer Untersuchung von Tellez, Comabella et al. [2006] konnten keine Zusammenhänge zwischen dem Fatigue-Status und Veränderungen im Behinderungsgrad (EDSS) festgestellt werden. Die Patienten mit Fatigue aus unserer Untersuchung wiesen jedoch einen signifikant höheren EDSS auf als Patienten mit einem FS-Score  $\leq 4$ . Dies könnte darin begründet sein, dass durch einen Mangel an physischer und/oder mentaler Energie durch das Fatiguesymptom viele Patienten Schwierigkeiten einen normalen Tagesablauf zu bewältigen. Sowohl die körperliche als auch die geistige Betätigung ist eingeschränkt, was sekundär dazu führen kann, dass Therapiemaßnahmen nicht oder nur unregelmäßig wahrgenommen werden, wie beispielsweise Physiotherapie oder die Einnahme von Medikamenten.

In unserer Untersuchung stieg die Zahl der MS-Patienten mit einer depressiven Komorbidität von 13 Patienten nach 2 Jahren auf 38 Patienten nach 5 Jahren

Erkrankungsdauer (nach Erstsymptom) an. Die Verfolgung des weiteren Krankheitsverlaufes dieser Patienten ist auf Grund der spärlichen Daten nicht weiter möglich gewesen. In der Initialphase der Erkrankung sind depressive Störungen gehäuft zu finden [Stenager, 1996]. Gerade die Unvorhersehbarkeit des Erkrankungsverlaufes scheint ein wesentlicher Faktor psychischer Belastung zu sein [Shnek, 1997]. Auch in anderen Studien wurde die Manifestation einer depressiven Störung in den ersten fünf Jahren der Erkrankung belegt [Janssens et al., 2003]. Eine Erklärung hierfür liegt in der besonders intensiv stattfindenden psychischen Auseinandersetzung mit der Erkrankung, u. a. möglicherweise getriggert durch weitere akute MS-Schübe im bzw. nach dem ersten Jahr. Gemäß Matthews [1991] ist die Schubfrequenz in den ersten Jahren der Erkrankung mit bis zu 1,8 Schüben jährlich am höchsten. Auch das Suizidrisiko ist vor allem in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung bei MS-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht wobei soziale Isolation und Alkoholabusus bedeutsame negative Einflussfaktoren darstellen [Feinstein, 2002].

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss der Depression auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersucht. Zwar wurden einerseits gehäufte Leistungseinbußen des Arbeitsgedächtnisses bei MS-Patienten festgestellt [Arnett, 1999], eine kausale Beziehung zwischen Depression und kognitiver Leistungsfähigkeit konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [Krupp, 1994]. Andererseits wurden in verschiedenen Studien [Mohr et al., 1997; Krupp et Elkins, 2000] Einflüsse von Depression auf die Ergebnisse einiger neuropsychologischer Tests, welche die Reproduktions- und Lernleistungen des Patienten wiedergaben, nachgewiesen. Auch in unseren Ergebnissen spiegelt sich ein leichter Einfluss von Depression auf die kognitive Leistungsfähigkeit wieder, mit einer Standardabweichung (SA = -1) im SDMT Screening.

Der Anteil der Frauen mit einer Depression liegt höher als der Anteil an Männern. Ein Faktor könnte beispielsweise in einer größeren Bereitschaft und Fähigkeit von Frauen bezüglich der Mitteilung psychischer Beeinträchtigungen sein, während viele Männer diesbezüglich eher zu dissimulativem Verhalten neigen und psychische Beschwerden aus Furcht vor Eingriffen in ihre Autonomie möglicherweise für sich behalten. Männer hingegen zeigen sich in Ihrer Selbstdarstellung gegenüber Frauen deutlich schwerer depressiv [Haupts, 1991], äußern dieses aber später.

Vergleicht man das Alter der Patienten, die einen DS-Score von  $\geq 4$  haben, mit Patienten, die Werte von  $< 4$  aufweisen, so fallen keine signifikanten Unterschiede auf. In der Untersuchung von Fischer [Fischer, 2007] fanden sich depressive Störungen relativ häufiger in den mittleren Altersgruppen zwischen 30 und 49 Jahren, während in den höheren Altersgruppen (50 und älter) relativ häufiger Patienten ohne eine depressive Nebendiagnose vertreten waren. Auch unsere Patienten befinden sich in diesem Altersspektrum. Eine mögliche Erklärung hierfür scheint in einer größeren Lebenserfahrung und besserer sozialer Absicherung zu liegen. Bei jüngeren Patientinnen ist häufig die gesamte Lebensplanung durch diese kaum kalkulierbare Erkrankung beeinträchtigt.

Vergleicht man den letzten erhobenen EDSS der Patienten, die einen DS-Score von  $\geq 4$  haben, mit Patienten, die Werte von  $< 4$  aufweisen, so liegt ein signifikanter Unterschied vor, wobei die depressiven Patienten mit einem EDSS-Score von 4,4 schlechter dastehen. In der Literatur hingegen scheint es nur eine relativ geringe Korrelation zwischen Krankheits- bzw. Behinderungsprogression und Depression bei MS zu geben [Haase et al., 2004]. Am intensivsten scheint die Auseinandersetzung mit der Erkrankung im Bereich mittelschwerer (körperlicher) Funktionsbeeinträchtigung (EDSS 3–6) zu erfolgen [Apel et al., 2005]. Dies kann unsere Untersuchung bestätigen.

Zusammenfassend finden sich depressive und kognitive Störungen vermehrt in der frühen Phase der Erkrankungen und führen zu großen Einbußen in der Lebensqualität. Daher ist es sinnvoll, diese Symptome verstärkt in den Fokus innerhalb der frühen Untersuchung einzubeziehen.

## 5. Zusammenfassung

Um spezielle Verlaufsformen der Multiplen Sklerose darzustellen, wurden die Krankenakten derjenigen Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2008 vorgestellt haben, in die Datenbank „MSDS“ eingespeist und mit Hilfe von SPSS ausgewertet. Insgesamt handelte es sich dabei um 62,3% der für die Stadt Hamburg hochgerechneten Patienten, so dass von einem repräsentativen Anteil ausgegangen werden kann.

Die Frage, ob es auch benigne Verläufe der MS gibt, wird kontrovers diskutiert. Es wird zwar vermutet, dass etwa ein Drittel der MS-Erkrankungen möglicherweise gutartig verläuft, es liegen jedoch nur wenige belastbare Studien dazu vor. Nach Verwendung verschiedener Definitionen für einen benignen und malignen Krankheitsverlauf können wir durch diese Arbeit bestätigen, dass benigne Krankheitsverläufe in der Hamburger Kohorte existieren und der Anteil der Patienten bei über einem Drittel liegt. Ob die Ursache für einen benignen Krankheitsverlauf jedoch auf eine Therapie zurückzuführen ist, steht offen, da eine systematische Auswertung der Therapiedaten nicht möglich war. Der Anteil der Patienten mit eher malignem Verlauf in der Hamburger Kohorte umfasst ebenfalls ein Drittel. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass eine deutliche Visusminderung eher ein Langzeitphänomen bei MS darstellt als eine spezielle Subgruppe, wohingegen kognitive Defizite ein Symptom im Frühstadium der MS sein können und in gewisser Weise eine spezielle Subgruppe definieren. Die Analyse von Fatigue und Depression im frühen Krankheitsverlauf hat ergeben, dass Fatigue ein anhaltendes Frühsymptom ist, das stabil bleibt oder sich im Lauf der Zeit geringgradig verstärkt. Depressive Störungen treten vermehrt in der frühen Phase der Erkrankungen auf und führen zu großen Einbußen in der Lebensqualität.

## 6. Anhänge

### Therapie

Therapie benigner und maligner Verlaufsformen		benigne		maligne	
		Mittlere Behandlungsdauer	Anzahl Patienten	Mittlere Behandlungsdauer	Anzahl Patienten
PPMS	IFN	8,5	2	3	16
	Azathioprin	5,3	3	2,8	11
	Glatirameracetat		0	2	1
	Methotrexat	5,3	6	3,25	7
	Mitoxantron	2,5	2	3,45	16
SRMS	IFN	4,92	69	3,97	33
	Azathioprin	4,2	10	1,5	4
	Glatirameracetat	4,75	4	3,40	5
	IVIg	2,00	2	2,00	1
	Mitoxantron	3,60	5	7,00	1
	Methotrexat	0,00	1	1,00	
	Tysabri	5,00	4	3,67	3
SPMS					
	IFN	4,75	32	3,13	66
	Azathioprin	3,00	2,33	3,00	0
	Glatirameracetat	6,20	5	2,90	10
	Methotrexat	11,00	1	8,00	1
	Mitoxantron	3,33	6	2,25	4
	Tysabri	3,17	6	3,67	21

Tabelle 9: Verteilung der Therapien auf die einzelnen Verlaufsformen

FUNKTIONELLE SYSTEME

1. Motorische Funktionen Wert:.....  
**0** = normal **1** = abnorme Befunde ohne Behinderung  
**2** = minimale Behinderung, Patient klagt über **Ermüdbarkeit** oder KG 4 in 1-2 Muskelgruppen  
**3** = leichte oder mittelschwere Paraparese oder Hemiparese mit voller Beweglichkeit gegen Schwerkraft (KG 5-3). Oder: schwere Monoparese (KG 2 oder weniger)  
**4** = ausgeprägte Paraparese oder Hemiparese (KG 3-1), mittelschwere Tetraparese (KG 3) oder Monoplegie  
**5** = Paraplegie (KG 0 oder 1, Hemiplegie oder ausgeprägte Tetraparese (KG 2-1)  
**6** = Tetraplegie

HÜPFEN AUF EINEM FUß: RE: ..... LI: .....  
**0** = normal, **1** = 6-10mal, **2** = 1-5mal, **3** = nicht möglich

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

3. Hirnstammfunktionen Wert:.....  
**0** = normal **1** = abnorme Untersuchungsbefunde  
**2** = mäßiger Nystagmus (nicht primär, aber BRN) oder anderweitig leichte Behinderung  
**3** = ausgeprägter Nystagmus, deutliche Paresen von äußeren Augenmuskeln, mäßige Funktionsstörung anderer Hirnnerven  
**4** = deutliche Dysarthrie oder andere ausgeprägte Funktionsstörung  
**5** = Unfähigkeit zu sprechen oder zu schlucken

4. Sensorium Wert:.....  
**0** = normal **1** = Abschwächung von Vibrationssinn (5-6/8) oder Zahlen-Erkennen an einer oder 2 Extremitäten  
**2** = leichte Verminderung von Berührungs-, Schmerz- oder Lageempfinden; und/oder mäßige (1-4/8) Abschwächung des Vibrationssinns in 1 oder 2 Extremitäten; oder Verminderung entweder des Vibrationssinns oder des Zahlenerkennens allein an 3 oder 4 Extremitäten  
**3** = mäßige Verminderung v. Berührungs-, Schmerz- o. Lageempfinden sowie/oder Verlust des Vibrationssinns in 1 oder 2 Extremitäten; od. leichte Verminderung von Berührungs- od. Schmerzempfinden und/oder mäßige Verminderung in allen propriozeptiven Tests in 3 oder 4 Extremitäten  
**4** = deutliche Verminderung von Berührungs-, Schmerzempfinden und Propriozeption einer oder kombiniert an 1 oder 2 Extremitäten; oder mäßige Verminderung von Berührungs- od. Schmerzempfinden und/oder schwere Einschränkung der Propriozeption in mehr als 2 Extremitäten; oder Verlust der Propriozeption in 1 Extremität  
**5** = weitgehender Sensibilitätsverlust in 1 oder 2 Extremitäten; oder mäßige Verminderung der Berührungs- oder Schmerzempfindung und/oder Verlust der Propriozeption am größten Teil des Körpers  
**6** = weitgehender Sensibilitätsverlust unterhalb des Kopfes

5. Blasen- Mastdarmfunktionen Wert:..... korrigiert\*: .....  
**0** = normal **1** = leichter Harnverhalt, leichter Harndrang \*Konversion nach Kappos:6=5, 5=4  
**2** = mäßig ausgeprägter Harn- und/oder Stuhlverhalt. Mäßig ausgeprägter imperativer Harn-, bzw. Stuhl drang. Seltene Harninkontinenz (<1/Woche), Vorlagen nötig  
**3** = häufige Urininkontinenz. (mehrfach/Woche bis 1/Tag), intermitt. Selbstkatheterisierung 1-2/die, manuelle Blasen- bzw. Darmentleerung)  
**4** = beinahe konstante Katheterisierung oder intermitt. >2mal/die und konstante Verwendung von Hilfsmitteln zur Stuhlentleerung  
**5** = Verlust der Blasenfunktionen  
**6** = Verlust von Blasen- und Darmfunktionen

6. Sehfunktionen (Visus korrigiert) Wert:..... korrigiert\*:  
.....  
**0** = normal  
**1** = Skotom, schlechtes Auge <1,0, besseres > 0,67 \*Konversion nach Kappos: 6=4, 5=3, 4=3, 3=2, 2=2, 1=1  
**2** = schwächeres Auge mit Skotom und/oder Visus 0,67-0,34

- 3** = schwächeres Auge mit ausgedehntem Skotom oder mäßige Gesichtsfeldeinschränkung, oder mit maximalem Visus 0,33-0,2  
**4** = schwächeres Auge mit deutlicher Gesichtsfeldeinschränkung und/oder maximalem Visus von 0,1- 0,2; Grad 3 plus maximaler Visus des besseren Auges 0,3 oder weniger  
**5** = schwächeres Auge mit maximalem Visus unter 0,1. Grad 4 plus maximaler Visus des besseren Auges von 0,3 oder weniger  
**6** = Grad 5 plus maximaler Visus des besseren Auges 0,3 oder weniger

#### 7. Geistige Funktionen

Wert:.....

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

#### Leistungsskala

EDSS - Wert: .....

- 0.0 = normale neurol. Untersuchung.  
1.0 = keine Behinderung, minimale Abnormitäten in einem funkt. System (FS) (d.h. Grad 1).  
1.5 = keine Behinderung, minimale Abnormitäten in mehr als einem FS (mehr als einmal Grad 1).  
2.0 = minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1).  
2.5 = minimale Behinderung in 2 FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1).  
3.0 = mäßiggradige Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere 0 oder 1) oder leichte Behinderung in 3 oder 4 FS ( 3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder 1), aber voll gehfähig.  
3.5 = voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder 2 FS Grad 2; oder 2 FS Grad 3; oder 5 FS Grad 2 (andere 0 oder 1).  
4.0 = gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens **500 m**. Aktiv während ca. 12 h pro Tag trotz relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1).  
4.5 = gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens **300 m**. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1).  
5.0 = gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa **200 m**. Behinderung schwer genug, um tägl. Aktivität zu beeinträchtigen (z.B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (Ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1; oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die für Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen).  
5.5 = gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa **100 m**. Behinderung schwer genug, um normale tägl. Aktivität unmöglich zu machen (FS Äquivalente wie Stufe 5.0).  
6.0 = bedarf intermittierend oder auf einer Seite konstant der **Unterstützung** (Krücke, Stock, Schiene) um etwa **100 m** ohne Rast zu gehen. (FS-Äquivalente wie 6.0).  
6.5 = benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa **20 m** ohne Rast zu gehen. (FS-Äquivalente: Kombination von mehr als zwei FS Grad 3 plus). *Wer signifikant mehr als 100m mit beidseitiger Unterstützung geht wird dennoch bei 6.0 eingestuft.*  
7.0 = unfähig, selbst mit Hilfe mehr als **5 m** zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe (FS-Äquivalente Kombinationen von mehr als 2 FS Grad 4 plus, selten, Pyramidenbahn Grad 5 allein).  
7.5 = unfähig, mehr als ein **paar Schritte** zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt evtl. motoris. Rollstuhl (FS-Äquivalente wie 7.0).  
8.0 = weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme (FS-Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen).  
8.5 = weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Eigener nützlicher Gebrauch der Arme, eigene Selbstpflege möglich (FS-Äquivalente wie 8.0).  
9.0 = hilfloser Pat. im Bett. Kann essen und kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus).  
9.5 = gänzlich hilfloser Pat. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen von Grad 4 und schlechter).  
10 = Tod infolge MS.

# Lebensqualitätsfragebogen (HALEMS 8.0)

*Dieser Bogen enthält viele Beschwerden, die gar nicht bei ihnen vorliegen müssen, möglicherweise auch nie vorliegen werden. Erschrecken sie nicht, er soll helfen, das Gespräch mit dem Arzt besser zu strukturieren. Bitte füllen sie alles aus, Danke!*

Name: .....

Datum: .....

	viel besser viel schlechter	besser	gleich	schlechter	
1. Im Vergleich zu der Situation <b>vor 1 Jahr</b> , wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?	1	2	3	4	5

	viel besser viel schlechter	besser	gleich	schlechter	
2. Im Vergleich zu der Situation <b>vor 4 Wochen</b> , wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?	1	2	3	4	5

3. Was sind Ihre **Hauptbeschwerden**? (Bitte markieren sie die drei wichtigsten: 1., 2., 3.)

- Gehen .....
- Funktion von Armen und Händen .....
- Kribbeln, Taubheitsgefühle .....
- Schmerzen .....
- Blasenkontrolle .....
- Darmkontrolle .....
- Sehstörungen .....
- Müdigkeit .....
- Denken und Merkfähigkeit .....
- Sprechen .....
- Schlucken .....
- schlechte Stimmung .....
- Sexualität .....

andere: .....

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
Wie sehr beeinträchtigen sie diese Beschwerden?	1	2	3	4	5

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

**Mißempfindungen**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
4. Ich habe Schmerzen.	1	2	3	4	5
5. Kribbeln/Taubheitsgefühle beeinträchtigen mich.	1	2	3	4	5

**Müdigkeit**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
6. Ich muß mich tagsüber ausruhen.	1	2	3	4	5
7. Ich habe Schwierigkeiten etwas anzufangen oder zu Ende zu führen weil ich müde bin.	1	2	3	4	5
8. Körperliche Betätigung führt zu einer deutlichen Zunahme meiner Müdigkeit	1	2	3	4	5
9. Ich bin aufgrund meiner Erschöpfung oft nicht in der Lage, klar zu denken.	1	2	3	4	5

**Denken**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
10. Ich habe Schwierigkeiten, neue Dinge zu lernen.	1	2	3	4	5
11. Ich habe Schwierigkeiten, mich zu erinnern.	1	2	3	4	5
12. ich habe Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren.	1	2	3	4	5
13. Ich habe Probleme, mehrere Dinge gleichzeitig zu machen.	1	2	3	4	5

**Sehen**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
14. Ich habe Probleme mit dem Lesen.	1	2	3	4	5
15. Ich habe Probleme mit der Orientierung oder dem Erkennen anderer Menschen.	1	2	3	4	5

**16. Ich kann gehen: (an guten Tagen)** ohne Gehhilfe mit Gehhilfe gar nicht bis zu 10, 20, 50,100, 200, 300, 500, 1000 m (*Zutreffendes ankringeln*) ..... km unbegrenzt**Gehstrecke** vor 1 Jahr: .....m/km    vor 2 Jahren .....m/km**Beweglichkeit / untere Extremität**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
17. Ich habe Schwierigkeiten, Sport zu treiben oder schnell zu laufen.	1	2	3	4	5
18. Ich habe Schwierigkeiten Treppen zu steigen.	1	2	3	4	5
19. Ich habe Probleme beim Gehen innerhalb der Wohnung.	1	2	3	4	5
20. Ich habe Schwierigkeiten, sicher zu stehen.	1	2	3	4	5

**Beweglichkeit / obere Extremität**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
21. Schreiben fällt mir schwer.	1	2	3	4	5
22. Es fällt mir schwer, die Wohnung zu putzen.	1	2	3	4	5
23. Ich habe Probleme, mir eine Mahlzeit zu machen.	1	2	3	4	5
24. Ich habe Probleme beim Waschen und Anziehen.	1	2	3	4	5
25. Alleine zu essen fällt mir schwer.	1	2	3	4	5

**Blase / Darm**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
26. Ich habe Schwierigkeiten, meine Blase zu kontrollieren.	1	2	3	4	5
27. Ich habe unwillkürlichen Urinabgang.	1	2	3	4	5
28. Ich habe Schwierigkeiten, meinen Stuhlgang zu kontrollieren.	1	2	3	4	5

**Kommunikation**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
29. Ich fühle mich von meine Freunden innerlich entfernt	1	2	3	4	5
30. Ich erhalte Unterstützung von Freunden oder Nachbarn.	1	2	3	4	5
31. Ich erhalte Unterstützung von meiner Familie.	1	2	3	4	5
32. Es ist schwierig, in der Familie von meiner Krankheit zu sprechen.	1	2	3	4	5

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
33. Meine Krankheit beeinträchtigt den Kontakt zu anderen Menschen (Freunde, Verwandte, Familie).	1	2	3	4	5
34. Ich fühle mich ausgeschlossen.	1	2	3	4	5
35. Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.	1	2	3	4	5

**Stimmung**

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
36. Ich bin deprimiert über meinen Gesundheitszustand.	1	2	3	4	5
37. Meine Krankheit macht mir Angst.	1	2	3	4	5
38. Ich kann mein Leben genießen.	1	2	3	4	5
39. Ich sehe einen Sinn in meinem Leben.	1	2	3	4	5
40. Ich habe Lust, etwas zu tun.	1	2	3	4	5
41. Haben sie sich in den letzten 2 Wochen an den meisten Tagen und die meiste Zeit des Tages deprimiert oder bedrückt gefühlt?	1	2	3	4	5
42. Haben sie in den letzten 2 Wochen kein Interesse, gehabt irgendetwas zu tun oder haben sie keine Freude an Dingen gehabt, die ihnen sonst Spaß gemacht haben?	1	2	3	4	5

**Gesamtbild**

43. Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---

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

	wenig sehr				
	1	2	3	4	5

## Screenshots des Multiple Sklerose Datenbanksystems (MSDS)

Ausgewählter Patient - Max Mustermann, geb. 08.11.1975

Patientenauswahl **Konsultation** Dateneingabe Zusammenfassung Besonderes Datenbank

Dokumentation für folgende Erkrankung **Multiple Sklerose**

**Neue Konsultation anlegen**

ambulant  
 stationär  
 Zusatzdiagnostik  
 Telefonat

prospektiv  
 retrospektiv

Daten selbst erhoben

Modus:

Untersuchung vom:

**Bisherige Untersuchungsdaten**

07.11.2004	ambulant
13.11.2003	ambulant
08.09.2003	stationär
28.08.2003	ambulant
01.07.2003	ambulant
23.06.2003	ambulant

Auswahl einer Voruntersuchung mittels Doppelklick.

Abbildung 21: Hauptfenster 2 mit der Zusammenfassung der Untersuchungsdaten

Ausgewählter Patient - Max Mustermann, geb. 08.11.1975 Untersuchung vom 07.11.2004

Patientenauswahl Konsultation **Dateneingabe** Zusammenfassung Besonderes Datenbank

**Angaben zur Anamnese**

Beschwerden  
Ausschlußdiagnostik  
Sonstige Erkrankungen  
Sozialanamnese  
Gewohnheiten  
Familienanamnese  
Medikation

**Scores**

EDSS  
MS Functional Composite

**Klinische Befunde**

Körperliche Untersuchung  
Labor - Blut/Serum/Urin  
Labor - Liquor  
VEPs  
SEPs - Medianus  
SEPs - Tibialis  
MEPs - Arme  
MEPs - Beine  
MRT - kraniell  
MRT - spinal  
Sonstige Untersuchungen

**Sonstige**

MS-Register  
Bioproben  
Stammbaum  
Verlauf  
Studien/Projekt-Editor  
Studienpatienten  
Memo zur Untersuchung

**Studien**

AWB Immunmodulation

Abbildung 22: Hauptfenster 3 für die Eingabe der Untersuchungsergebnisse

Ausgewählter Patient - Max Mustermann, geb. 08.11.1975 Untersuchung vom 07.11.2004

Patientenauswahl    Konsultation    Dateneingabe    **Zusammenfassung**    Besonderes    Datenbank

Hauptdiagnose: **Multiple Sklerose [G35]**

Krankheitsbeginn: 05.11.1993      Krankheitsdauer (Jahre): 16,9

Verlaufstyp (Lublin): schubförmiger Verlauf mit kompletten Remissionen

Diagnose (McDonald): McDonald: zeitlich klinisch - räumlich klinisch    McDonald    Poser

Krankheitsstadium: stabiler Zustand (Stadium 1)

Besonderes:       Aktennotiz

Angaben entsprechend des letzten Eintrages      Arztbericht     

Abbildung 23: Hauptfenster 4 zur genauen Definition der Diagnose

Bitte geben Sie die Bemerkungen als Freitext ein:

Bemerkungen vom 15.10.2010 :      automatische Anzeige beim nächsten Besuch

CAMBS:  
SDMT:  
TTW:  
FS:  
KS:  
DS:

Abbildung 24: Fenster „Memo zur Untersuchung“ mit unseren individuellen Eingabemodalitäten zu den Testergebnissen

## 7. Literaturverzeichnis

- **Achiron A, Barak Y (2003):**  
Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:443–446.
- **Amato MP, Ponziani G, Pracucci G et al. (1995):**  
Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 52:168–172.
- **Amato MP, Ponziani G, Siracusa G et al. (2001):**  
Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 58:1602–1606.
- **Amato MP, Ponziani G, Siracusa G et al. (2001):**  
Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis. A Reappraisal After 10 Years. *Arch Neurology*, 58:1602–1606 Benedict.
- **Amato MP, Portaccio E, Goretti B et al. (2010):**  
Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010 Dec;16(12):1474-82. Epub 2010 Aug 20.
- **Apel A, Greim B, König et al. (2005):**  
Krankheitsbewältigung bei Multipler Sklerose. *Aktuelle Neurologie* 2005; 32.
- **Arnett PA, Higginson CI, Voss WD et al. (1999):**  
Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999;13: 434-446.
- **Arnett PA & Randolph JJ (2006):**  
Longitudinal course of depression symptoms in MS. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 77, 606-610.
- **Bakshi R, Shaikh ZA & Mietich R (2000):**  
Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis* 6, 181-185.
- **Banas P, Jordan R, Fry-Smith A et al. (2000):**  
Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol. Assess* 4 (27).

- **Beatty WW, Goodkin DE, Monson N et al. (1989):**  
Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 46:1113–1119.
- **Beatty WW, Auperle RL (2002):**  
Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. Clin Neuropsychol. 2002;16:472-480.
- **Boringa JB, Lazeron RHC, Reuling IE et al. (2001):**  
The Brief Repeatable Battery of neuropsychological Tests: Normative Values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler 2001;7:263-267.
- **Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS et al. (1995):**  
Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. Arch Neurol. 2001;58:961–7.
- **Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG (1995):**  
Fatigue in MS is associated with specific clinical features. Acta Neurol Scand 1995; 92: 353-355.
- **Comi G, Filippi M, Martinelli V et al. (1995):**  
Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Sci 132:222–227.
- **Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. (2001):**  
Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet. 2001 May 19;357(9268):1576-82.
- **Compston, A. (1997):**  
Genetic epidemiology of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62; 553-561.
- **Confavreux C, Vukusic S (2002):**  
Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy; Curr Opin Neurol 2002; 15:257-266.
- **Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P (2003):**  
Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process Brain 2003; 126:770-782.

- **Confavreux C, Vukusic S (2006):**  
Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129(Pt 3):595-605.
- **Cotte S, von Ahsen N, Kruse N et al. (2009):**  
ABC-transporter gene-polymorphisms are potential pharmacogenetic markers for mitoxantrone response in multiple sclerosis. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2517-30. Epub 2009 Jul 15.
- **Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP et al. (1999):**  
The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1999 Apr;122 ( Pt 4):641-7.
- **Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A et al. (2009):**  
Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat. Rev. Neurol.* 5, 672–682 (2009); doi:10.1038/nrneurol.2009.178.
- **Denney DR, Sworowski LA, & Lynch SG (2005):**  
Cognitive impairment in three types of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 967-981.
- **De Stefano N, Battaglini M, Stromillo ML et al. (2006):**  
Brain damage as detected by magnetization transfer imaging is less pronounced in benign than in early relapsing multiple sclerosis.. *Brain*. 2006 Aug;129(Pt 8):2008-16. Epub 2006 Jun 30.
- **Dujardin K, Donze A, Hautecoeur P (1998):**  
Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5:61–66.
- **Ebers G.C., SADOVNIK A.D., RISCH N.J. (1995):**  
A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis, Canadian Collaborative Study Group *Nature* 377: 150-151.
- **Edan G, Miller D, Clanet M et al. (1997):**  
Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Feb;62(2):112-8.
- **Engel C, Greim B, Zettl UK (2005):**  
Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis patients *Nervenarzt* 76(8): 943-953.

- **Feinstein A (2002):**  
An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59: 674 – 678.
- **Feinstein A, Roy P, Lobaugh N et al. (2004):**  
Structural brain abnormalities in Multiple Sclerosis patient with major depression, *Neurology*, 62: 586–590.
- **Feinstein A (2004):**  
The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *Can. Journal of Psychiatry* 49: 157-163.
- **Feinstein A (2006):**  
Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 63 – 66.
- **Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG et al (1994):**  
The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9-14.
- **Flachenecker P, Zettl U, Götze U et al. (2005):**  
MS-Register in Deutschland Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Der Nervenarzt* 76: 967 - 975.
- **Foong J, Rozewicz L, Chong WK et al. (2000):**  
A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 247:97–101.
- **Frederickson S, Cheng Q, Jiang GX et al. (2003):**  
Elevated Suicide Risk among Patients with Multiple Sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology* 22: 146-152
- **Gold SM, Heesen C, Schulz H et al. (2001):**  
Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler.* 2001 Apr;7(2):119-130
- **Gold S, Schulz H, Mönch A et al. (2003):**  
Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Multiple Sclerosis*, 9, 404-410.
- **Gold R und Rieckmann P (2004):**  
*Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose*. 3. Auflage. Uni-Med Verlag, Bremen.

- **Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M et al. (2003):**  
Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. Behav Neurol 14(1-2): 39-45.
- **Haase CG, Tinnefeld M, Daum I et al. (2004):**  
Cognitive, but not mood dysfunction develops in multiple sclerosis during 7 years of following-up. European Neurology 2004; 52: 92 – 95.
- **Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS) (2002):**  
Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.
- **Haupts M, Geisel H, Janßen S et al. (1991):**  
Geschlechtsdifferente Krankheitsbewältigung und psychosomatische Störungen bei MSPatienten Akt. Neurol. 18: 13 (1991).
- **Hawkins SA, McDonnell GV (1999):**  
Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1999; 67: 148–152.
- **Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS et al. (1985):**  
Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. J Consult Clin Psychol 53:103–110.
- **Heesen C, Nawrath L, Reich C et al. (2006):**  
Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:34-39.
- **Heesen C, Böhm J, Reich C et al. (2008):**  
Valuable Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most Mult Scler 2008; 14; 988 originally published online May 27, 2008.
- **Heesen C, Köpke S, Fischer K (2009):**  
Diagnose, Prognose und Frühtherapie der Multiplen Sklerose.
- **Hemmer B, Cepok S, Nessler S et al. (2001):**  
Neue Forschungsansätze zur Therapie der Multiplen Sklerose Medizinische Klinik 2001 (96/Suppl. I), S. 23 – 28.

- **Henry JD & Beatty WW (2006):**  
Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44, 1166–1174.
- **Hoogervorst EL, Kalkers NF, Uitdehaag BM et al. (2002):**  
A study validating changes in the multiple sclerosis functional composite. *Arch Neurol*. 2002 Jan;59(1):113-6.
- **Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ et al. (2004):**  
Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 63: 335-339.
- **Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. (1996):**  
Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaboration Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39: 285-294 (1996).
- **Jacobs L, Rudick R, Simon J (2000):**  
Extended observations on MS patients treated with IM interferon-beta1a (Avonex): implications for modern MS trials and therapeutics. *J Neuroimmunol*. 2000 Jul 24;107(2):167-73.
- **Janssens W, van Doorn PA, de Boer JB et al. (2003):**  
Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners *Acta Neurologica Scandinavica* Volume 108, Issue 6, December 2003, Pages: 389–395, A. C. J.
- **Kantarci O, Siva A, Eraksoy M et al. (1998):**  
Survival and predictors of disability in Turkish MS patients *Neurology* September 1998 51:765-772.
- **Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. (2006):**  
Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1242-9. Epub 2006 Aug 16.
- **Kesselring J (2005):**  
*Multiple Sklerose*. 4., überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2005.
- **Krapf H, Morrissey SP, Zenker O et al. (2005):**  
Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology*. 2005 Sep 13;65(5):690-5.

- **Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J et al. (2006):**  
The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):584-94. Epub 2006 Jan 9.
- **Krupp LB, Sliwinski M, Masur DM et al. (1994):**  
Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1994 Jul;51(7):705-10.
- **Krupp LB, Coyle PK, Doscher C et al. (1995):**  
Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double blind, randomised parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 1995;45:1956-1961.
- **Krupp, L.B. & Elkins, L.E. (2000):**  
Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 55, 934-939.
- **Krupp LB, & Rizvi SA (2002):**  
Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 58, S 32-39.
- **Krzovska, M: (2006):**  
*Neurologie*. 1. Auflage. Elsevier Urban und Fischer, München, Jena.
- **Kujala P, Portin P, Ruutiainen J (1997):**  
The progress of cognitive decline in Multiple Sclerosis. A controlled 3-years follow up. *Brain* 120, 289–297.
- **Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B et al. (1977):**  
Studies on the natural history of multiple sclerosis--8. Early prognostic features other later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977; 30: 819-30.
- **Kurtzke, J.F. (1980):**  
Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurologica Scandinavica* 62: 65-80.
- **Lassmann H (1996):**  
Perspektiven der Multiple-Sklerose-Forschung *Wiener medizinische Wochenschrift* 1996 (146), S.528 – 532.

- **Lassmann H, Raine CS, Prineas JW (1998):**  
Immunopathology of Multiple Sclerosis: Report on an International Meeting Held at the Institute of Neurology of the University of Vienna Journal of Neuroimmunology 1998 (86), S. 213-217.
- **Lerdal A, Celius EG, Mowm T (2003):**  
Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. Mult Scler 2003; 9: 509-514.
- **Lublin FD, Reingold SC (1996):**  
Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey Neurology 1996; 46:907-911.
- **Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR (2005):**  
The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. Mult Scler 11: 469-476.
- **Matthews, W.B. (1991):**  
Clinical aspects - course and prognosis. In: Matthews, W.B. (Hrsg.): Mc Alpine's Multiple Sclerosis. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1991; 139 – 163.
- **McALPINE D (1964):**  
The Benign Form of Multiple Sclerosis: Results of a Long-term Study F.R.C.P.Brit. med. J., 1964, 2, 1029-1032.
- **Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N et al. (1997):**  
Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. Mult sclera 1997; 3(4):254-258.
- **Mohr DC, Hart S, Vella L 2007:**  
Reduction in disability in a randomized controlled trial of telephone-administered cognitive-behavioral therapy. Health Psychol. 2007 Sep;26(5):554-63.
- **Multiple Sklerose-Therapie Konsensus Gruppe (1999):**  
Immunomodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 70: 371-386.
- **Mumenthaler, M. & Mattle, K. (2002):**  
Neurologie. Stuttgart: Thieme.
- **Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M et al. (2000):**  
Multiple sclerosis N Engl J Med 2000; 343:938-952.

- **Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG (2003):**  
The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult Scler.* 2003 Mar;9(2):111-8.
- **Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL et al. (2004):**  
Clinical Implications of Benign Multiple Sclerosis: A 20-Year Population-Based Follow-up Study *Ann Neurol* 2004; 56:303–306
- **Pujol J, Bello J, Deus J et al. (1997):**  
Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 49: 1105-1110.
- **Ramsaransing G, Maurits N, Zwanikken C et al. (2001):**  
Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 345–347.
- **Ramsaransing GS, De Keyser J (2006):**  
Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 113: 359–369.
- **Rao SM, Leo GJ, Bernardin L et al (1991):**  
Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41:685–691.
- **Rao SM, Leo GJ, Ellington L et al. (1991):**  
Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41:692–696.
- **Richards RG, Sampson FC, Beard SM et al. (2002):**  
A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess.*;6(10):1-73.
- **Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G et al. (2003):**  
Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS<3.5. *Acta Neurol Scand* 108:323–326.
- **Sadovnick, A. D., P. A. Baird, et al. (1988):** "Multiple sclerosis: updated risks for relatives." *Am J Med Genet* 29(3): 533-41.
- **Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA et al. (1996):**  
Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet.* 1996 Jun 22;347(9017):1728-30.

- **Savettieri G, Messina D, Adreoli V et al. (2004):**  
Genderrelated effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol 2004;251:1208-1214.
- **Schulz D, Kopp B, Kunkel A et al. (2006):**  
Cognition in the early stage of multiple sclerosis. J Neurol (ahead of print).
- **Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. (1996):**  
Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:165-170.
- **Schwid SR, Covington M, Segal BM et al. (2002):**  
Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. Journal of Rehabilitation Research and Development 39 (2): 211-224.
- **Sheridan LK, Fitzgerald HE, Adams KM et al. (2006):**  
Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. Arch Clin Neuropsychol 21:23–8.
- **Shnek ZM, Foley FW, LaRocca NG et al. (1997):**  
Helplessness, self-efficacy, cognitive distortions, and depression in multiple sclerosis and spinal cord injury. Ann Behav Med. 1997; 19:287-294.
- **Siegert RJ, Abernethy DA (2005):**  
Depression in multiple sclerosis: a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 469-475.
- **Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ et al. (2001):**  
Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis Arch Neurol 58:115–121.
- **Steck A, Wiemers N (1999):**  
Multiple Sklerose: Epidemiologie, molekulare Pathologie und Therapie Schweizer medizinische Wochenschrift 1999 (129), S. 1764 – 1768.
- **Stenager EN, Koch-Henriksen N, Stenager E. (1996):**  
Risk factors for suicide in multiple sclerosis. Psychother Psychosom 1996;65:86-90.
- **Storch M, Lassman H (1997):**  
Pathology and Pathogenesis of Demyelinating Diseases Current Opinion in Neurology 1997 (10), S. 186 – 192.
- **Thompson, A. J. (1999):**  
Benign Multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 67 (2), S. 138.

- **Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F et al. (2000):**  
Diagnostic criteria for primary progressive Multiple sclerosis: a position paper. Ann Neurol, 47 (6), S. 831 – 835.
- **Tellez N, Rio J, Tintore M (2006):**  
Fatigue in multiple sclerosis persists over time : A longitudinal study. J Neurol. 2006 Jun 13.
- **Tinnefeld M, Treitz FH, Haase CG et al. (2005):**  
Attention and memory dysfunction in mild multiple sclerosis. Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscie. 255(5): 319-326.
- **Vass K (2006):**  
Multiple Sklerose: Diagnostik & Frühmanagement. Ärztemagazin, 7/06.
- **Wekerle H, Kojima K, Lannes-Vieira J et al. (1994):**  
Animalmodels. Ann Neurol 36: 47-53, 1994.
- **Wittchen H-U & Jacobi F (2005):**  
Size and Burden of Mental Disorders in Europe – A critical review and appraisal of 27 studies. European Neuropsychopharmacology, 15 (4), 357-376.
- **Zivadinov R, Sepsic J, Nasuelli D et al. (2001):**  
A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychia try 70:773–780.
- **Zorzon M, de Masi R, Nasuelli et al. (2001):**  
Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. J Neurol 248: 416-421.

## 8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, Prof. Dr. Christoph Heesen, für sein Vertrauen in mich und diese Arbeit, für seine freundschaftliche und engagierte Betreuung und für seine Geduld und Motivation, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit sehr geholfen haben.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Jana Poettgen bedanken, die mich bei der statistischen Auswertung unterstützt hat und für Fragen stets ein offenes Ohr hatte.

Auch meinen Eltern und Geschwistern möchte ich an dieser Stelle einen großen Dank aussprechen. Ihre Unterstützung und Motivation haben die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht.

Ein besonderer Dank gilt auch Nilgün Erikli, mit der ich zusammen das Projekt „MS in Hamburg“ begonnen, Seite an Seite die Aktenberge bezwungen und mit viel Durchhaltevermögen und gegenseitiger Motivation das Ziel erreicht habe.

## **9. Lebenslauf**

**Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen**

## 10. Eidesstattliche Versicherung

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

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

Unterschrift: .....