

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

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

Kommiss. Direktor: Prof. Dr. med. Dietmar Kuhl

Verlaufsformen und Therapie 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:

Nilgün Erikli
aus Hamburg

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 22.02.2013**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Christoph Heesen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Ibrahim Nergiz

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Petra Schmage

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	5
1.1 Thema und Fragestellung dieser Arbeit	5
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Pathogenese	6
1.4 Symptomatik der MS	7
1.5 Verlaufsformen der MS	9
1.6 Prognose und benigne MS	10
1.7 Immunmodulatorische Therapie bei MS	10
2. Material und Methodik	13
2.1 Beschreibung der MSDS-Datenbank	13
2.2 Systematische Dateneingabe	14
2.3 Auswertung der Daten	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Gesamtkohorte	20
3.1.1 Geschlechtsverteilung	20
3.1.2 Alter	21
3.1.3 Krankheitsdauer	21
3.1.4 Erstersymptome	21
3.1.5 EDSS	23
3.1.6 Konsultationen	24
3.2 Verlaufsformen	24
3.3 Ersterkrankte	28
3.3.4 Diagnosen	31
3.4 Beeinträchtigungsentwicklung	33
3.4.1 Veränderung des EDSS	33
3.4.2 Entwicklung des 9HPT	34
3.4.3 Entwicklung des CAMBS (Progression)	37
3.4.4 Entwicklung des SDMT (Standardabweichung)	38
3.5 Immuntherapie	40

4. Diskussion	49
4.1 Geschlechtsverteilung und Alter bei Erstbeschwerde	49
4.2 Erstsymptome der Gesamtkohorte	50
4.3 Patienten mit einer Erstsymptomatik vor max. drei Monaten	50
4.4 Beeinträchtigungsgrade	52
4.5 Verlaufsformen	53
4.6 Beeinträchtigungsentwicklung	55
4.7 Therapien	57
5. Zusammenfassung	59
6. Abkürzungsverzeichnis	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Anhänge	72
9. Danksagung	79
10. Lebenslauf	80
11. Eidesstattliche Versicherung	81

1. Einleitung

1.1 Thema und Fragestellung dieser Arbeit

Die Multiple Sklerose (MS) ist die in Deutschland am häufigsten vorkommende chronisch entzündlich demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich meist im frühen Erwachsenenalter (zw. dem 20. und 40. Lebensjahr) manifestiert und zu bleibenden Beeinträchtigungen führt [Noseworthy et al., 2000; Compston et al., 2002]. Hierbei kommt es zu entzündlichen Veränderungen und Abbauprozessen der Nervenzellen und der sie umgebenden Myelinscheiden.

Aus einer Stichprobe, der hochgerechnet 2682 MS-Erkrankten in Hamburg (Prävalenz von 149/100.000 Erkrankten bei ca. 1,8 Mio. Einwohnern) [Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008 – WHO], sollen MS-Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2008 in der MS-Ambulanz der Uniklinik Eppendorf in Hamburg vorgestellt haben, untersucht werden. Ziel ist eine Übersicht einer für Hamburg repräsentativen Kohorte von MS-Patienten nach verschiedenen soziodemografischen und klinischen Parametern. Im Einzelnen sollen die allgemeindemografischen Parameter „Alter“ und „Geschlecht“ sowie die MS-relevanten Daten „Erkrankungsdauer seit Erstsymptom“ und „seit Diagnose“, „Erstsymptomatik“ und der mittlere „EDSS“ (Expanded Disability Status Score) beschrieben werden. Innerhalb der Ersterkrankten (Erkrankungsdauer ≤ 3 Monate) soll nochmals genauer untersucht werden, wie häufig welche Erstbeschwerde vorkommt. Im Rahmen der Diagnostik sollen die Fragen:

- Wie häufig finden sich MS-typische Liquorbefunde?
- Wie häufig zeigen sich MS-typische MRT-Befunde?

beantwortet werden.

Weiterhin soll untersucht werden, wie häufig jeweilige Verlaufsform vorkommt und wie sich diese sowohl demografisch (Alter, Geschlecht), als auch hinsichtlich der Parameter EDSS, Erstsymptomatik und der Erkrankungsdauer unterscheiden. Einen weiteren Schwerpunkt der Untersuchung stellt die Beeinträchtigungsentwicklung der Hamburger MS-Kohorte dar. Hierbei werden Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von mind. 5 Jahren genauer untersucht. Die Beeinträchtigungsentwicklungen hinsichtlich EDSS, CAMBS (Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score), SDMT (Symbol Digit Modalities Test) und der MSFC-Parameter (Multiple

Sclerosis Functional Composite) 9HPT (Nine-Hole-Peg-Test) und T8 (Zeit die benötigt wird, um eine Strecke von 8 Metern zügig zu gehen) sollen dabei dargestellt werden. Zuletzt soll untersucht werden, wie viele und welche Patienten (Verlaufsformen) eine immunmodulierende Therapie erhalten. Untersucht werden hierbei Patienten, die mind. 5 oder 10 Jahre mit Interferonen, 5 oder 10 Jahre mit Glatirameracetat, 2 Jahre mit Tysabri, oder mind. 2 Jahre mit Mitoxantron therapiert wurden.

1.2 Epidemiologie

Die Gesamtzahl aller MS-Erkrankten weltweit liegt laut WHO bei 1,3 Millionen Menschen, von denen etwa 630.000 in Europa leben. In beiden Hemisphären tritt die MS mit zunehmendem Abstand vom Äquator vermehrt auf. Im europäischen Ranking liegt Deutschland mit 122.000 Erkrankten [Multiple sclerosis international federation, 2008] auf Platz eins der Häufigkeiten nach Ländern. Weltweit liegt die Prävalenz der MS-Erkrankten bei etwa 30/100.000 Personen, wobei regional betrachtet Europa mit 80/100.000 Erkrankten das höchste Aufkommen an Erkrankten hat. Deutschland liegt hier mit 149/100.000 Einwohner auf Platz drei nach Ungarn (176/100.000) und Slowenien (150/100.000). Bei der mittleren global geschätzten Inzidenz von 2,5/100.000 liegt wieder Europa mit 3,8/100.000 Neuerkrankten auf Platz eins [Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008 – WHO], allerdings liegt speziell Deutschland mit 2,8/100.000 weit hinten, wobei Island (10/100.000) und Ungarn (9,8/100.000) zu den Ländern mit den meisten Neuerkrankungen gehören. Sowohl weltweit als auch in Europa liegt das Alter der Erstmanifestation bei 29,2 Jahren. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen liegt weltweit bei $m/f=0,5$ oder $1/2$. In Europa ist das Verhältnis leicht in Richtung der Männer mit $m/f=0,6$ oder $1/1,7$ verschoben [Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008 – WHO].

1.3 Pathogenese

Die MS wird als eine immunvermittelte, primär demyelinisierende Erkrankung des ZNS mit sekundärer Axondegeneration klassifiziert [Trapp et al., 2008]. Hierbei kommt es zu fokal entmarkten Plaques in der weißen Substanz, Demyelinisierungen der grauen Substanz und diffusen Schäden der sogenannten „normal erscheinenden weißen Substanz“ [Griffin et al., 2002; Lassmann et al., 2007], die im quantitativen MRT sichtbar werden [Miller, 2002]. Auch scheint bei diesen Patienten eine geneti-

sche Disposition vorzuliegen, bei der die Anzahl der zirkulierenden T-Zellen gegen Myelinantigene im Vergleich zu Normalpersonen erhöht ist. Für die direkte Stimulierung der autoreaktiven T-Zellen werden äußere Noxen (z.B. Viren) diskutiert, indirekt könnte die Stimulierung durch das Wegfallen von hemmenden Regulationsmechanismen erfolgen. Um den gewebedestruierenden Prozess auszulösen, ist vermutlich das Zusammentreffen mehrerer Faktoren notwendig [Zipp et al., 1997]. Es werden vier verschiedene Demyelinisierungsmuster postuliert, die in „primär immunologisch induzierte“ (Subtyp I: Makrophagen-/T-Zell-mediert; Subtyp II: antikörper-/komplementmediert) und „Störungen des Oligodendritenstoffwechsels“ (Subtyp III: Oligodendrozytenapoptose, Verlust von myelinassoziiertem Glykoprotein (MAG), Hypoxiezeichen; Subtyp IV: Untergang von Oligodendrozyten in der periläsionalen weissen Substanz) unterteilt werden [Lassmann et al., 2001]. Die immunpathogenetisch entscheidende Rolle der T-Lymphozyten [Hohlfeld et al., 1997] wurde aus Beobachtungen in einem Tiermodell der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) entwickelt, wobei gesunde Empfängertiere einige Tage nach Übertragung myelinspezifischer T-Lymphozyten eine ZNS-Entzündung mit schweren neurologischen Ausfällen aufwiesen [Gold et al., 2006; Krishnamoorthy et al., 2009].

1.4 Symptomatik der MS

Es gibt nur wenige krankheitsspezifische Symptome der MS, da das Spektrum der im ZNS betroffenen Areale sehr groß ist, und dementsprechend groß auch die Vielfalt der Symptomatik ausfallen kann. Als besonders charakteristisch können allerdings das Lhermitte-Zeichen (beim passiven Beugen des Kopfes nach vorne kommt es zu einer unangenehmen „elektrisierenden“ Parästhesie von Rumpf und Armen) und das Uthoff-Phänomen (massive Verschlechterung der Symptome bei Anstieg der Körpertemperatur wie z.B. nach einem heißen Bad) angesehen werden [Compston et al., 2008]. Zu den häufigsten körperlichen und kognitiven Symptomen der Erkrankung gehören Schwächung/Lähmung, Müdigkeit, Ataxie, Blasen- und Mastdarmstörungen, Störungen der Sensibilität, Sehbehinderungen, aber auch Depression und kognitive Beeinträchtigungen. Schwächungen und Lähmungen betreffen in der Regel mehr die unteren als die oberen Extremitäten und können zunächst auch nur nach körperlichen Anstrengungen auftreten, wohingegen Ruhe wieder zu einem Rückgang der Symptomatik führen kann. Abgesehen von den Extremitäten kann es auch zu einer respiratorischen Muskelschwäche kommen, die im schweren Fall zum Tod,

bzw. zu einer hohen Anfälligkeit für Infektionen der Atemwege führen kann. Störungen der Sensibilität betreffen das Berührungsempfinden, Vibrationsempfinden, Parästhesien und das Lageempfinden, welches auch in Abwesenheit von Schwächung oder Lähmung dazu führen kann, dass man nicht mehr in der Lage ist eine oder beide Hände zu nutzen. Blasen- und Mastdarmprobleme machen sich häufig durch Harn- und Stuhlinkontinenz, unvollständige Entleerung und auch vermehrten Harndrang bemerkbar. Gerade bei körperlich behinderten Patienten ist diese Symptomatik besonders belastend. Häufig geht mit einer Blasen- und Mastdarmsymptomatik auch eine sexuelle Dysfunktion einher. Eine weitere häufige Symptomatik ist der Schmerz, der einerseits durch MS spezifische Symptome wie Muskelkrämpfe, andererseits auch direkt durch den Krankheitsprozess ausgelöst werden kann. Auch kann dem Ganzen eine Steroidinduzierte Osteoporose zugrunde liegen. Kognitive Probleme oder auch eine Demenz können bereits im Frühstadium der Erkrankung auftreten, kommen aber so wie die Blasen- und Mastdarmstörungen, die Fatigue und die Schmerzen eher im späteren Verlauf der Erkrankung vor. Auch depressive Störungen sind unter MS-Patienten häufig anzutreffen und kommen hier häufiger vor als unter der Normalbevölkerung. Sensible Ausfälle, Paresen und die Optikusneuritis sind Symptome, die sich besonders im frühen Verlauf der Erkrankung manifestieren (Richards, Sampson et al. 2002). Die Optikusneuritis zeichnet sich hierbei durch verschwommenes Sehen („Schleiersehen“) bis hin zum vollständigen Funktionsausfall, Minderung der Sehschärfe, Lichtsensationen bei Augenbewegungen oder durch Druck und/oder Bewegungsschmerz des betroffenen Auges aus [Pette et al., 2000]. Die vorliegenden Symptome können hierbei ein- bzw. beidseitig auftreten [Poeck und Hacke, 1998]. Im Bereich des Hirnstammes tritt häufig die internukleäre Ophthalmoplegie auf, bei der eine Läsion im Bereich des Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) vorliegt, zu einer Adduktionsstörung des betroffenen Auges bei erhaltener Konvergenzreaktion und zu einem Nystagmus (unwillkürliche, ruckartige Bewegungen/Störung der Augenmotilität) am kontralateralen Auge führt. Auch kommt es zu Augenmuskelparesen (N. III, IV, VI) mit Doppelbildersehen (willkürliche Bewegungen/Störung der Augenmotorik), Blickrichtungsnystagmus und überschießenden Augenbewegungen [Poeck und Hacke, 1998]. Die Trigeminusneuralgie tritt bei etwa 1% der Patienten auf und kommt somit häufiger unter MS-Patienten vor als unter der Normalbevölkerung [Rasche et al., 2004]. Störungen im Bereich des Kleinhirns führen meist zu einer Ataxie wodurch der Gang und auch das Stehen unsicher und

schwankend werden. Bei Schädigung der nervalen Sprachmotorik tritt eine Dysarthrie auf, die sich durch eine schleppende oder verwaschene Sprechweise (skandierende Sprache) ausdrückt [Mumenthaler, 1997].

1.5 Verlaufsformen der MS

Grundsätzlich kann nach Lublin und Reingold [1996] ein schubförmiger von einem chronisch progredienten Verlauf unterschieden werden. Diese Verlaufsformen richten sich nach dem klinischen Erscheinungsbild. Die wichtigsten Kategorien sind der primär chronisch progrediente Verlauf (PPMS), der schubförmig remittierende Verlauf (SRMS) und der sekundär chronisch progrediente Verlauf (SPMS). Zu Beginn zeigen 85–90% der Patienten einen schubförmig remittierenden Verlauf. Bei dieser Verlaufsform kommt es nach Auftreten von Symptomen zu einer Rückbildung dergleichen. Dieses kann entweder vollständig geschehen, in diesem Fall spricht man von einem schubförmig remittierenden Verlauf, oder es bleiben Anteile der Symptomatik zurück, was als schubförmig progredient bezeichnet wird [Flachenecker et al., 2005]. Das Intervall zwischen den einzelnen Schüben variiert erheblich und kann Wochen bis Jahre betragen. Als „Schub“ werden nach Ausschluss physiologischer Schwankungen akute, ohne assoziierte Infekte oder Fieber auftretende neurologische Ausfälle bzw. eine Verschlechterung vorbestehender Symptome bezeichnet, die mindestens 24h lang anhalten. Symptome die innerhalb von 4 Wochen nach der letzten schubförmigen Verschlechterung auftreten, werden immer noch zur selben Exazerbation gerechnet. Etwa 40% der Patienten mit SRMS entwickeln innerhalb von 10 Jahren eine SPMS [Confavreux, 2000]. Dabei kommt es zu einer progredienten Verschlechterung des Krankheitsbildes, die zusätzlich von weiteren Schüben begleitet sein kann. 10% der Patienten zeigen zu Beginn einen primär chronisch progredienten Verlauf. Sie ist die seltenste Verlaufsform und eher bei Krankheitsbeginn in höherem Alter zu beobachten. Diese Manifestationsart verläuft meist ohne Schübe progredient. Sie kann von Schüben überlagert sein, wobei mit jedem Schub bestehende Symptome verstärkt werden, oder es zur Ausbildung zusätzlicher, neuer Symptome kommt.

1.6 Prognose und benigne MS

Auf Grund des heterogenen Krankheitsbildes, ist eine individuelle Prognosestellung schwierig. Degenhardt et al. [2009] haben in einer Übersichtsarbeit eine Reihe verschiedener natürlicher Verlaufsstudien hinsichtlich einheitlicher Prognosefaktoren untersucht. Zusammenfassend ist man sich über den negativen Einfluss einer progredienten Verlaufsform und eines schnellen Erreichens eines hohen Behinderungsgrades einig. Für einen prognostisch negativen Verlauf bei SRMS und SPMS sprechen eine hohe initiale Schubfrequenz, ein kürzeres Intervall zwischen dem ersten und dem zweiten Schub und eine hohe Behinderung in den ersten 5 Jahren. Bei einer PPMS spricht ein hoher Behinderungsgrad in den ersten 2 und 5 Jahren für einen negativen Verlauf. Auch spricht die Beteiligung mehrerer Funktionssysteme eher für einen prognostisch schlechten Verlauf. Jedoch können diese Faktoren auch nur als grobe Richtlinien für jeden Einzelnen betrachtet werden. Es gibt durchaus Patienten, die über einen längeren Krankheitsverlauf keine nennenswerten Behinderungen aufweisen. Eine Diskussion zur diesen sog. „benignen“ Verläufen in der Hamburger MS-Kohorte, wird in der Dissertation von Sahar Hajilou beschrieben.

1.7 Immunmodulatorische Therapie bei MS

Die therapeutischen Ziele einer medikamentösen Therapie liegen heute in der Abkürzung eines akuten Schubes und der Minderung des Schweregrades neurologischer Ausfälle. Es wird davon ausgegangen, dass mit frühzeitiger Abschwächung der Entzündungsreaktion auch der zytotoxische Schaden im Nervengewebe begrenzt wird. Grundsätzlich wird mit einer Basistherapie eine Reduktion der Schubzahl und ein Abbremsen der Behinderungsprogression mit Interferon- β -Präparaten, bzw. Glatirameracetaten angestrebt und von einer eskalierenden Langzeittherapie mit Mitoxantron bzw. Natalizumab unterschieden.

Basistherapie mit Interferon- β -Präparaten

In diese Gruppe gehören die vier rekombinanten IFN- β -Präparate Betaferon[®], Avonex[®], Rebif[®] sowie Extavia[®], deren Zulassung für die Behandlung der schubförmigen MS erfolgte [IFN β Multiple Sclerosis Study Group, 1993; IFN β Multiple Sclerosis Study Group, 1995; PRISMS, 1998; Jacobs et al., 1996]. Im speziellen wurde 1995 Betaferon[®] bei Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis und hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS durch die

EMA („evaluation of medicinal products“) zugelassen. Der positive Effekt der frühzeitigen IFN-Therapie auf die Schubreduktion und auf eine Verzögerung der Behinderungsprogression in einer frühen Phase der Erkrankung nach dem ersten klinischen Ereignis konnte ebenfalls nachgewiesen werden [Comi, 2001; Jacobs, 2001, Freedman et al., 2008]. Für alle drei IFN- β -Präparate liegen mittlerweile Langzeitbeobachtungen von bis zu 16 Jahren vor, die zeigen, dass im Verlauf der Behandlung nicht mit neuen, schwer-wiegenden Nebenwirkungen gerechnet werden muss und somit die Sicherheit auch in der langjährigen Anwendung bestätigt ist [Buttmann M., Rieckmann P., 2007]. Jedoch ist zu beachten, dass sich unter der Medikation mit IFN- β -Präparaten neutralisierende Antikörper (NAB) bilden können [Sorensen et al., 2005]. Eine unabhängige Untersuchung an dänischen MS-Patienten zeigte, dass die Frequenz der Schübe bei Patienten mit hochtitrigen NAB wieder erhöht ist [Sorensen et al., 2003].

Basistherapie mit Glatirameracetat

In der EU ist Glatirameracetat (*Copaxone*[®]) zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen, mit dem Ziel, die Schubfrequenz bei Patienten, die ohne Hilfe gehfähig sind zu reduzieren. Weiterhin wurde 2009 das Präparat zur Behandlung einer noch nicht gesicherten MS zugelassen, wenn eine klar definierte, klinisch erste Episode mit einem hohen Risiko, eine klinische MS zu entwickeln, besteht. Eine Zulassung für die PPMS und die SPMS besteht nicht, da keine signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufes nachgewiesen werden konnte [Teitelbaum, 1997]. Die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit des Medikamentes wurde durch ein 22-Jahre-Follow-up bestätigt [Miller, 2008].

Eskalierende Therapie mit Mitoxantron

Mitoxantron wird bei einer SPMS mit hoher Krankheitsaktivität (Progression) oder einer SRMS bei Versagen der immunmodulatorischen Therapie, oder bei drohendem Funktionsverlust eingesetzt. Durch eine erfolgreiche europäische Dosisvergleichsstudie zum Einsatz von Mitoxantron bei hoher Schubfrequenz bzw. sekundär progredientem Verlauf wurde das Medikament in Europa und den USA zugelassen [Hartung et al., 2002]. Bei einer PPMS konnte bislang kein Nutzen nachgewiesen werden. Die kumulative Lebenszeitdosis ist auf Grund seiner Kardiotoxizität aktuell

auf 140 mg/m^2 Körperoberfläche begrenzt. Daneben muss über eine mögliche Amenorrhö, Infertilität und Sekundärleukämierisiko aufgeklärt werden.

Eskalierende Therapie mit Natalizumab

Natalizumab (Tysabri[®]) wird zur Therapie einer SRMS angewendet, bei der Schübe auftreten, die nicht remittieren, wenn eine Therapie mit IFN- β -Präparaten erfolglos bleibt, oder die Krankheitsprogression hoch ist [European Medicines Agency, 2010]. Nebenwirkungen einer Tysabri-Therapie können einerseits eine allergene Reaktion auf das Fremdeiweiß sein, andererseits kann es wie bei IFN- β -Präparaten zur Bildung von NAB führen. Eine besonders schwerwiegende Nebenwirkung ist die JC-Virus-bedingte PML (progressiven multifokalen Leukenzephalopathie), die oft tödlich verläuft oder bleibende Schäden verursachen kann.

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 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 durch Prof. Dr. 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 entschei-

denden 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:

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, 9HPT, CAMBS, T8 und SDMT. Auf diese wird unten näher eingegangen.

Standardisierte Untersuchungsmethoden

Für die Untersuchungsergebnisse des EDSS, 9HPT und T8 stehen Eingabefelder im MSDS zur Verfügung. Diese Felder stehen für CAMBS und SDMT 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 ≥ 4 auch ohne Nennung der einzelnen Funktionssysteme (FS) einfach über die Gehstrecke eingegeben werden können, die FS bleiben in diesem Fall auf „0“. 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.

Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS)

Der Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS, Mumford und Compston, 1993) dient als Ergänzung des EDSS, indem der aktuelle Zustand des Patienten vor dem Hintergrund des klinischen Verlaufs dokumentiert wird und somit Schübe und die Dynamik der Erkrankung in den letzten 12 Monaten erfasst werden sollen. Beurteilt werden objektive Beeinträchtigung (D - Disability), ob eine Schubsymptomatik besteht (R - Rezidiv), die Dynamik der MS im letzten Jahr (P – Progression) und die subjektive Beeinträchtigung im Ausfüllen alltäglicher Rollen als Selbstbeurteilung durch den Patienten (H – Handicap). Die Dynamik kann mit folgenden Werten angegeben werden:

P1 = keine Veränderungen

P2 = geringe Verschlechterung im letzten Jahr

P3 = mäßige Verschlechterung im letzten Jahr

P4 = deutliche Verschlechterung im letzten Jahr

P5 = massive Verschlechterung

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 Beeinträch-

tigung wird durch weitere Daten bestätigt (Parmenter et al., 2007). 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 (s. Anhang) 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.

Nine hole peg test (9HPT)

Der Nine Hole Peg Test (9HPT) dient zur Quantifizierung einer möglichen Funktionsstörung der oberen Extremität (Goodkin et al, 1988). Hierfür wird die Zeit gemessen, die ein Patient benötigt, um 9 Stifte einzeln in möglichst kurzer Zeit in die Bohrungen eines dafür vorgesehenen Steckbrettes einzubringen und direkt im Anschluss wieder zu entfernen. Der Test wird zunächst zweimal mit der dominanten Hand und danach zweimal mit der nichtdominanten Hand durchgeführt. Als Ergebnis dieses Testes wird der Durchschnittswert der vier Einzelmessungen ermittelt. Die durchschnittlichen Normwerte können der Tabelle im Anhang entnommen werden.

T8 und T20

Mit dem T8 und T20 wird gemessen, wie schnell Patienten eine Strecke von acht Metern bzw. 20 Metern gehen können. Diese Gehstreckenmessungen haben zu den bislang üblichen und anerkannten klinischen Testgrößen gezählt (Alpen, 2009). Für die Messung der Gehzeiten auf acht Metern (T8) und auf 20 Metern (T20) wurde in den Räumlichkeiten des Instituts für Neuroimmunologie und Klinische Multiple Skleroseforschung eine gerade Strecke festgelegt. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit der Messergebnisse wird ausschließlich diese verwendet. Die Patienten werden zunächst eingewiesen nicht zu rennen, sondern mit schnellstmöglicher Geschwindigkeit

zu gehen, d.h. stets Kontakt zwischen Boden und Füßen zu halten. Der Unterschied wird den Patienten demonstriert und die Zeit mit Hilfe einer Stoppuhr genommen. Gestartet wird aus stehender Position. Der Untersucher begleitet die Patienten in deren Schrittempo im Gleichschritt, dies gewährleistet eine genauere Zeitnahme. Als Ergebnis der Untersuchung von Alpen (2009) wurde festgestellt, dass der T20 das Gehvermögen nicht sensitiver widerspiegelt als der T8. Folglich wurde der T20 zugunsten des T8 im klinischen Alltag nicht mehr benutzt und ist aus diesem Grund auch nicht mehr Gegenstand unserer Untersuchung.

Eingabe klinischer Befunde

MRT

Daten zum MRT konnten einerseits aus dem Arztbrief, andererseits auch, soweit sie vorlagen, aus dem Befund direkt abgelesen und eingegeben werden.

Problem: Kompatibilität

Die Form der MRT-Befunde aus den Akten war nicht kompatibel mit dem Modus der Eingabefelder im MSDS. Nur teilweise lagen UKE-eigene Befunde vor. Aus diesem Grund haben wir uns darauf geeinigt, ausschließlich das Datum der Untersuchung, und die Beurteilung / Spezifität einzutragen. Dieses gilt sowohl für den kraniellen als auch für den spinalen MRT-Befund.

Liquor

Untersuchungsergebnisse des Liquors konnten ebenfalls aus dem Arztbrief, bzw. aus dem Laborbefund direkt entnommen werden. Unter dem Eingabefeld der klinischen Befunde (Labor – Liquor) stehen zwei Möglichkeiten der Dateneingabe zur Verfügung (qualitativ und quantitativ). Wir haben uns auf die Eingabe der Befunde unter der Option „qualitativ“ geeinigt, unter der die Parameter „Zellzahl“, „Gesamteiweiß“ und „OKB: pos/neg“ abgefragt wurden.

Eingabe der Diagnosen

Zur Festlegung der Diagnose dient der aktuellste Arztbrief. Allerdings gibt das Programm immer nur die aktuelle Verlaufsform wider, Übergänge von einer Verlaufsform in eine andere können somit 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.

Zur Darstellung der Beeinträchtigungsentwicklung wurden Balkendiagramme gewählt durch welche ein möglichst langer Zeitraum anschaulich untersucht werden konnte. Um eine repräsentative Anzahl an Patienten zu gewährleisten haben wir bei der Darstellung der Beeinträchtigungsentwicklung in der Gesamtkohorte ein Intervall von 5 Jahren gewählt, während wir in der Beeinträchtigungsentwicklung der therapierten Patienten ein Zweijahresintervall auf Grund der niedrigeren Patientenzahlen angewendet haben.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkohorte:

Für diese retrospektive Studie wurden die Patienten (n= 1689), die sich im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2008 in der MS Ambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf vorgestellt haben anhand ihrer Patientenakten in die MSDS-Datenbank (Version 3.0) eingespeist und ausgewertet. Am 31.08.2009 wurde die Dateneingabe beendet und die Datenbank eingefroren. In die untersuchte Gesamtkohorte wurden nur Patienten einbezogen, bei denen eine der Diagnosen MS, V.a. MS und Optikusneuritis gestellt wurde.

Allgemeine Demografie der Gesamtkohorte	
Anzahl Patienten (Diagnosen: MS, V.a. MS und OKN)	1491
Männer (Anzahl (%))	439 (29,4)
Frauen (Anzahl (%))	1052 (70,6)
Alter (Mittelwert)	44,1 ± 11,2
Erkrankungsdauer seit Erstsymptom	11,8 ± 8,6
Erkrankungsdauer seit Jahr der Diagnosestellung	8,9 ± 7,2
Multiple Sklerose (Anzahl (%))	1271 (85,2)
V.a. Multiple Sklerose (Anzahl (%))	61 (4,1)
Optikusneuritis (Anzahl (%))	159 (10,7)
Verlaufsform (VF): Erstmanifestation (Anzahl (%))	39 (2,6)
VF: SRMS (Anzahl (%))	798 (53,5)
VF: SPMS (Anzahl (%))	337 (22,6)
VF: PPMS (Anzahl (%))	229 (15,4)
Patienten mit einer Therapie* (Anzahl (%))	835 (56)
EDSS (Mittelwert)	3,4 ± 2,2
Konsultationen (Ø Anzahl)	8,4 ± 3,5

*Tabelle 1: Zusammenstellung der allgemein-demographischen und MS relevanten Daten. *Hierbei handelt es sich nicht um laufende Therapien, sondern um Therapien, die irgendwann im Laufe ihrer Erkrankung stattgefunden haben.*

3.1.1 Geschlechtsverteilung

Die oben definierte Gesamtkohorte setzt sich aus 439 Männern und 1052 Frauen zusammen. Dies entspricht einem Verhältnis m:f = 1:2,5.

3.1.2 Alter

Das mittlere Alter aller Patienten (n=1491) beträgt $44,1 \pm 11,2$ Jahre. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Auswertung reicht von 17,1 bis 76,5 Jahren, dabei sind die Frauen im Durchschnitt 43,9 und die Männer im Durchschnitt 44,6 Jahre alt.

3.1.3 Krankheitsdauer

Die Patienten sind durchschnittlich bereits seit 10,4 Jahren krank. Dabei trat das erste, vom Patienten registrierte, Symptom vor 11,8 Jahren auf, die Diagnosen wurden etwa vor 8,9 Jahren gestellt. Im Mittel dauert es demnach etwa 2,9 Jahre vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung. Betrachtet man die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom bezogen auf die Geschlechter, stellt sich ein signifikanter Unterschied dar ($p=0,03$), wobei die Patienten weiblichen Geschlechts etwa 12,1 Jahre und die männlichen Geschlechts etwa 11 Jahre erkrankt sind. Bei Betrachtung der Erkrankungsdauer seit dem Jahr der Diagnosestellung stellt sich ein Trend (Signifikanz ($p=0,07$)) im Unterschied dar. Die Männer sind durchschnittlich 8,3 Jahre, die Frauen seit durchschnittlich 9,1 Jahren erkrankt.

3.1.4 Erstsymptome

Insgesamt wurden 2022 Erstsymptome registriert. Verteilt man diese auf die Anzahl der Patienten, so wies jeder Patient im Durchschnitt 1,4 Erstsymptome auf. Die Erstbeschwerden werden in acht Hauptkategorien klassifiziert und verteilen sich wie in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

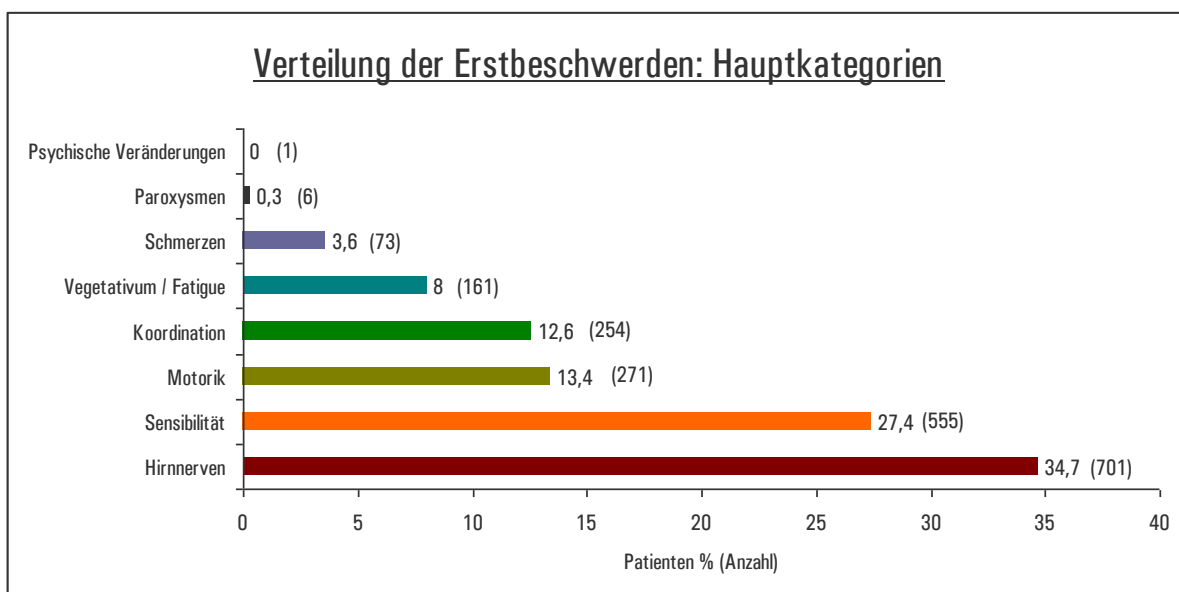


Abbildung 1: Verteilung der registrierten Erstbeschwerden (n=2022) in deren Hauptkategorien innerhalb der Gesamtkohorte (n=1491)

Hirnnervenfunktionsstörungen (34,7%) und Sensibilitätsstörungen (27,4%) stellen über die Hälfte aller Erstbeschwerden dar (zusammen 62,1%). Darauf folgen in fast gleichen Anteilen Motorik- (13,4 %) und Koordinationsstörungen (12,6%). Die Aufschlüsselung in die Unterkategorien wird in folgender Abbildung dargestellt. Dabei wurden zur besseren Übersichtlichkeit einige Symptome zusammengefasst, so dass noch 30 Unterkategorien vorliegen.

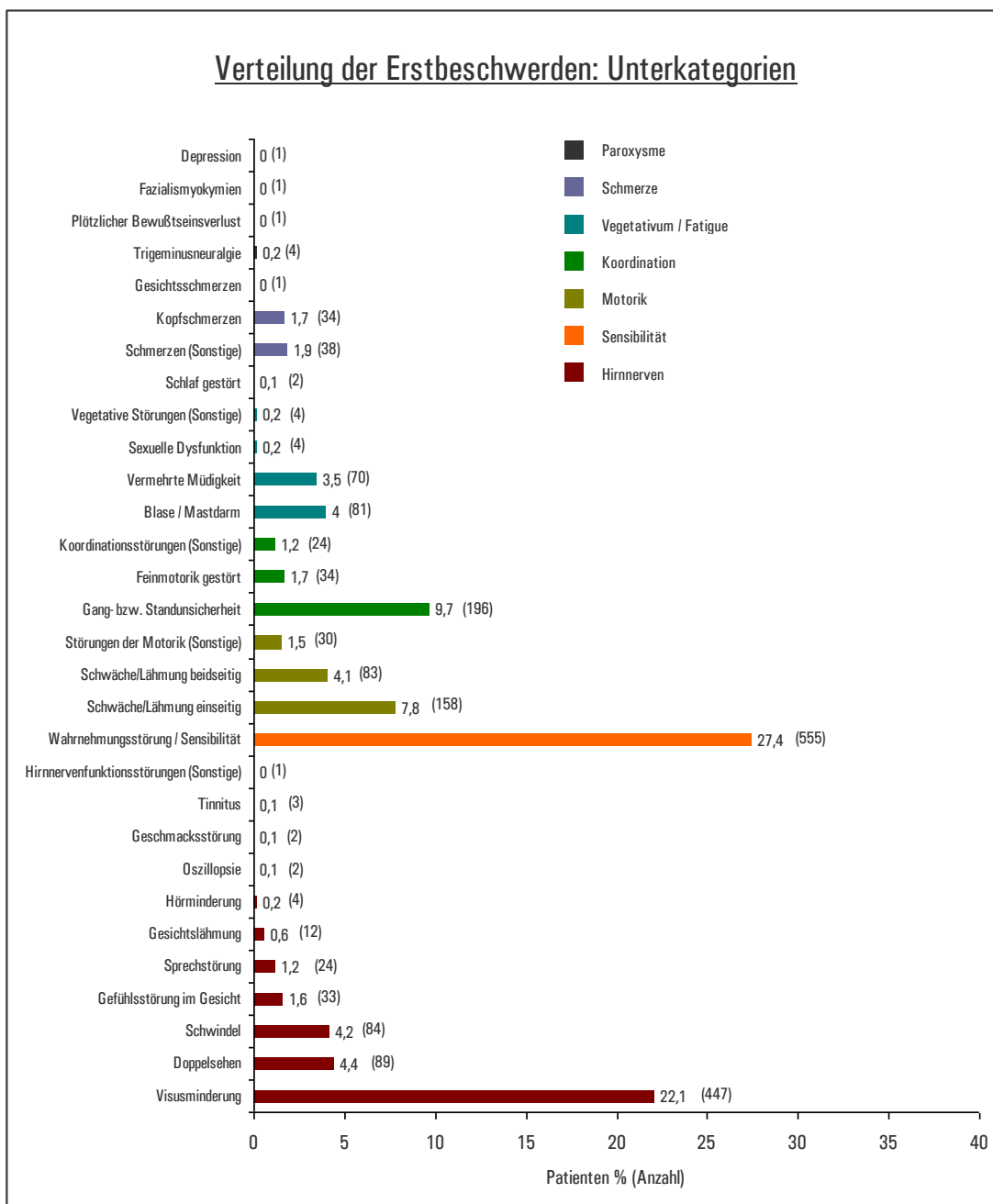


Abbildung 2: Verteilung der registrierten Erstbeschwerden (n=2022) in deren Unterkategorien der Gesamtkohorte (n=1491)

Störungen, welche die Augen betreffen (Visusminderung und Doppelsehen), sind mit 26,5% die häufigsten Hirnnervenfunktionsstörungen und bilden mit den Wahrnehmungsstörungen/Sensibilität zusammen die größte Gruppe. Unter den Störungen der Motorik sind es hauptsächlich Lähmungen der Extremitäten. Dabei kommen diese häufiger einseitig (7,8%) als beidseitig (4,1%) vor. Störungen der Koordination betreffen eher die Stand- und Gangsicherheit (9,7%), als Feinmotorikstörungen (1,7%). In der Gruppe der vegetativen Störungen/Fatigue betreffen 4% die Blase- und Mastdarmfunktion. Eine vermehrte Müdigkeit tritt ebenso mit fast 4% eher selten als Erstbeschwerde auf. Immerhin noch 3,6% der Patienten (72 Patienten) klagen über Schmerzen als erstes Symptom, Paroxysmen scheine keine große Rolle bei den Erstbeschwerden zu spielen.

3.1.5 EDSS

Von 1479 Patienten liegt ein EDSS vor, dessen Grade sich wie in Abbildung 3 dargestellt verteilen. Die Verteilung der EDSS-Grade reicht zum Zeitpunkt der Auswertung von 0 bis 9.

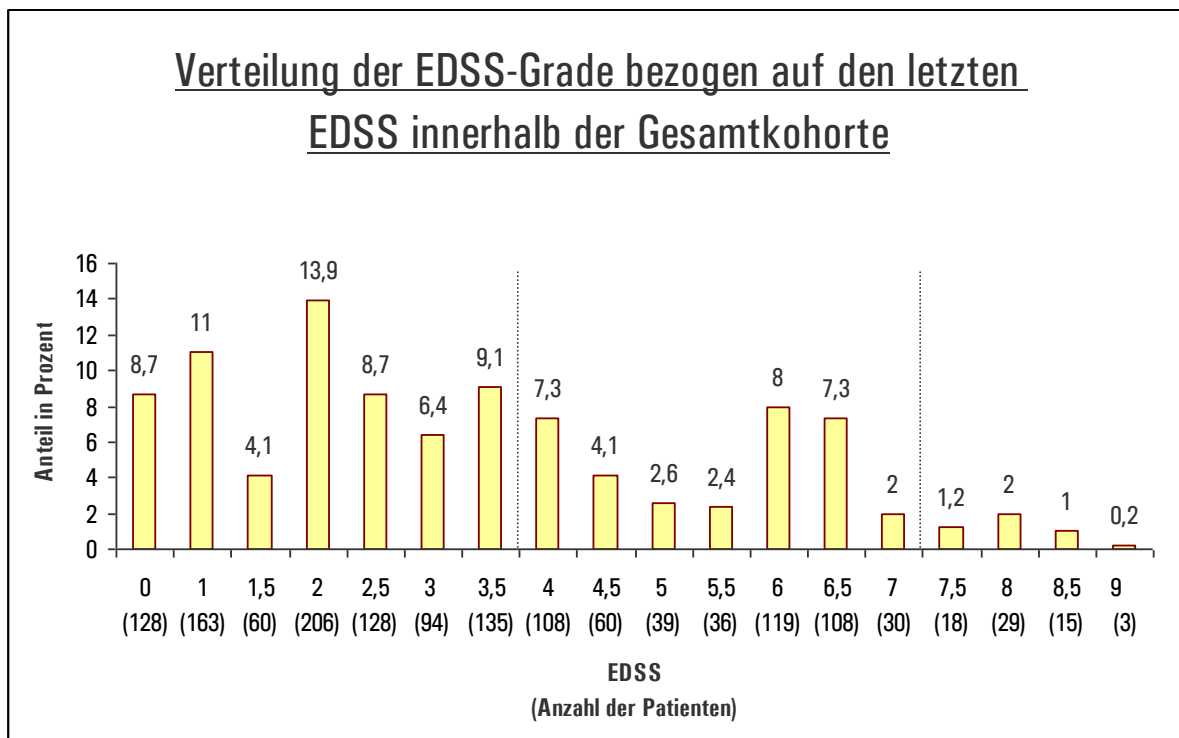


Abbildung 3: Verteilungsstruktur des EDSS

Die Patienten (n=1479) weisen einen mittleren EDSS von $3,4 \pm 2,2$ auf. Im Bereich der Grade, die vor allem untersucherbasiert beurteilte neurologische Defizite darstellen (0 bis 3,5) kommt am häufigsten ein EDSS von 2 vor. Unter den Graden,

die über die maximale Gehstrecke bestimmt werden (4 bis 7) haben Patienten mit EDSS-Scores von 6, 6,5 und 4 den größten Anteil. Pflegebedürftige Patienten (EDSS-Scores 7,5 bis 9) verteilen sich zu etwa gleichen, sehr niedrigen Anteilen über die Scores. Die Männer (n=435) stehen im mittleren EDSS mit einem Grad $3,5 \pm 2,2$ etwas schlechter dar als die Frauen (n=1044) mit einem EDSS von $3,3 \pm 2,2$.

3.1.6 Konsultationen

Die Patienten sind durchschnittlich 8,4-mal, während des Krankheitsverlaufes von im Mittel 10,4 Jahren, zu Konsultationen in der MS-Ambulanz erschienen. Hierbei reicht die Anzahl der Konsultationen von mind. 2 bis maximal 17 Konsultationen pro Patient. Für eine höhere Aussagekraft wurden für diese Auswertung Patienten gewählt, die ein EDSS-Monitoring von ≥ 5 Jahren aufwiesen (n=297).

3.2 Verlaufsformen

Hierbei kann nur die derzeitige bestehende Verlaufsform ausgewertet werden, da MSDS nicht den Übergang von einer Verlaufsform in die andere abbildet. Folgende Grafik stellt die Verteilung der Verlaufsformen dar.

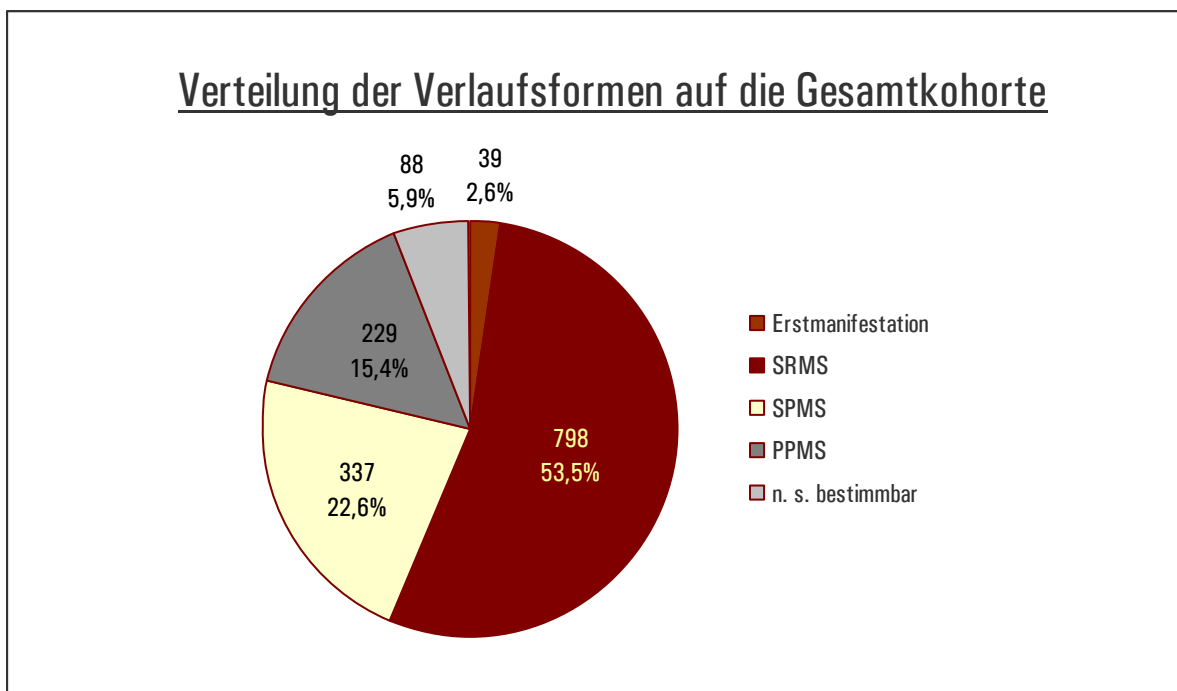


Abbildung 4: Verteilung der Verlaufsformen auf die Gesamtkohorte (n=1491). Dargestellt sind die Anzahl der Patienten und deren Anteil in Prozent

Mehr als die Hälfte der Patienten leiden an einer schubförmigen MS (53,5%). Die Gruppe der chronisch-progredienten (primär und sekundär) Patienten stellt mit 38%

den zweitgrößten Anteil dar. Von 5,9%, also 88 Patienten konnte die Verlaufsform nicht sicher bestimmt werden.

Geschlechtsverteilung:

Abbildung 5 gibt die Verteilung der Verlaufsformen auf Männer und Frauen wider.

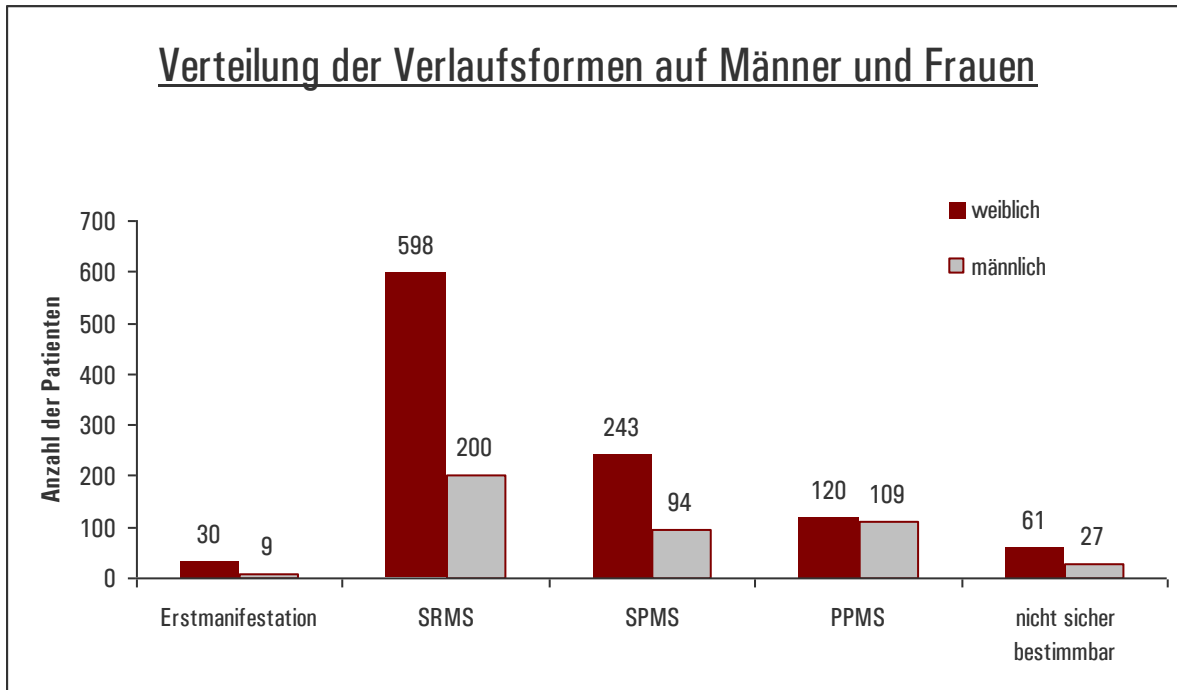


Abbildung 5: Verteilung der Verlaufsformen auf Männer und Frauen

In der Verteilung der Verlaufsformen stellt sich unter den Frauen ein Gipfel (n=598 Patientinnen) bei der schubförmigen MS dar. Unter den Männern liegen insgesamt im Verhältnis eher chronische Verlaufsformen vor. In Tabelle 2 ist eine Übersicht über Alter, EDSS und Erkrankungsdauer innerhalb der Verlaufsformen dargestellt.

Verlaufsformen	Ø Alter in Jahren	Ø EDSS	Ø Erkrankungsdauer
Erstmanifestation	36,2 ± 8,7	1,3 ± 1,4	2,8 ± 2,1
SRMS	40,1 ± 9,5	2,3 ± 1,5	8,5 ± 6,5
SPMS	49 ± 9,2	5,5 ± 1,7	16,7 ± 8,2
PPMS	54,3 ± 10,7	4,9 ± 1,8	11,5 ± 7,8
n. s. bestimmbar	40 ± 9,6	1,6 ± 1,5	3,9 ± 4,8

Tabelle 2: Übersichtstabelle der Patienten des mittleren Alters, EDSS und mittlerer Erkrankungsdauer mit der Standardabweichung innerhalb der Verlaufsformen

Mit 54,3 Jahren sind die Patienten der Gruppe PPMS die ältesten. Es besteht ein signifikanter Unterschied im Alter zwischen den Verlaufsformen PPMS und SRMS ($p=0,014$), wobei die SRMS-Patienten durchschnittlich 40,1 Jahren alt sind.

Krankheitsdauer

In nachfolgender Grafik wird die durchschnittliche Erkrankungsdauer innerhalb der Verlaufsformen dargestellt.

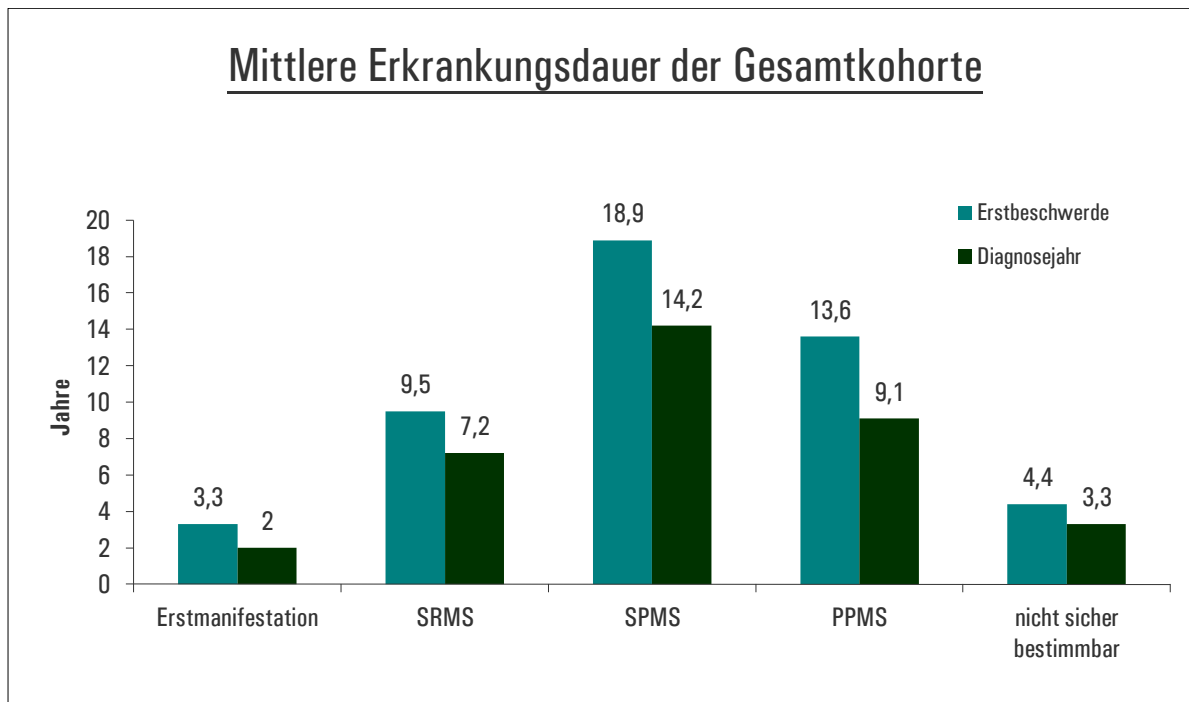


Abbildung 6: Erkrankungsdauer innerhalb der Verlaufsformen. Die Berechnungen beziehen sich einerseits auf das Datum der Erstbeschwerde, andererseits auf das Jahr der Diagnosestellung

Patienten mit SPMS sind durchschnittlich seit 16,5 Jahren erkrankt. Zwischen den PPMS und SRMS-Patienten besteht ein signifikanter Unterschied, sowohl in der Erkrankungsdauer seit der Erstbeschwerde ($p<0,001$), als auch in der Erkrankungsdauer seit dem Diagnosejahr ($p=0,015$). Hierbei sind die PPMS-Patienten durchschnittlich seit 11,4 Jahren, die SRMS-Patienten seit durchschnittlich 8,9 Jahren erkrankt.

Nachfolgende Grafik (Abbildung 7) stellt die Häufigkeiten der Erstbeschwerden innerhalb der Verlaufsformen dar.

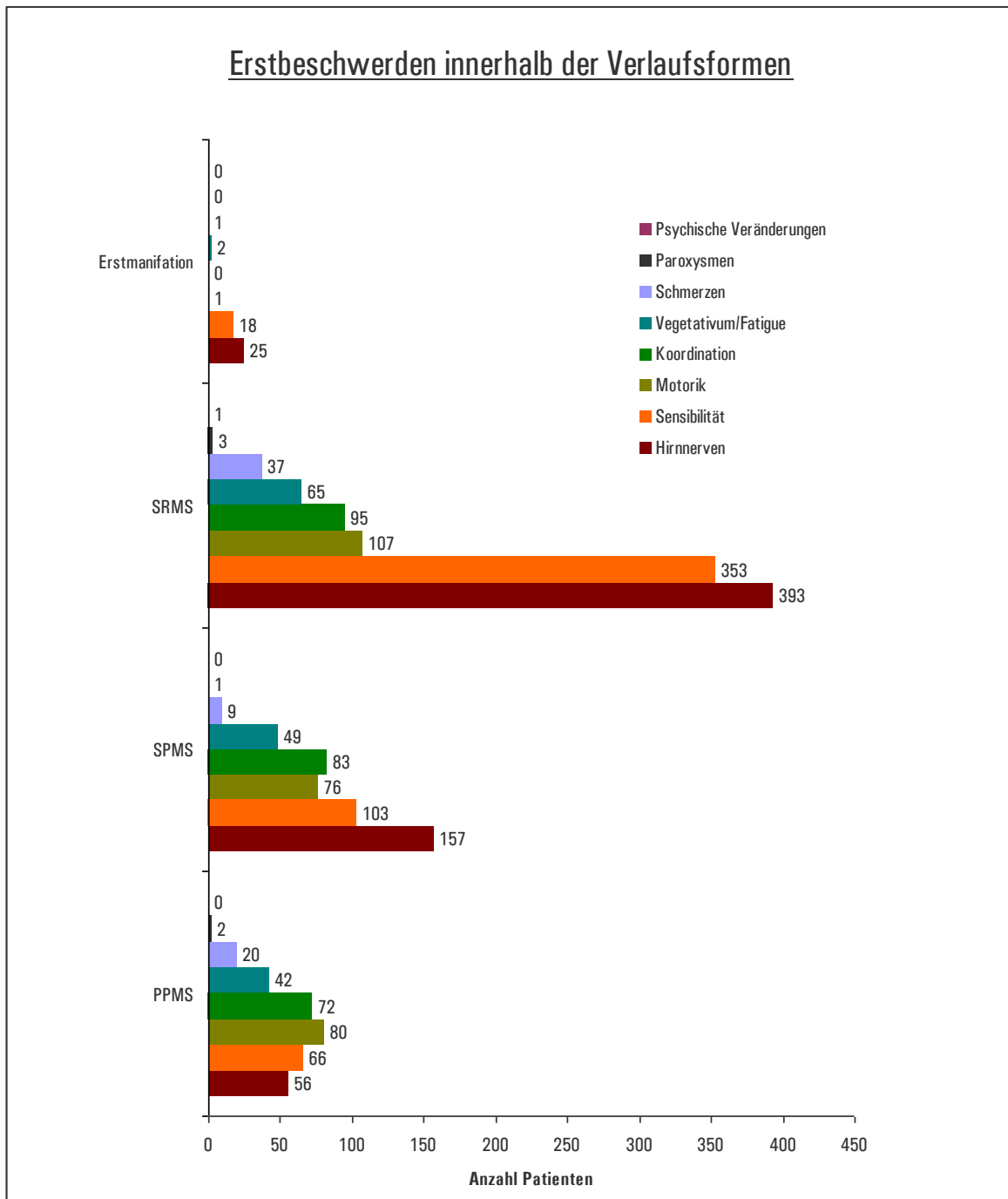


Abbildung 7: Verteilung der Erstbeschwerden (Hauptkategorien) innerhalb der Verlaufsformen

In fast allen Verlaufsformen haben die Patienten am häufigsten Beschwerden im Bereich der Hirnnervenfunktionen und der Sensibilität. Die PPMS stellt hier eine Ausnahme dar. Hier sind es Störungen in der Motorik und der Koordination die führen. Eine Tabelle mit der detaillierten Aufteilung in die Unterkategorien befindet sich im Anhang.

In Tabelle 3 ist der mittlere EDSS der zuletzt erhobenen Messungen innerhalb der Verlaufsformen dargestellt. Patienten mit einer SPMS sind mit einem EDSS von 5,5 am stärksten beeinträchtigt.

Verlaufsform	Ø EDSS	N
Erstmanifestation	1,3	38
SRMS	2,3	791
SPMS	5,5	337
PPMS	4,9	229
n. s. bestimmbar	1,6	84

Tabelle 3: Mittlerer EDSS innerhalb der Verlaufsformen (n=1479)

3.3 Ersterkrankte

In diese Untersuchung wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Erstsymptom und Untersuchungsdatum maximal 3 Monate (0 bis 89 Tage) auseinander lagen. Die Ergebnisse werden im folgenden dargestellt.

Allg. Demographie der Patienten mit Erstsymptom vor max. 3 Monaten	
Anzahl: gesamt	73
Anzahl: männlich	22
Anzahl: weiblich	51
Ø Alter	38,2
D: V.a. MS (Anzahl)	24
D: MS (Anzahl)	18
D: Ausschluss MS (Anzahl)	17
D: OKN (Anzahl)	8
D: unklare Erkrankung (Anzahl)	9

Tabelle 4: Allgemeine Demographie von Patienten, deren Erstsymptom max. 3 Monate zurückliegt.

Die oben definierte Gruppe setzt sich aus 22 Männern und 51 Frauen zusammen. Dies entspricht einem Verhältnis von m:f= 1:2,3. Die Patienten sind durchschnittlich $38,2 \pm 9,8$ Jahre alt. Dabei erstrecken sich die Werte von 17,1 bis 66,7 Jahren. Ein signifikanter Unterschied im Geschlecht liegt nicht vor ($p=0,73$).

Durchschnittlich hat es 26,5 Tage (Standardabweichung: 25,8 Tage) gedauert, bis sich die Patienten auf Grund ihrer Beschwerden in der Tagesklinik vorgestellt haben. Die Spannweite der Dauer bis zur Vorstellung erstreckt sich von 0 bis 89 Tagen. In

diesem Zeitraum wurden 148 Beschwerden registriert, die in folgender Abbildung wiedergegeben werden.

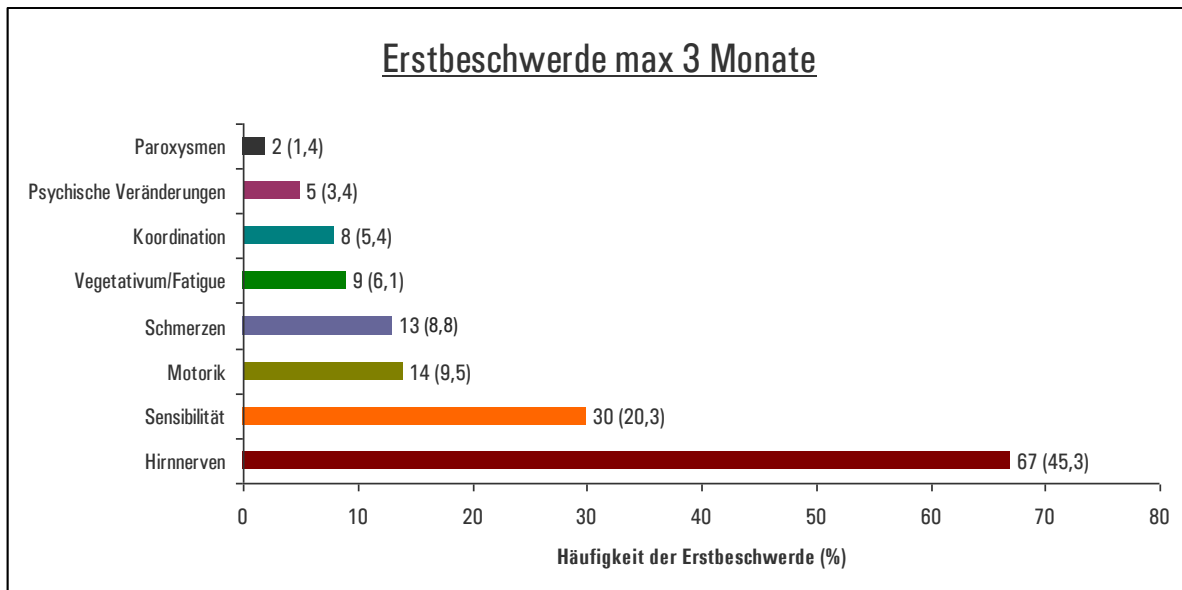


Abbildung 8: Verteilung der Erstbeschwerden unter Angabe der Häufigkeit

Auch hier sind, wie im Gesamtkollektiv, die Hirnnerven- und die Sensibilitätsstörungen mit insgesamt 65,6% die häufigsten Erstbeschwerden. Bemerkenswert ist hier allerdings die Rolle der Schmerzen, die mit 13% im Vergleich zur Gesamtkohorte relativ häufiger vorkommt. Die Unterkategorien dieser Erstbeschwerden werden in folgender Abbildung dargestellt. Die Zusammenfassung der Kategorien zum Zwecke der besseren Übersicht entspricht der der Gesamtkohorte. Bei Betrachtung der Schmerzen fällt auf, dass es sich vorwiegend um Kopfschmerzen handelt (5,4%).

Erstbeschwerden max 3 Monate: Unterkategorien

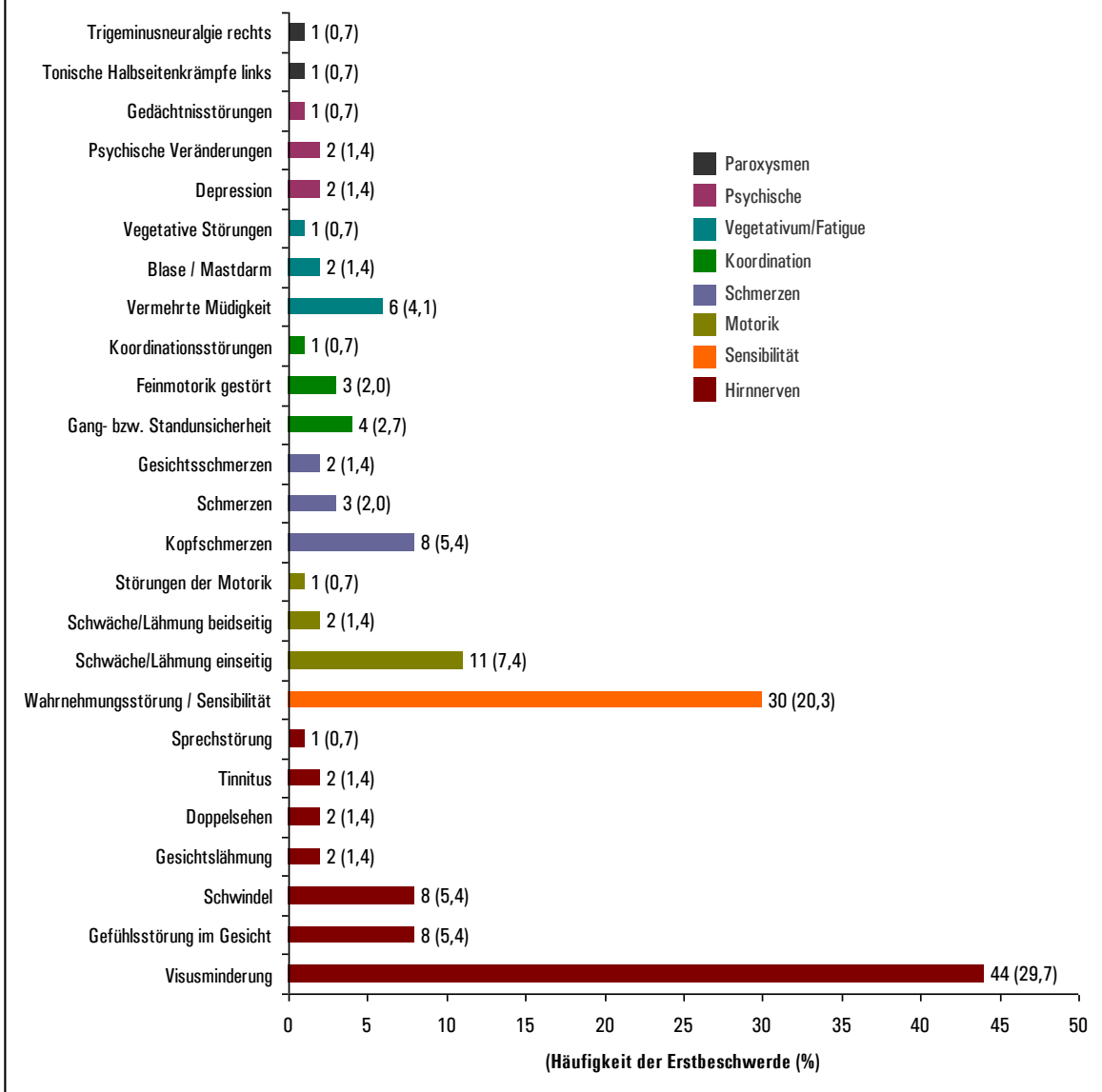


Abbildung 9: Verteilung der Erstbeschwerden

3.3.4 Diagnosen

Folgende Klassifikation lag den gestellten Diagnosen zugrunde:

V.a. MS	<ul style="list-style-type: none"> - 1 Symptom + Liquor-Befund (oligoklonale Banden) oder - 1 Symptom + MRT-Befund (mind. 1 Läsion) - 1 Symptom + MRT-Befund (mind. 1 Läsion) und Liquor-Befund (mind. 4 Banden)
OKN	<ul style="list-style-type: none"> - 1 visuelles Symptom + Liquor und MRT unauffällig oder - 1 visuelles Symptom + Diagnostik wurde / konnte nicht durchgeführt werden
unklare Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - 1 unspezifisches Symptom und - keine Liquor- oder MRT-Untersuchung vorliegend

Die Verteilung der gestellten Diagnosen gibt Abbildung 10 wieder.

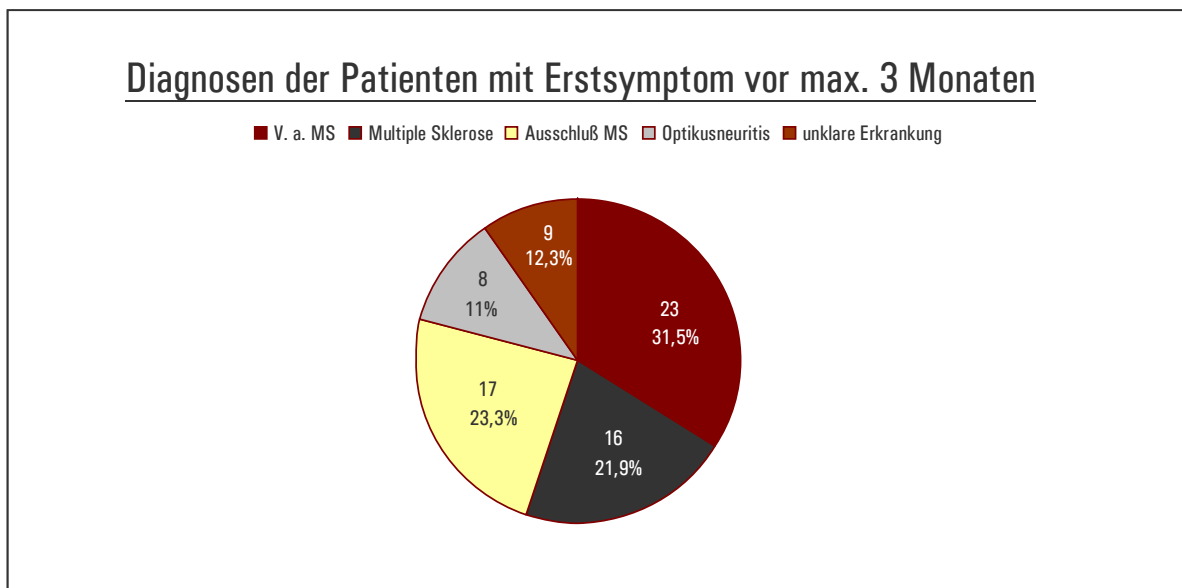


Abbildung 10: Verteilung der Hauptdiagnosen n=73

Der größte Teil der Patienten (n= 33) weist tatsächlich eine MS bzw. einen V.a. MS auf. Bei immerhin 17 der 73 Patienten konnte eine MS ausgeschlossen werden. Bei 9 der Patienten konnte auf Grund der fehlenden negativen Liquor- und MRT-Befunde keine klare Diagnose gestellt werden. 8 der 73 Patienten wiesen ausschließlich eine Optikusneuritis auf.

Von den 73 Patienten wurden an 62 Patienten Liquoruntersuchungen auf oligoklonale Banden durchgeführt. Von diesen zeigten 22 (35,5%) keine OKB, 40 (64,5%) Untersuchungen waren OKB positiv. 28 Patienten (45,2%) wurden als MS-typisch pathologisch beurteilt. In 21 Fällen (33,3%) stellte sich ein normaler Befund dar. Pathologische, jedoch MS-untypische Befunde lagen bei 2 Patienten (3,2%) vor. Die relativ große Gruppe von 12 Patienten (19%) wiesen grenzwertige Befunde auf (max. 3 Banden).

Es wurden an 40 Patienten kranielle und an 12 Patienten spinale MRT im UKE angefertigt. Die restlichen 33 Fälle brachten größtenteils bereits fremde Aufnahmen mit, andere entschieden sich gegen eine MRT-Untersuchung. Von den 40 kraniellen MRT wurden 9 (22,5%) als MS-typisch (Barkhoff-Kriterien erfüllt) beurteilt, 21 Patienten (52,5%) hatten einen normalen Befund. 5 Patienten (12,5%) hatten einen grenzwertigen Befund (mind. 1 Läsion), bei 5 Fällen (12,5%) lag zwar ein pathologisch, jedoch MS-untypischer Befund vor. Unter den spinalen MRT-Untersuchungen wiesen 9 Patienten (75%) normale Befunde auf, bei 1 Patienten (8,3%) lag ein grenzwertiger Befund vor. Lediglich 2 Patienten (16,7%) wiesen eine MS-typische Pathologie auf.

	n	OKB		Liquor		MRT			
		pos.	neg.	typ.	grenzwert.	Barkhoff +	1 Läsion	untypisch	normal
MS	16	14	2	14	2	9	---	1	5
V.a. MS	23	19	---	11	2	2	3	1	6
OKN	8	1	4	1	---	---	---	1	7
unklare Erkrankung	9	3	5	2	---	---	1	---	1
Ausschluss MS	17	2	11		1	---	2	2	11

Tabelle 5: Übersichtstabelle der MRT- und Liquorbefunde innerhalb der Ersterkrankten. Barkhoff+ entspricht einem MS-typischen Befund, 1 Läsion entspricht einem grenzwertigen Befund. Die Spalte Liquor entspricht hierbei der Beurteilung des Befundes.

3.4 Beeinträchtigungsentwicklung

Um eine Aussage über die Beeinträchtigungsentwicklung aller Patienten fällen zu können, haben wir Patienten ausgewählt, die in den jeweiligen Bewertungssystemen ≥ 5 Jahre in der MS-Sprechstunde beobachtet wurden. Als aussagekräftige und auswertbare Bewertungssysteme haben wir den EDSS, 9HPT, CAMBS (Progression), SDMT (Standardabweichung) und den T8 gewählt und querschnittlich nach 2, 5, 10, 15 und 20 Jahren Krankheitsbeginn nach Erstsymptom ausgewertet. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

3.4.1 Veränderung des EDSS

In diese Untersuchung wurden nur Patienten eingeschlossen, von denen mindestens 2 EDSS-Scores im Abstand von mindestens 5 Jahren vorlagen. So umfasst die Kohorte insgesamt 297 Patienten.

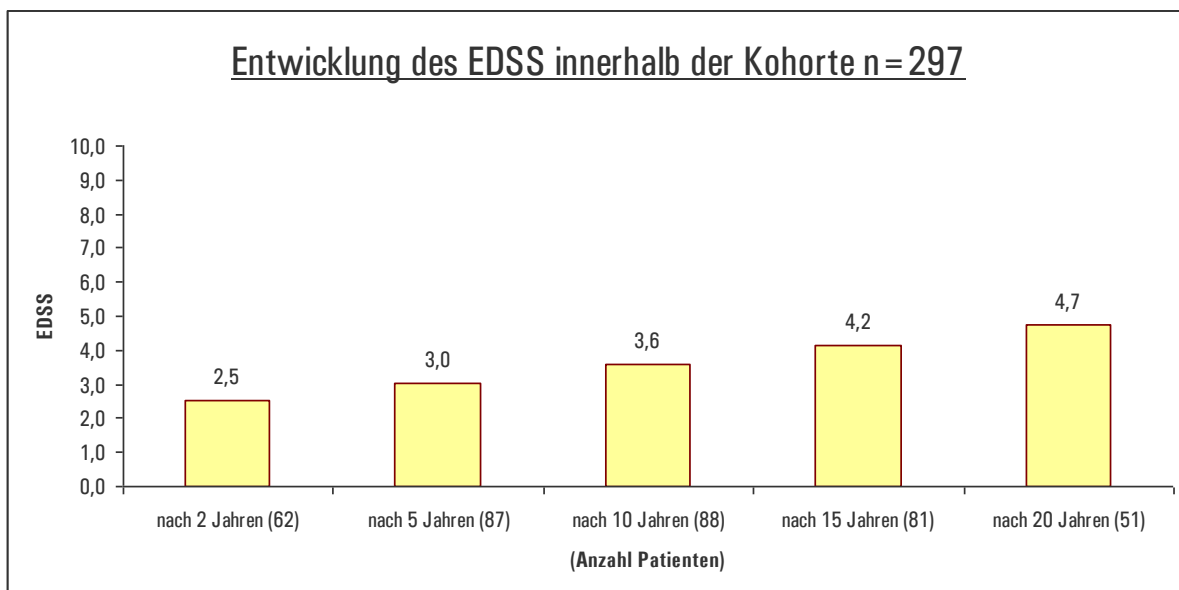


Abbildung 11: Entwicklung des EDSS innerhalb der Kohorte n=297

Obige Abbildung gibt nun die Entwicklung des EDSS wieder. Aus dieser geht eine stetige Verschlechterung des EDSS hervor. So liegt der EDSS in unserer Kohorte nach 2 Jahren bei durchschnittlich 2,5 (n=62). Patienten, die bereits 20 Jahre erkrankt sind (n=51) haben durchschnittlich einen EDSS von 4,7.

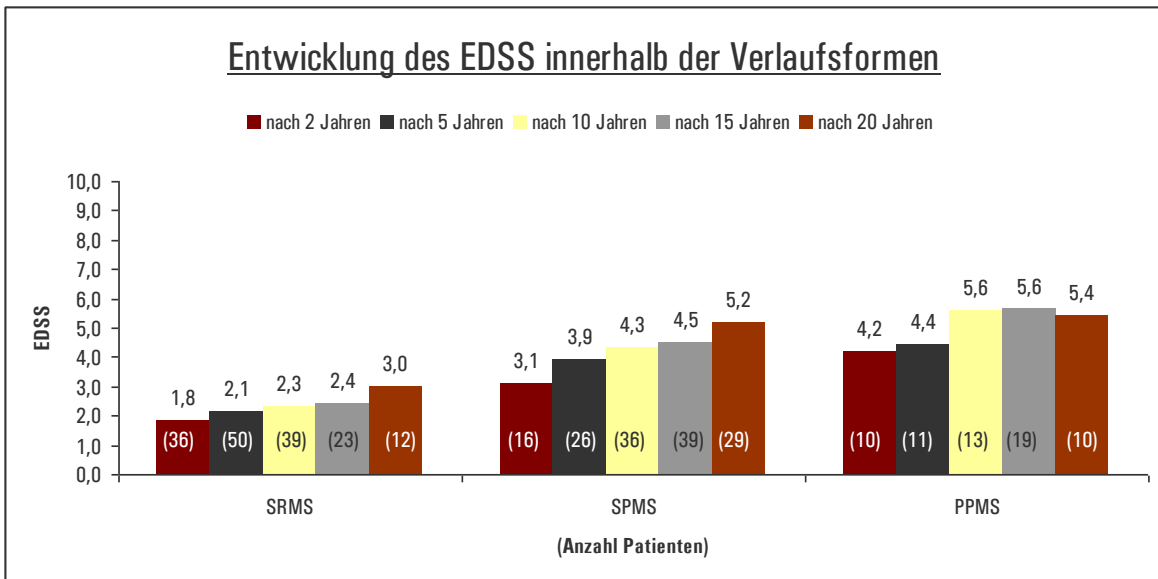


Abbildung 12: Entwicklung des EDSS innerhalb der Verlaufsformen: SRMS (n=112), SPMS (n=132) und PPMS (n=53)

Bei Betrachtung der einzelnen Verlaufsformen fällt ein besonders starker Unterschied zwischen der Entwicklung des EDSS unter den Patienten mit einer PPMS und Patienten mit einer SRMS auf, wobei die PPMS-Patienten bereits nach 2 Jahren einen hohen mittlerer EDSS (4,2) aufweisen. Die SRMS zeigt nach 20 Jahren nur eine geringe Beeinträchtigung mit einem mittleren EDSS von 3,0.

3.4.2 Entwicklung des 9HPT

In diese Untersuchung wurden nur Patienten eingeschlossen, von denen mindestens 2 9HPT-Messungen im Abstand von mindestens 5 Jahren vorlagen. Die Kohorte umfasst insgesamt 291 Patienten.

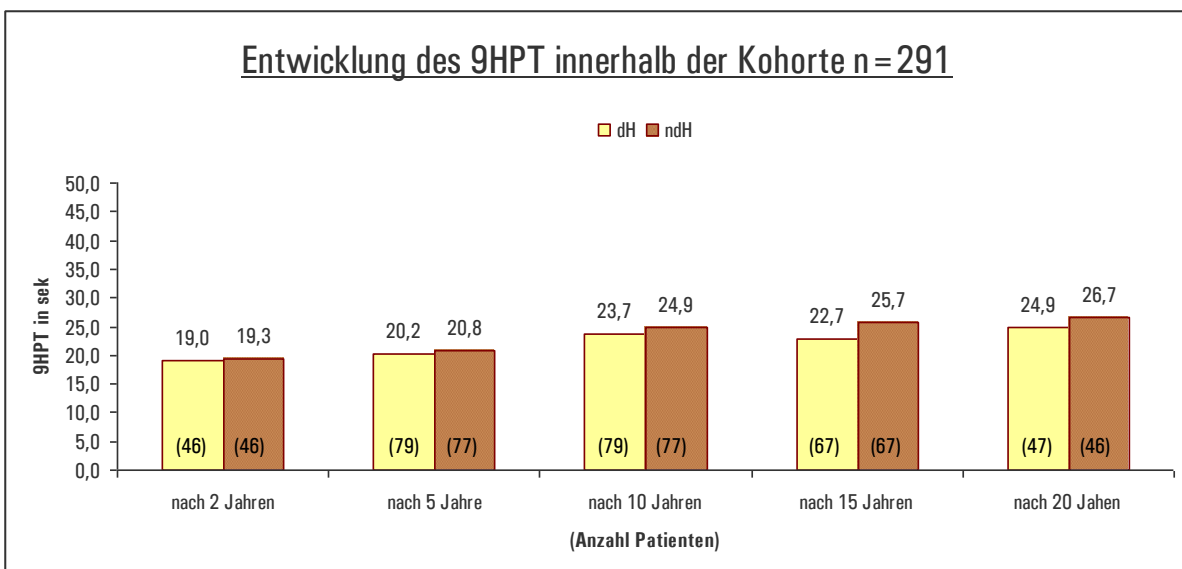


Abbildung 13: Entwicklung des 9HPT innerhalb der Kohorte n=291

Abbildung 13 stellt die Entwicklung der Handfunktion dar. Es findet sich eine Verschlechterung von 19 Sekunden nach 2 Jahren auf 24,9 Sekunden nach 20 Jahren. Diese ist in der nicht dominanten Hand etwas stärker ausgeprägt. Bei Betrachtung der Verlaufsformen (Abbildung 14) sind Patienten mit einer SRMS über den gesamten Zeitraum von 20 Jahren recht stabil. Patienten mit einer chronischen Verlaufsform scheinen sich stärker zu verschlechtern.

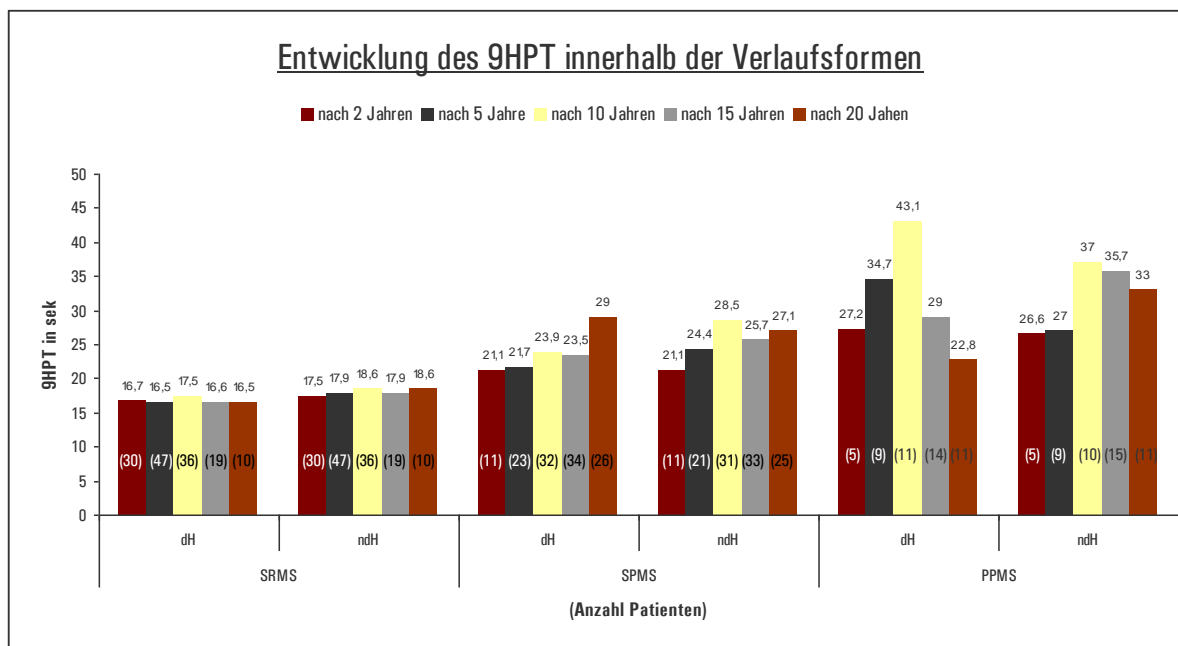


Abbildung 14: Veränderung des 9HPT innerhalb der Verlaufsformen über einen Zeitraum von 20 Jahren: SRMS (n=111), SPMS (n=129), PPMS (n=51)

Zu beachten ist hier der untypische Kurvenverlauf innerhalb der PPMS, welcher auf die niedrige Patientenzahl zurückzuführen ist.

3.4.5 Entwicklung des T8

In diese Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, von denen mind. zwei T8-Messungen im Abstand von mind. 5 Jahren gemacht wurden. Die Kohorte umfasst insgesamt 279 Patienten, dessen Entwicklung in Abbildung 19 dargestellt wird.

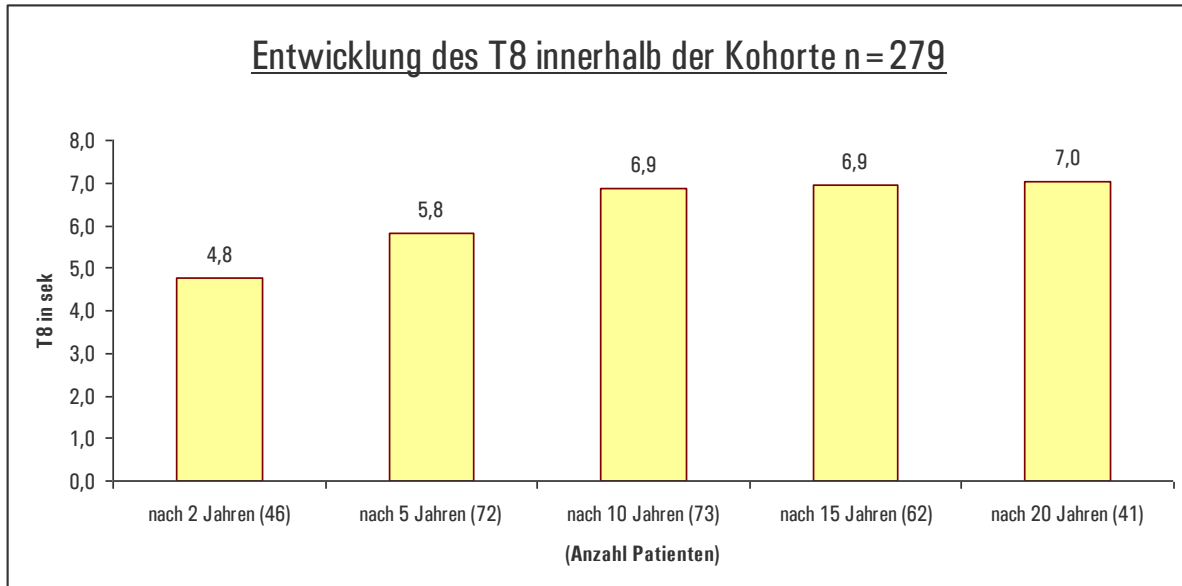


Abbildung 15: Entwicklung des T8 innerhalb der Kohorte n=279

In der obigen Abbildung wird die Entwicklung der Mobilität dargestellt. Hier zeigt sich eine Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit von anfangs 4,8 Sekunden nach 2 Jahren auf 7 Sekunden nach 20 Jahren Erkrankungsdauer, wobei dieses Level bereits nach 10 Jahren erreicht wurde.

3.4.3 Entwicklung des CAMBS (Progression)

In diese Untersuchung wurden nur Patienten eingeschlossen, von denen mind. 2 Angaben zur Progression im Abstand von mindestens 5 Jahren gemacht wurden. Die Kohorte umfasst insgesamt 295 Patienten. Die Entwicklung dieser Gruppe stellt Abbildung 15 dar.

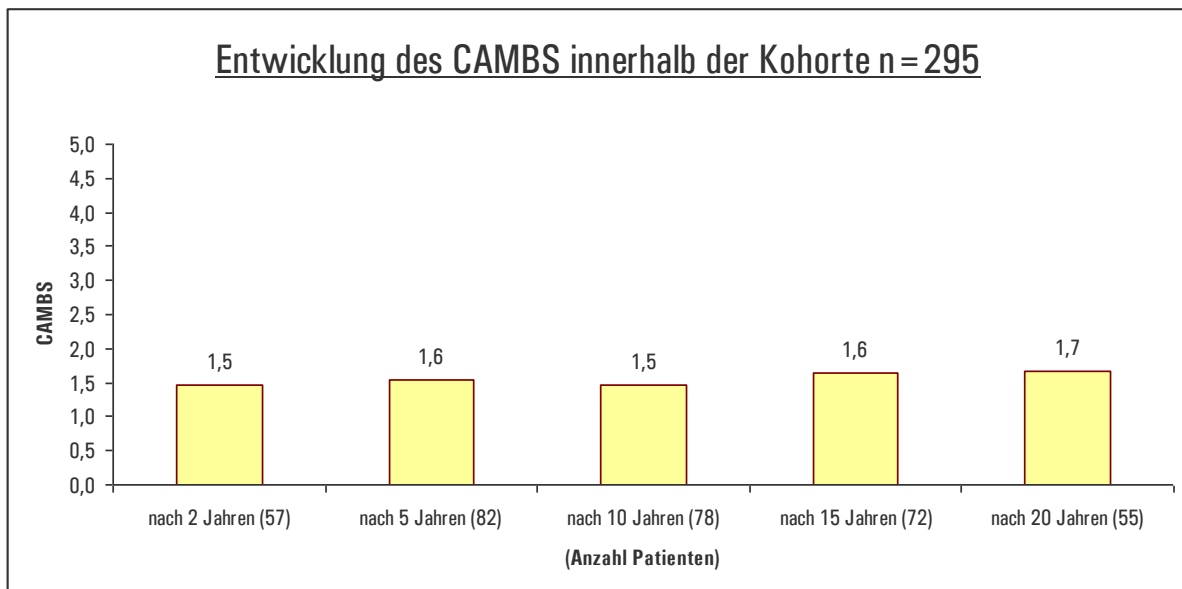


Abbildung 16: Veränderung der Progression innerhalb der Kohorte n=295

Die vom Patienten subjektiv empfundene Progression gibt Abbildung 16 wieder. Über einen Verlauf von 20 Jahren geben die Patienten eine Progression an, die sich stabil zwischen 1,5 – 1,7 befindet. Die Entwicklung der Progression innerhalb der Verlaufsformen gibt folgende Grafik wieder:

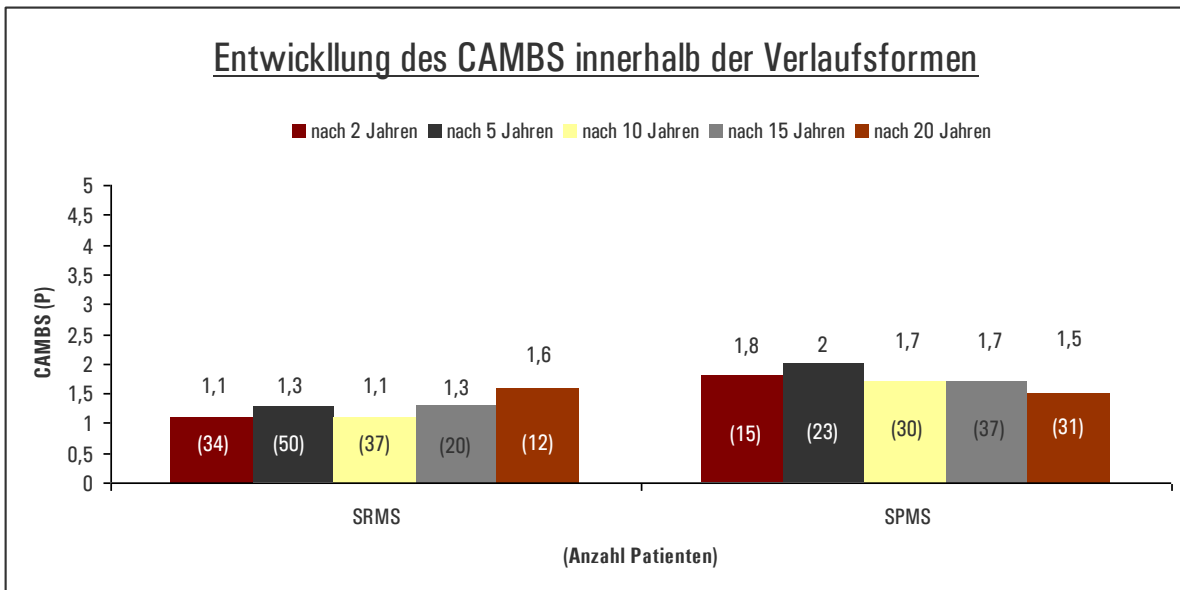


Abbildung 17: Entwicklung der Progression innerhalb der einzelnen Verlaufsformen: SRMS (n=112=, SPMS (n=131)

Insgesamt ist die Progression auch innerhalb der einzelnen Verlaufsformen sehr gering. Patienten mit einer PPMS konnten hier auf Grund der geringen Patientenzahlen nicht berücksichtigt werden.

3.4.4 Entwicklung des SDMT (Standardabweichung)

In diese Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, von denen mind. 2 SDMT-Erhebungen im Abstand von mindestens 5 Jahren gemacht wurden. Die Kohorte umfasst insgesamt 290 Patienten. In Abbildung 17 wird die Entwicklung der Standardabweichungen dargestellt.

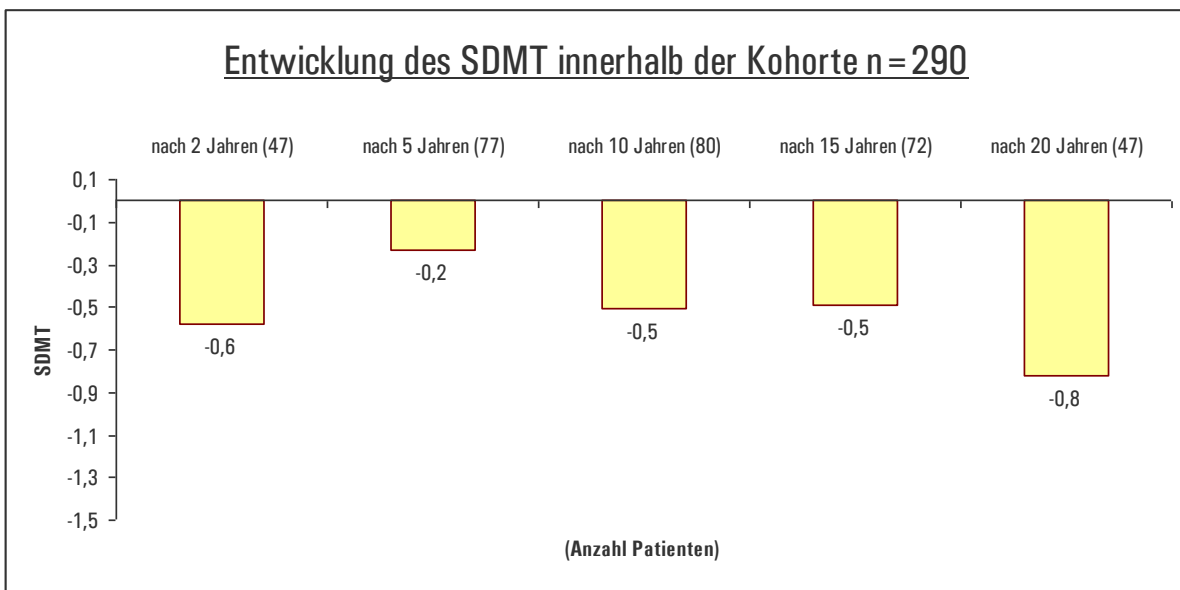


Abbildung 18: Entwicklung der SDMT-Standardabweichung innerhalb der Kohorte n=290

Der in Abbildung 18 dargestellte SDMT zeigt eine stetige Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit auf eine Standardabweichung (SA) von -0,8 bei 20jähriger Erkrankungsdauer (n=47). Der relativ schlechte Wert nach zweijähriger Erkrankungsdauer von SA -0,6 (n=47) ist wahrscheinlich eher auf einen Zufall zurückzuführen und wird deshalb in unserer Auswertung nicht weiter genutzt.

Innerhalb der Verlaufsformen stehen Patienten mit einer SPMS im Vergleich zu den anderen am schlechtesten dar.

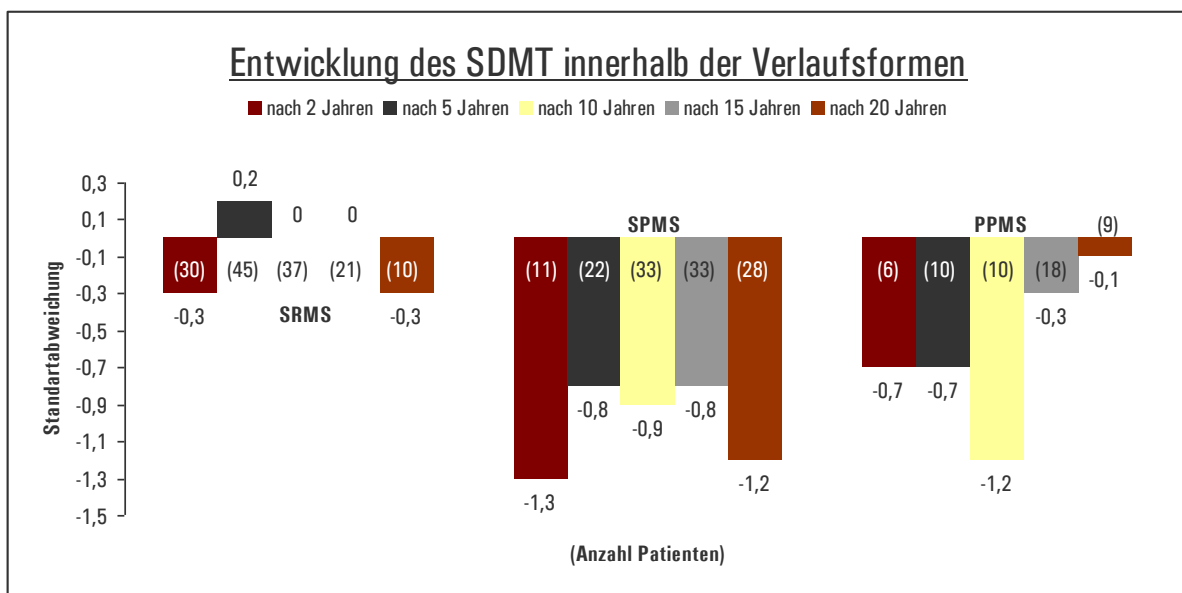


Abbildung 19: Entwicklung der SDMT-Standardabweichung innerhalb der Verlaufsformen: SRMS (n=110), SPMS (n=128), PPMS (n=52)

Auffällig ist allerdings, dass sich keine Verschlechterung über die Zeit darstellt, da sich hier keine Entwicklung sondern nur eine allgemeine Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb der Verlaufsformen ablesen lässt.

3.5 Immuntherapie

Hier werden Patienten untersucht, die im Laufe ihrer Erkrankung eine so genannte immunmodulierende Therapie bekommen haben. Dieses waren 835 der Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum vorgestellt haben.

Insgesamt wurden 1490 Therapien durchgeführt. Wenn Patienten mehrere Therapien bekommen haben, so wurde jede Therapie mitgezählt. Dies führt dazu, dass verschiedene Patienten mehrfach erscheinen. Mit 47,1% (n=702) ist die Therapie mit Interferonen (IFN: Avonex, Betaferon, Rebif 22/44) die am häufigsten angewendete Therapieform. Durchschnittlich wurden Interferone etwa 3,9 Jahre eingesetzt (Standardabweichung=2,86). Glatirameracetat wurde mit 19,4% der Therapien am zweithäufigsten eingesetzt (n=289). Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug hier 3,8 Jahre (Standardabweichung=2,7). Mitoxantron wurde von den 203 Patienten durchschnittlich 3,4 Jahre eingenommen (Standardabweichung=1,9). Die kürzeste Behandlungsdauer wiesen mit 2,5 Jahren die 65 Tysabri-Patienten auf (Standardabweichung=1). Abbildung 20 stellt die Verteilung grafisch dar.

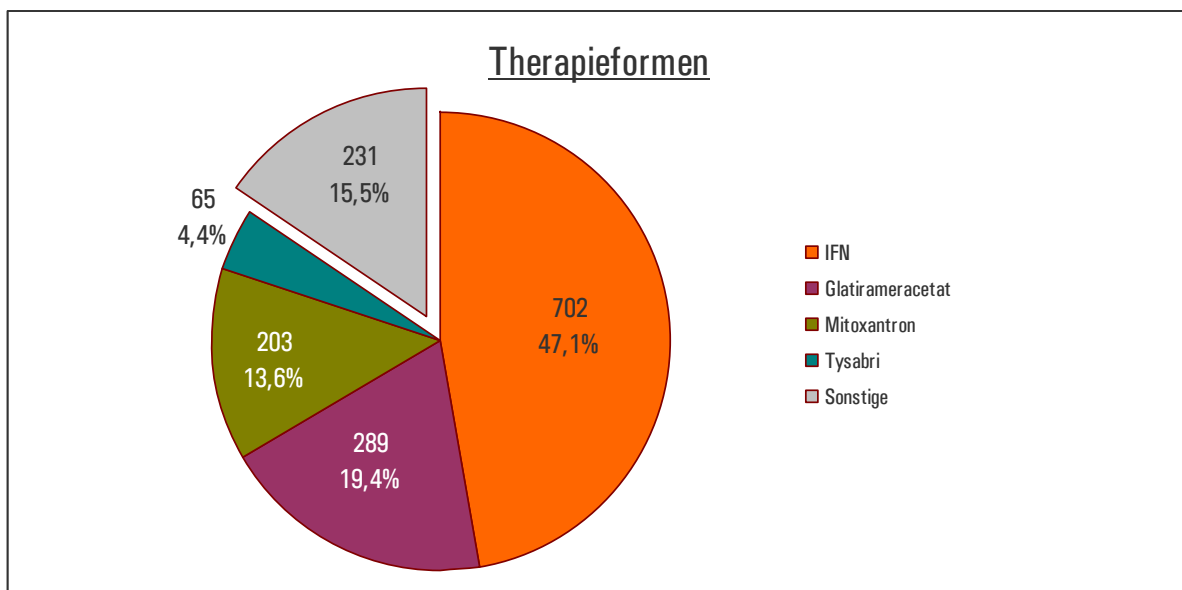


Abbildung 20: Verteilung der Therapieformen (n=1490)

Von den 835 Patienten, die eine immunmodulierende Therapie durchgeführt haben, wiesen mehr als die Hälfte (54,6%) eine schubförmige MS auf. Dies entspricht 57,1% aller SRMS-Patienten die sich im Beobachtungszeitraum vorgestellt haben. Etwa ein Drittel (33,5%) der medikamentös therapierten Patienten (n=280) wiesen eine SPMS auf. Somit bekamen 83,1% aller SPMS-Patienten eine Therapie. Lediglich 10,7% der therapierten Patienten (n=89) wiesen eine PPMS auf. Damit wurden also etwa 38,9%

aller PPMS-Patienten therapiert. Von etwa 10% der ebenso therapierten Patienten (n=8) konnte die Verlaufsform nicht sicher bestimmt werden.

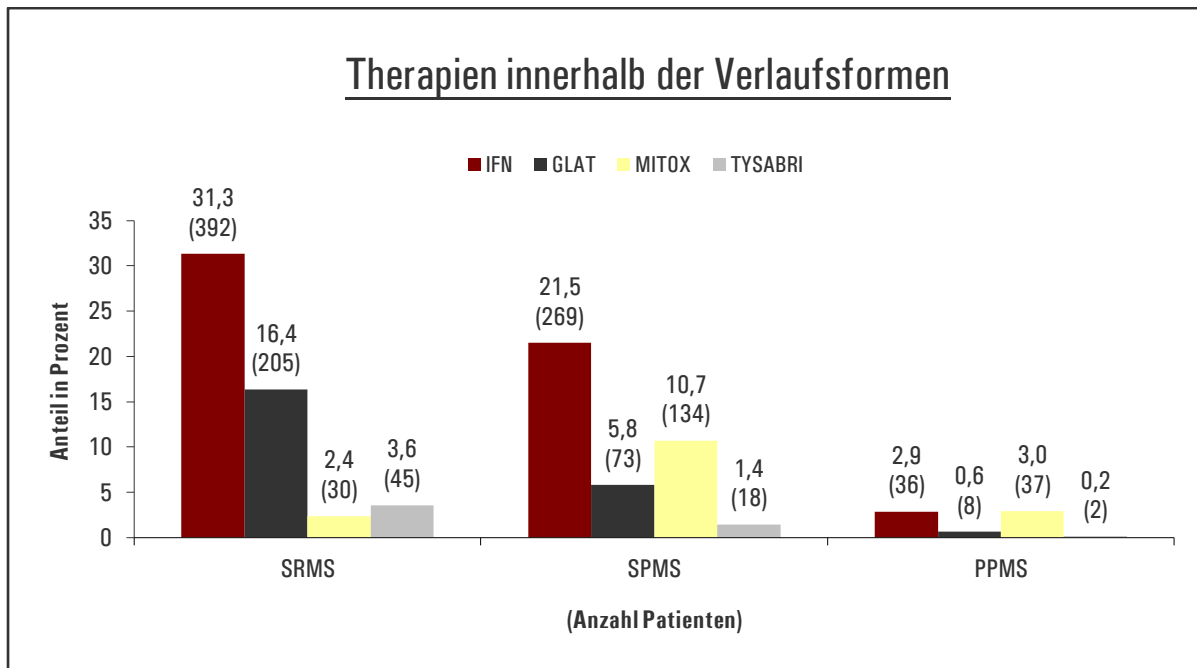


Abbildung 21: Verteilung der Therapien innerhalb der Verlaufsformen

Nachfolgend wird die Beeinträchtigungsentwicklung der therapierten Patienten dargestellt. Als Messinstrumente zur Diskussion der Beeinträchtigung unter immunmodulatorischer Therapie wurden einerseits der EDSS, 9HPT und T8 zur Darstellung der motorischen Beeinträchtigung, andererseits der SDMT zur Darstellung kognitiver Störungen ausgewählt. Weiterhin wurde der Progressionswert des CAMBS ausgewählt, um darzustellen, wie diese Beeinträchtigungen von den Patienten selbst eingeschätzt werden. Untersucht wurden die Interferon-Therapien mit Behandlungsdauern von mindestens 5 und 10 Jahren. Weiterhin haben wir uns die Entwicklung von Patienten angesehen, die wenigsten 5 Jahre mit Glatirameracetaten behandelt wurden und Patienten, die jeweils mindestens 2 Jahre mit Mitoxantron oder Tysabri behandelt wurde. Die Entwicklungen innerhalb der einzelnen Bewertungssysteme werden im folgenden dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die Entwicklungen nicht jeweils vom Beginn der Therapie, sondern vom Erkrankungsbeginn an dargestellt werden.

Abbildung 22 stellt die Beeinträchtigungsentwicklung des EDSS grafisch dar. Auffällig ist ein relativ stabiler EDSS unter den Interferon-Patienten, wenn das Medikament für wenigstens 10 Jahre eingenommen wurde. Bei den übrigen Patienten findet sich eine stetige Verschlechterung von etwa 1,5 EDSS-Punkten nach 10 Jahren ab Erstsymptom, abhängig vom Ausgangswert. Die Entwicklung der TYSABRI-Patienten konnte auf Grund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll ausgewertet werden.

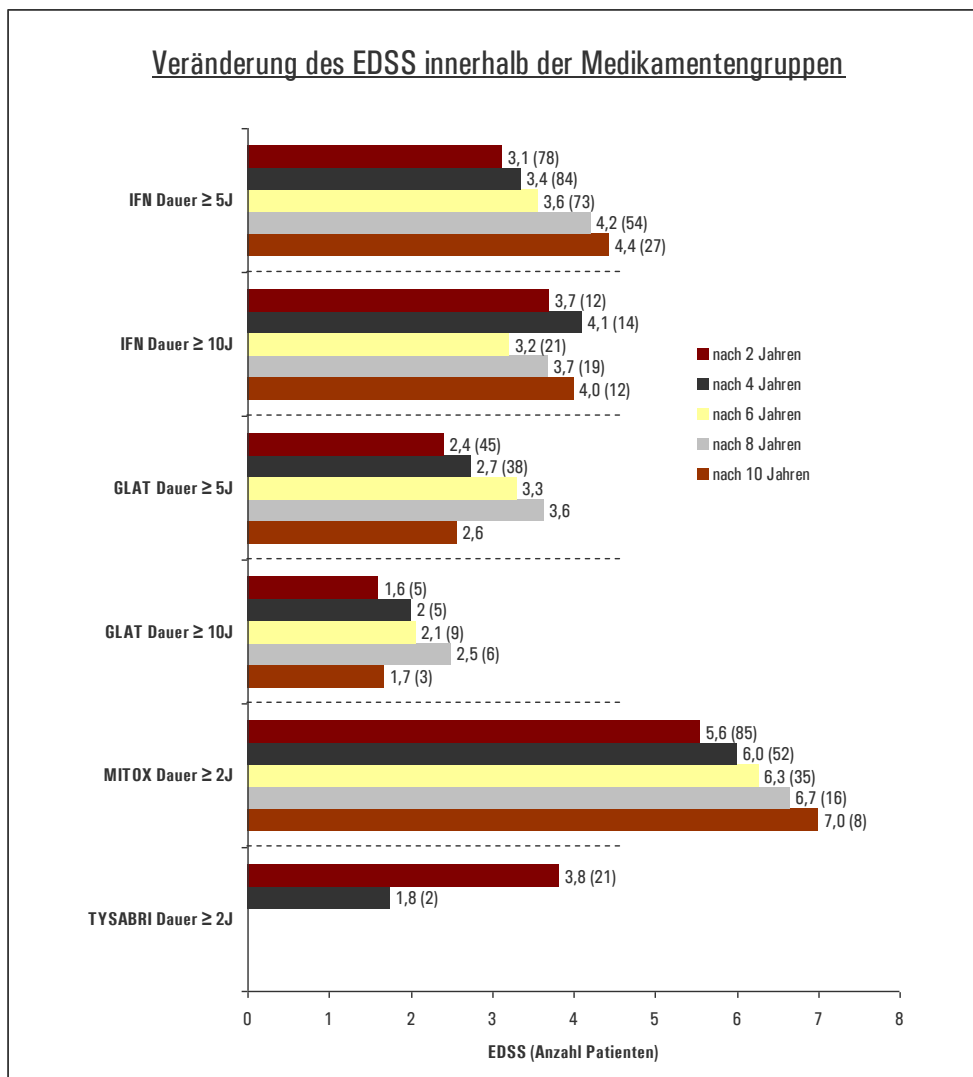


Abbildung 22: Beeinträchtigungsentwicklung des EDSS innerhalb verschiedener Medikamentengruppen. Die Angabe der Jahre bezieht sich auf die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom. Die Angabe der Jahre hinter dem jeweiligen Medikament sagt aus, wie lange dieses Medikament mindestens eingenommen wurde.

Handfunktion von therapierten Patienten

Unter den Glatirameracetat- und Interferon-Patienten sind die Werte der dominanten und auch der nicht-dominanten Hand (Abbildung 23 und 24) stabil. Lediglich unter den Mitoxantron-Patienten zeichnet sich eine Abnahme der Beeinträchtigung ab. Zu beachten ist die stark abnehmende Patientenzahl in dieser Medikamentengruppe. Die Entwicklung der TYSABRI-Patienten konnten auf Grund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll ausgewertet werden.

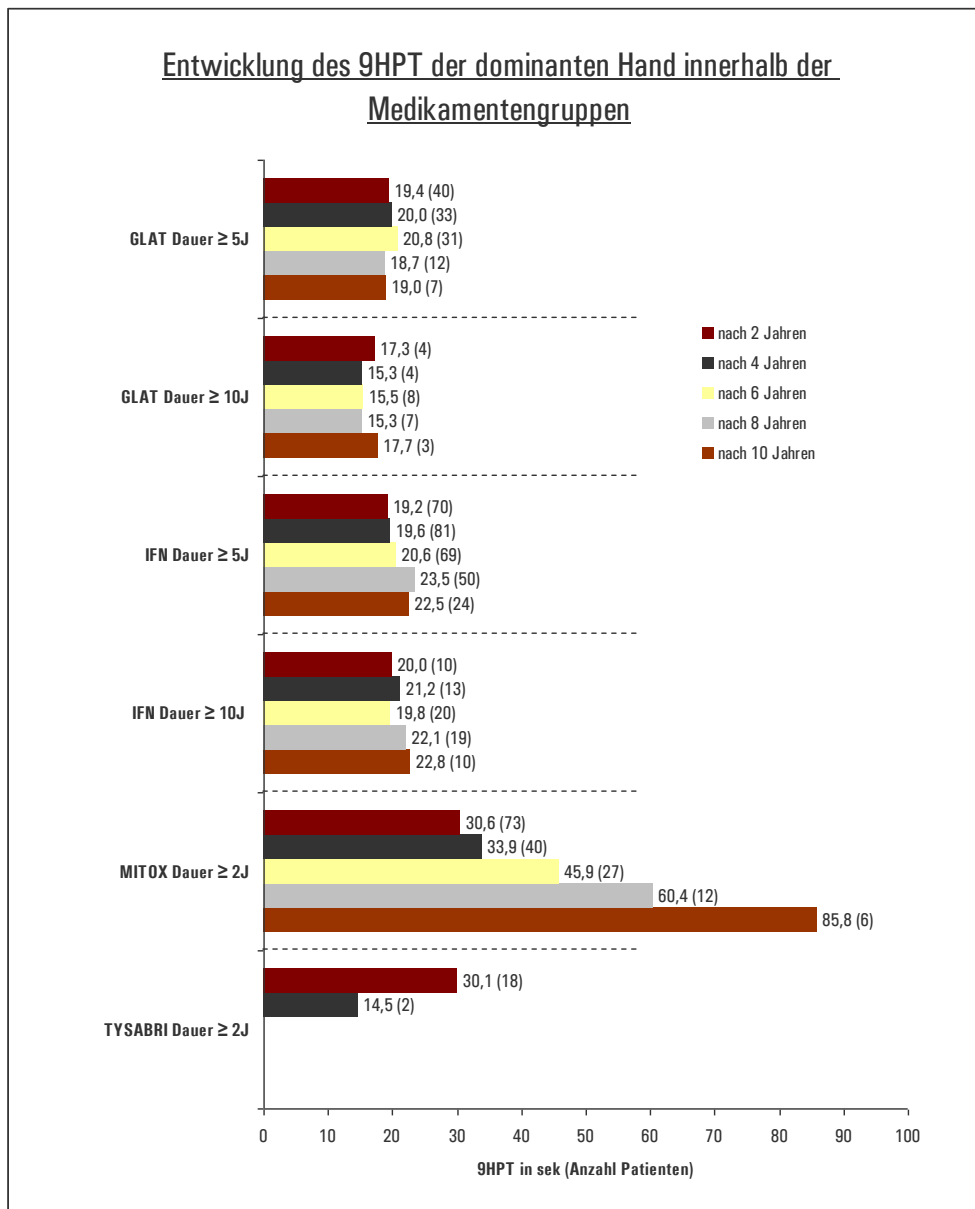


Abbildung 23: Beeinträchtigungsentwicklung des 9HPT der dominanten Hand innerhalb verschiedener Medikamentengruppen. Die Angabe der Jahre bezieht sich auf die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom. Die Angabe der Jahre hinter dem jeweiligen Medikament sagt aus, wie lange dieses Medikament mindestens eingenommen wurde.

Entwicklung des 9HPT der nicht-dominanten Hand innerhalb der
Medikamentengruppen

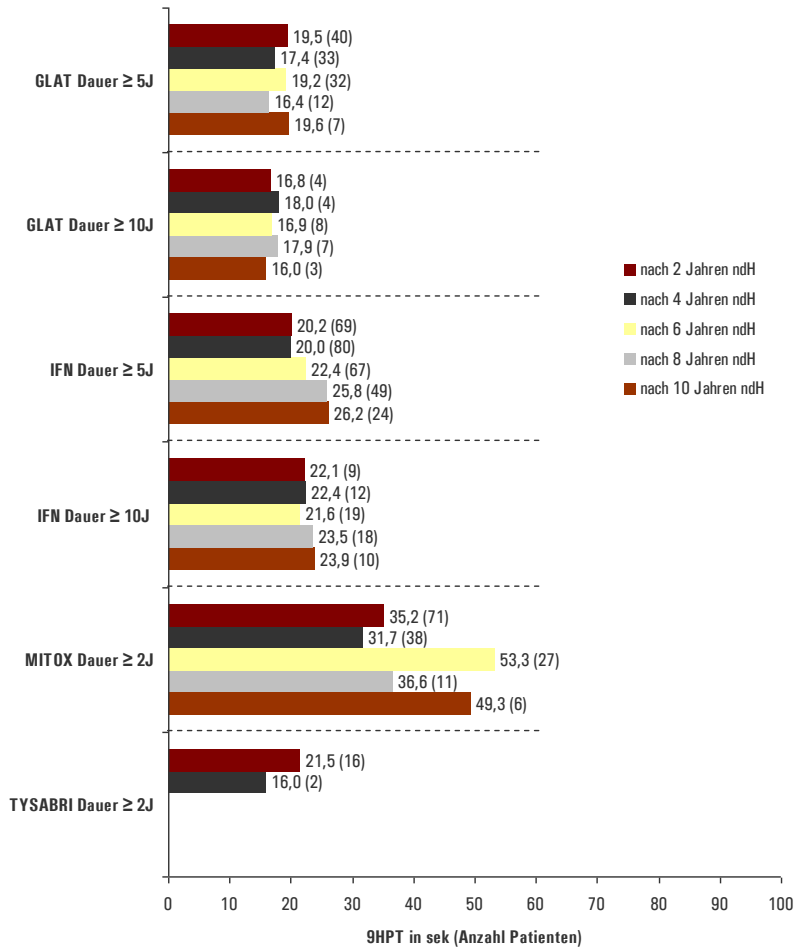


Abbildung 24: Beeinträchtigungsentwicklung des 9HPT der nicht-dominanten Hand innerhalb verschiedener Medikamentengruppen. Die Angabe der Jahre bezieht sich auf die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom. Die Angabe der Jahre hinter dem jeweiligen Medikament sagt aus, wie lange dieses Medikament mindestens eingenommen wurde.

Mobilität bei therapierten Patienten

Abbildung 26 zeigt die Entwicklung des T8 innerhalb therapierter Patienten. Es stellt sich eine stetige Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit unter Interferon von 3,1 auf 4,4 Sekunden dar, wenn diese Therapie ≥ 5 Jahre durchgeführt wurde. Bei Anwendung für ≥ 10 Jahre stellt der Kurvenverlauf eine Zunahme der Gehgeschwindigkeit dar, was aber in der niedrigen, und damit nicht repräsentativen Patientenzahl, begründet liegt. Die Mitoxantron-Patienten benötigen bereits nach 2 Jahren 11 Sekunden für die Strecke und bleiben auch auf dem Niveau. Auch für die Anwendung von Glatirameracetat sind die Fallzahlen für eine eindeutige Aussage zu niedrig, so dass nur die Entwicklung bei mind. 5jähriger Anwendung bis 6 Jahre nach Erstsymptom ausgewertet wird. Die Entwicklung der TYSABRI-Patienten konnten auf Grund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll ausgewertet werden.

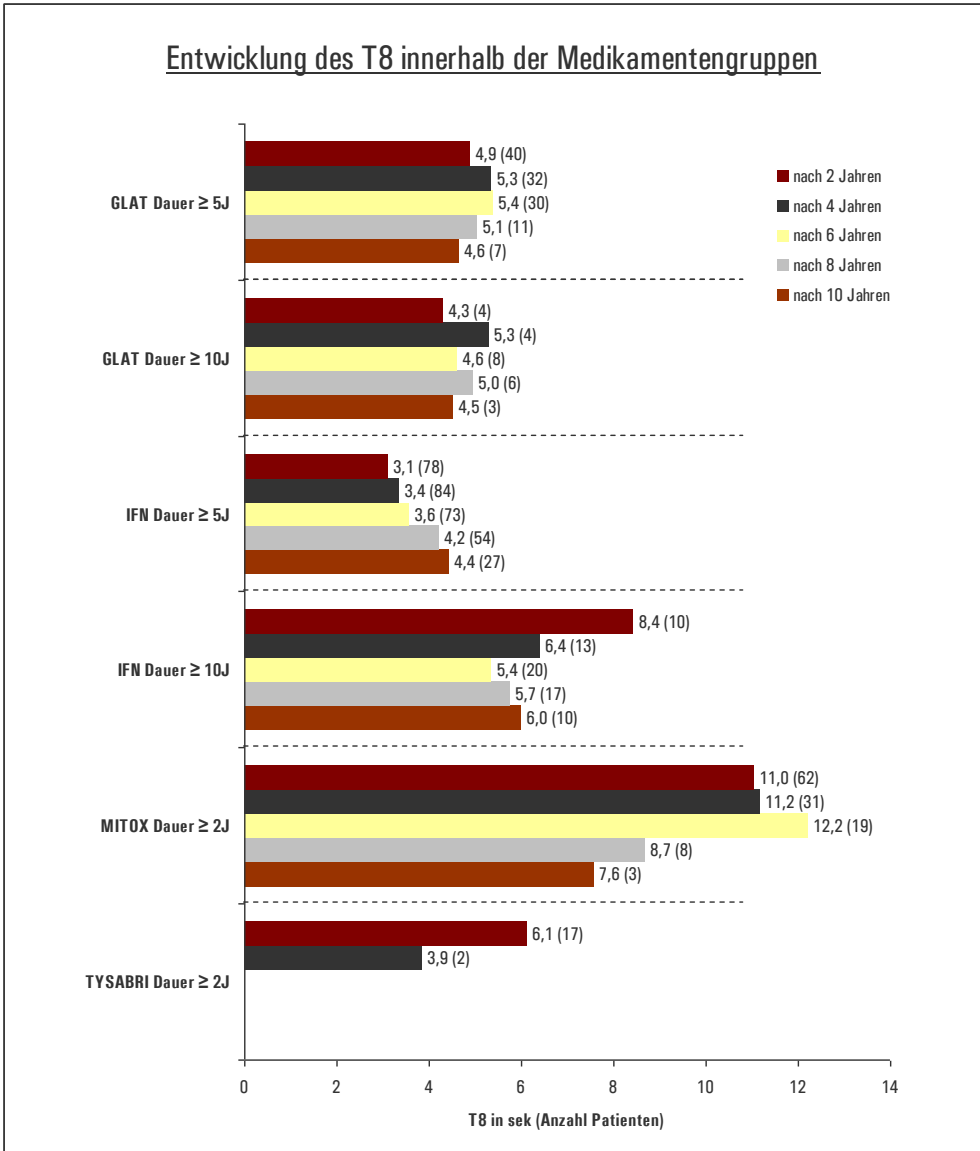


Abbildung 25: Beeinträchtigungsentwicklung des T8 innerhalb der verschiedenen Medikamentengruppen. Die Angabe der Jahre bezieht sich auf die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom. Die Angabe der Jahre hinter dem jeweiligen Medikament sagt aus, wie lange dieses Medikament mindestens eingenommen wurde.

Kognitive Defizite bei therapierten Patienten

Patienten, die mit GLAT ≥ 5 Jahre therapiert wurden, weisen positive Werte im SDMT auf. Bei Therapie mit GLAT ≥ 10 Jahre liegen zwar ebenfalls positive Werte vor, jedoch kann auf Grund der geringen Patientenzahl keine Aussage getroffen werden. Die anderen therapierten Patienten weisen zwar negative Werte im SDMT auf, diese sprechen aber noch nicht für ein sicheres kognitives Defizit. Patienten mit einer IFN-Therapie ≥ 5 verschlechterten sich am stärksten, von -0,35 nach 2 Jahren auf -1,12 nach 10 Jahren Erkrankungsdauer seit Erstsymptom, was evtl. in einer unterschiedlichen Indikationsstellung begründet liegt. Die Entwicklung der TYSABRI-Patienten konnten auf Grund der geringen Patientenzahlen nicht ausgewertet werden.

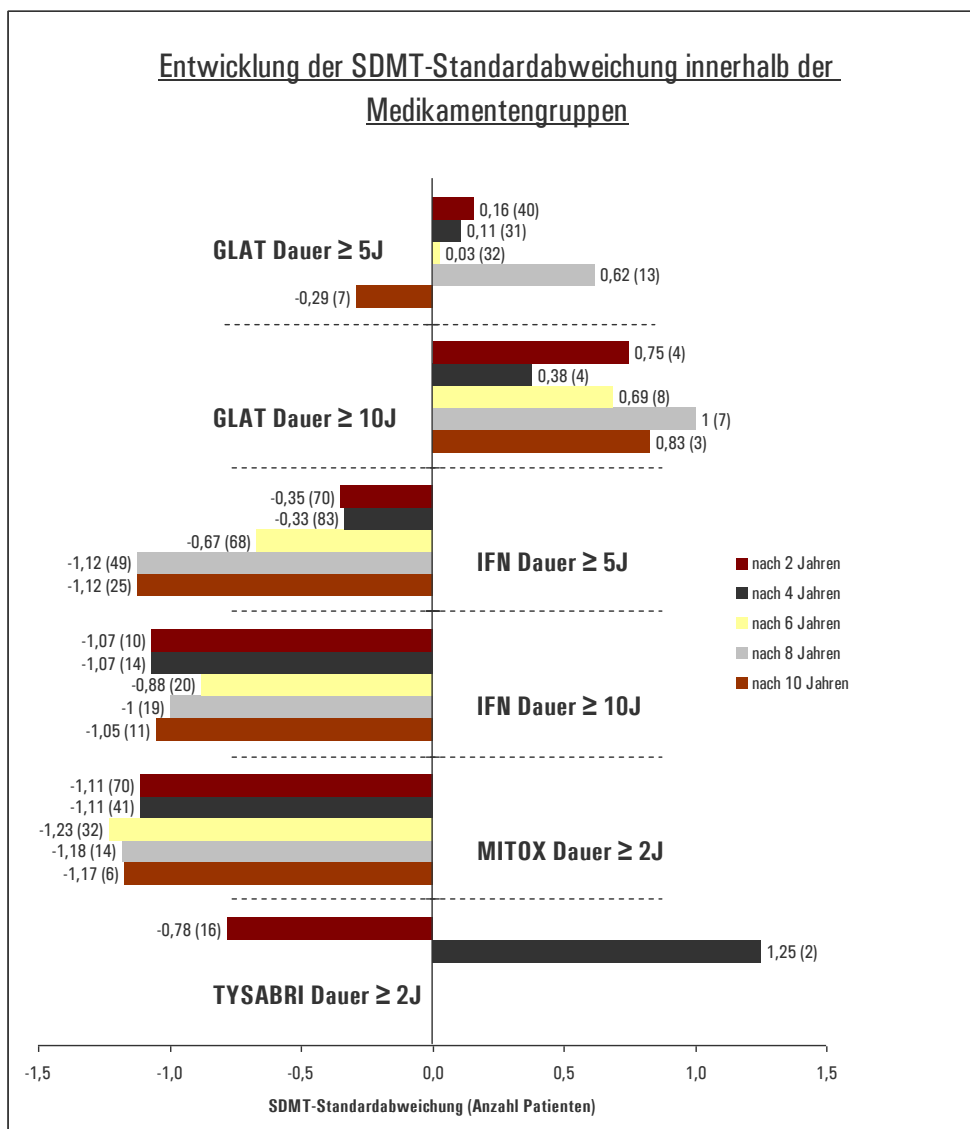


Abbildung 26: Beeinträchtigungsentwicklung der SDMT-Standardabweichung innerhalb der verschiedenen Medikamentengruppen. Die Angabe der Jahre bezieht sich auf die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom. Die Angabe der Jahre hinter dem jeweiligen Medikament sagt aus, wie lange dieses Medikament mindestens eingenommen wurde.

Progression von medikamentös therapierten Patienten

Eine geringe Verschlechterung zeichnet sich besonders unter den Mitoxantron-Patienten ab. Bei Betrachtung der Glatirameracetat-Patienten und der Interferon-Patienten lässt sich eine geringere Progression ablesen, wenn die Medikamente jeweils für mindestens 10 Jahre eingenommen wurden. Die Entwicklung der TYSABRI-Patienten konnten auf Grund der geringen Patientenzahlen nicht ausgewertet werden.

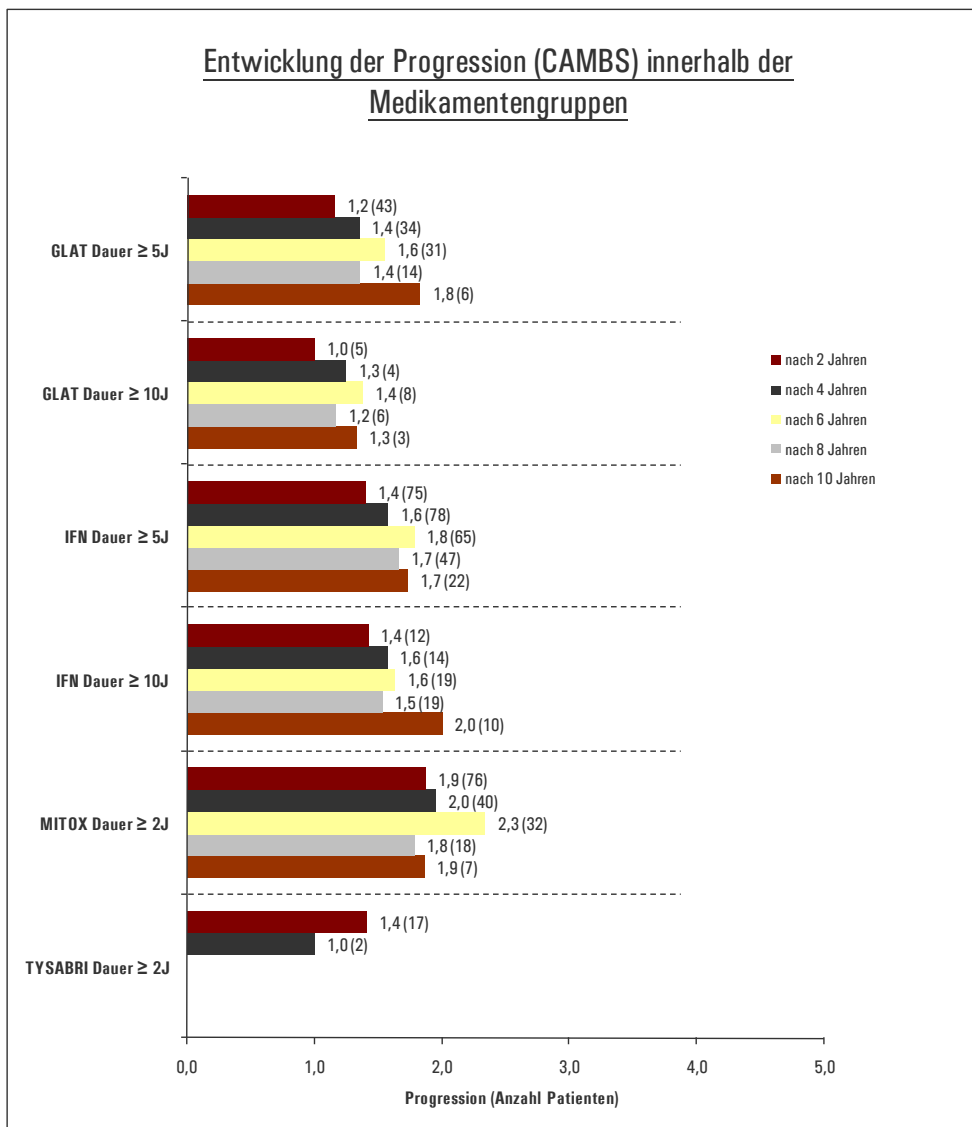


Abbildung 27: Beeinträchtigungsentwicklung der Progression (CAMBS) innerhalb der verschiedenen Medikamentengruppen. Die Angabe der Jahre bezieht sich auf die Erkrankungsdauer seit dem Erstsymptom. Die Angabe der Jahre hinter dem jeweiligen Medikament sagt aus, wie lange dieses Medikament mindestens eingenommen wurde.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit umfasst mit 1491 MS-Erkrankten eine genügend große Untersuchungsgruppe, um aussagekräftige Zahlen auch hinsichtlich einzelner Subgruppen zu erhalten. Um zu wissen, ob die Ergebnisse dieser Untersuchung auch für andere MS-Gruppen repräsentativ sind, wird erörtert, ob das untersuchte Kollektiv vergleichbar ist mit anderen wissenschaftlichen Untersuchungen, die sich mit Daten zur Epidemiologie der MS beschäftigen. Die allgemeine Problematik von MS-Kohorten, die nicht streng epidemiologisch sind, liegt in einer Unterrepräsentierung von ganz leichten Fällen einerseits, und sehr späten schweren Fällen andererseits. Diese Selektion wird bei Patienten, die ≥ 20 Jahre erkrankt sind besonders deutlich, da sich die oben genannten Gruppen in der Regel nicht wieder vorstellen. Somit entziehen sich diese Patienten der Langzeitbeobachtung und auch der statistischen Analyse. Dennoch kann bei einem Anteil von 63% der für Hamburg hochgerechneten MS-Patienten von einer repräsentativen Kohorte ausgegangen werden.

4.1 Geschlechtsverteilung und Alter bei Erstbeschwerde

Die Geschlechtsverteilung des hier untersuchten Kollektivs steht in Übereinstimmung mit anderen wissenschaftlichen Untersuchungen, wonach das weibliche Geschlecht unter den Erkrankten deutlich überwiegt. In unserer Studie lag der Frauenanteil bei 70,6%. In den vier großen natürlichen Verlaufsstudien [Weinshenker et al., 1989a; Confavreux et al., 2003; Runmarker et al., 1993; Tremlett et al., 2006] liegt der Anteil der Frauen zwischen 60 – 70%. Der deutliche Anstieg des weiblichen Geschlechts gegenüber des männlichen liegt in einer Zunahme (überproportional) der Inzidenz von MS bei Frauen. Vermutet werden ökologische Einflüsse, jedoch sind die Gründe, warum die Inzidenz zunimmt unbekannt [Orton, 2006]. Nach vorherrschender Meinung liegt das Alter zu Erkrankungsbeginn bei 2/3 aller Fälle zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [Lauer und Firnhaber, 1992]. In unserer Untersuchung lag das Alter bei Erstbeschwerde bei etwa 32,3 Jahren. Dieses Ergebnis stimmt auch mit den Ergebnissen anderer Autoren [Pittock et al., 2004; Rodriguez et al., 1994], unter anderem auch mit den Ergebnissen der vier großen Verlaufsstudien überein. Die durchschnittliche Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung an großen Patientenpopulationen liegt, nach Angabe des MS-Registers in Deutschland, derzeit bei 3,4 Jahren [Flachenecker et al., 2005]. Auch in unserer Untersuchung vergingen immer noch durchschnittlich 2,9 Jahre, bis eine Diagnose gestellt wurde. Dies kann

unter anderem daran liegen, dass Patienten abhängig von der Schwere und der Art des Erstsymptomes einen Arzt aufsuchen. So wird beispielsweise eine Sehstörung als eine stärkere Beeinträchtigung im Alltag empfunden als eine leichte Sensibilitätsstörung. Der relativ milde mittlere EDSS von $3,4 \pm 2,2$ unterstützt diese Vermutung.

4.2 Erstsymptome der Gesamtkohorte

Die klinische Symptomatik zu Erkrankungsbeginn ist sehr variabel und grundsätzlich unspezifisch, d.h. alle Symptome können auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. In verschiedenen Untersuchungen wurden einige Gemeinsamkeiten bzgl. des Auftretens der Erstsymptome gefunden. Zu häufigen Erstsymptomen zählen motorische Störungen, Sensibilitätsstörungen, Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen, Sehstörungen aufgrund einer Optikusneuritis oder das Auftreten von Doppelbildern. Blasen- und/oder Mastdarmstörungen, kognitive Einschränkungen, Spastiken, Fatigue oder Schmerzen treten häufig erst im späteren Verlauf auf und sind daher als Erstsymptom seltener anzutreffen [Weinshenker et al., 1989a; Confavreux et al., 2003; Runmarker et al., 1993; Tremlett et al., 2006]. Die Häufigkeitsverteilungen in diesen Untersuchungen entsprechen auch weitestgehend unseren Untersuchungsergebnissen (s. Abbildung 1 und 2).

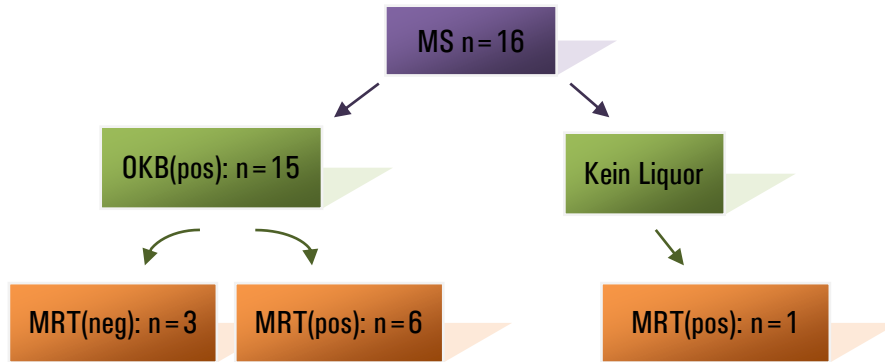
Die Beschreibung und Klassifikation der Erstsymptomatik ist mit Schwierigkeiten verbunden. Gerade wenn diese Jahre nach dem eigentlichen Beginn retrospektiv bestimmt werden, wie es in unserer Untersuchung der Fall war, ist die Anfälligkeit für Verzerrungen besonders hoch (Confavreux & Compston 2006). Poser (1982b) weist z.B. darauf hin, dass sich Patienten an eine initiale Optikusneuritis besser erinnern als an leichte Paresen oder Sensibilitätsstörungen, so dass ein späterer Schub als initialer Schub gewertet wird und die Erkrankungsdauer entsprechend kürzer erscheint. Hinzu kommt eine uneinheitliche Terminologie in den Studien.

4.3 Patienten mit einer Erstsymptomatik vor max. drei Monaten

Um genauere Aussagen über die beginnende MS und Ihre Symptomatik treffen zu können, haben wir uns gezielt nochmals diejenigen Patienten angesehen, deren Erstsymptom vor max. 3 Monaten (90 Tagen) vor Erstvorstellung in der MS-Ambulanz auftrat (n=73). Wir gehen hierbei davon aus, dass auf Grund der nicht so weit zurückliegenden Symptome, die Zuverlässigkeit der gemachten Aussagen

größer ist. Auch in dieser Gruppe überwiegt der Frauenanteil. Die Gruppe scheint mit 38,2 Jahren zwar älter zu sein als die Gesamtkohorte, da allerdings die SA bei $\pm 9,8$ Jahren liegt, kann auch hier von vergleichbaren Daten ausgegangen werden. Die beschriebenen Erstsymptome dieser Patienten weichen kaum von denen innerhalb der Gesamtkohorte, bzw. den untersuchten Gruppen aus der Literatur ab. Die einzige Auffälligkeit ist hier ein höheres Aufkommen von Patienten ($n=13$), die über Schmerzen (hauptsächlich Kopfschmerzen mit $n=8$) klagen. Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte darin liegen, dass es sich in vielen Fällen um Symptomkombinationen handelt. In einer retrospektiv erhobenen Analyse ist es daher wahrscheinlich, dass weniger dominante Symptome in der Auflistung untergehen.

Unter den 73 Patienten wurde an 39 Patienten eine MS, bzw. ein Verdacht auf MS klinisch diagnostiziert. 8 Patienten wiesen zwar zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich eine Optikusneuritis auf, jedoch haben mehrere Studien gezeigt, dass sich bei über 80% der Patienten mit isolierter Optikusneuritis innerhalb von 15 Jahren eine klinisch manifeste MS entwickeln [Kappos 1999, Frick 1989] kann. In einer Studie von Cole [Cole et al., 1998] wurde beschrieben, dass die Wahrscheinlichkeit eine klinisch manifeste MS in den nächsten 5 Jahren zu entwickeln, bei Fehlen von oligoklonalen Banden trotz auffälligem MRT gering ist. Von unseren $n=8$ OKN-Patienten waren $n=4$ OKB(neg) und $n=7$ wiesen ein normales MRT auf. Somit liegt die Vermutung nahe, dass bei diesen Patienten die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch manifeste MS zu entwickeln, gering ist. Eine intrathekale Synthese von Immunglobulinen findet sich, bei gesicherter MS, in über 95% der Fälle als liquorspezifische, oligoklonale IgG-Banden in der isoelektrischen Fokussierung [Link et al., 2006]. In unserer Untersuchung wurden an 63 Patienten mittels Liquordiagnostik ($n=40$ OKB(pos), davon $n=29$ MS-Typisch) die Diagnosen gesichert. Nachfolgende Zusammenstellung, entnommen aus der Tabelle 5, gibt die Befunde der Patienten mit gesicherter MS ($n=16$) wieder. Von diesen Patienten wiesen $n=15$ einen MS-typischen Liquorbefund auf. $N=11$ weitere MS-typische Liquorbefunde führten zu einem Verdacht auf MS, bei $n=1$ zu einer Optikusneuritis und bei $n=2$ zu einer unklaren Erkrankung.



Zur Beurteilung des Liquorbefundes haben wir uns an die Vorgabe von Wurster [Wurster, 2003] gehalten, der aus Gründen der Sensitivität und Spezifität erst ab einer Bandenzahl von 3 die Diagnose OKB positiv stellt. Die MRT spielt in der Differenzialdiagnose eine wichtige Rolle. Im Rahmen dieser Arbeit wurden nur MRT einbezogen, die im UKE angefertigt wurden, um so eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. So konnten von den 40 gemachten Aufnahmen 10 als MS-typisch gewertet werden. Während das MRT keine Aussage zur Art des zugrunde liegenden entzündlichen Prozesses machen kann, ist es die wichtigste Methode zum Nachweis eines in Zeit und Raum disseminierten Prozesses [McDonald et al., 2001]. Letztlich ist ein Zusammenspiel von klinischen Untersuchungsergebnissen und den verfügbaren diagnostischen, paraklinischen Methoden wichtig [Poser et al., 1983; McDonald et al., 2001], um den zugrunde liegenden entzündlichen ZNS Prozess und die Dissemination des Prozesses im ZNS in Zeit und Raum nachzuweisen.

4.4 Beeinträchtigungsgrade

Kurtzke, der Begründer der Einstufung der Behinderung bei MS durch eine Leistungsskala, geht davon aus, dass die Häufigkeitsverteilung des EDSS eigentlich eine normalverteilte (Gauss) Kurve darstellen sollte [Kurtzke 1983]. Im Rahmen vieler Studien konnte dieses allerdings nicht bestätigt werden. So fand sich in einer Querschnittsstudie aus Olmsted County [Rodriguez und Mitarbeiter 1994] und auch in einer Studie aus Norwegen [Midgard und Mitarbeiter 1996] ein bimodaler Verlauf der Verteilungskurve des EDSS. Dieses Ergebnis findet sich auch in unserer Untersuchung mit Spitzen bei EDSS 2 und 6 wieder, da Patienten den EDSS-Score 2 relativ schnell erreichen und skalenbedingt unterschiedlich lange auf verschiedenen Stufen der EDSS-Skala bleiben [Flachenecker und Hartung 1996]. Aus einer Studie

von Weinshenker et al. [Weinshenker et al., 1991a, 1991b] geht hervor, dass Patienten in dem Scoreabschnitt 6,0 – 7,0 mehr als zweimal solange bleiben als in dem Abschnitt 4,0 – 5,0, da in dem Scoreabschnitt 6,0 – 7,0 die Variable „Zuhilfenahme einer Gehhilfe“ einfließt. Hier wird der EDSS z.T. stark durch die Gehstreckeneinschätzung des Patienten beeinflusst [Solari et al., 2005], was bei mehr als einem Viertel der Fälle Auswirkungen auf den EDSS-Score hat [Ringel et al., 2003]. So zeigt sich, dass dieses ein relativ unsensitiver Parameter zur Erfassung klinischer Veränderungen ist. Vergleicht man unseren mittleren EDSS von $3,4 \pm 2,2$ mit der Lyon-Kohorte von $3,8 \pm 1,9$ [Amato, 2004], so findet sich ein Schwerpunkt der Behinderungen in den mäßigen bis relativ schweren Behinderungsgraden. Es gibt weitere Kritikpunkte bei der Bewertung anhand der Kurtzke-Skala. So ist sie beispielsweise keine lineare Werteskala, was dazu führt, dass die Abstände zwischen z.B. Grad 2 und Grad 3 nicht den Abständen zwischen den Graden 3 und 4 entsprechen. Weiterhin liegt eine Überbewertung des Gehvermögens, insbesondere in den höheren Abschnitten vor, wohingegen Störungen in den oberen Extremitäten und anderen Funktionssystemen auf die Gesamtbewertung weniger Einfluss haben [Whitaker et al, 1995; Noseworthy et al, 1990; Hobart et al, 2000]. Vor allem kognitive Störungen haben keinen Effekt auf den EDSS [Richards, 2002]. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass sich der EDSS-Wert träge verhält, d.h. dass sich eine Veränderung in einem der Funktionssysteme erst im EDSS-Wert widerspiegelt, wenn sie stark ist, während eine leichte Veränderung unberücksichtigt bleibt. So kann der EDSS-Wert trotz großer Aktivität der MS konstant bleiben. Im Gegenzug muss dennoch festgehalten werden, dass die Verwendung der Kurtzke-Skala insgesamt eine umfassende Gesamtbeurteilung der sieben funktionellen Systeme ermöglicht und darüber hinaus einen Vergleich der jeweiligen funktionellen Systeme mit sich im Verhältnis zur Krankheitsdauer ermöglicht. Dies ist auch der Grund, warum sich diese Skala trotz der Kritik nach wie vor zur Ermittlung der Behinderung als bevorzugte Messung in klinischen Versuchen oder experimentellen Therapien der MS etabliert hat und in sämtlichen aktuellen Therapiestudien eingesetzt wird [Balcer, 2001].

4.5 Verlaufsformen

Zur Beschreibung der Verlaufsformen wird in dieser Arbeit die Klassifikation nach Lublin & Reingold (1996) verwendet. Diese Untersuchung mit überwiegendem Anteil

an schubförmigen (53,5%) und sekundär chronisch-progredienten (22,6%) Verlaufstypen (insgesamt 76,1%) entspricht den Angaben in der Literatur, wonach in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer die MS überwiegend zunächst schubförmig verläuft und später dann häufig sekundär chronisch-progredient wird [Kremenchtzky, 2006]. Angaben über die Häufigkeit von initial schubförmigen Verläufen reichen von ca. 66 – 88% [Weinshenker et al., 1989a; Confavreux et al., 2003; Runmarker et al., 1993; Tremlett et al., 2006]. Auch der Anteil der PPMS-Patienten aus unserer Kohorte (15,4%) ist mit den Ergebnissen dieser Studien vergleichbar.

Betrachtet man die Geschlechtsaufteilung innerhalb der Verlaufsformen, so verändert sich das Verhältnis von Frauen zu Männern von ca. 3:1 (SRMS) über 2,5:1 (SPMS) zu 1:1 (PPMS). Eine solche Veränderung wird auch in einer Arbeit von Ebers beschrieben, wo das Geschlechtsverhältnis auf Seiten der Männer liegt. Hier wird ein Zusammenhang mit dem Alter bei Erstmanifestation gesehen, wobei unter den ≤ 35 jährigen Erkrankten ein höherer Männeranteil beschrieben wird. Nach Ebers könnte der geringere Frauenanteil darauf hindeuten, dass auch andere entzündliche / immunvermittelte Prozesse der Erkrankung zu Grunde liegen [Ebers, 2005]. Eine weitere Erklärung dieser Verhältnisverlagerung zugunsten der Männer innerhalb der progredienten Formen könnte darin liegen, dass Männer schneller in eine SPMS übergehen als Frauen [Tremlett, 2008]. Auch bei SPMS-Patienten wurde ein höherer Männeranteil in einer Studie von Confavreux und Vukusic [Confavreux, 2006] beschrieben. Nach Degenhardt weisen Frauen in der Regel einen günstigeren Krankheitsverlauf auf als Männer [Degenhardt, 2009], wodurch der höhere Anteil in den schubförmigen Verlaufsformen erklärt werden könnte. Auch bei Betrachtung des Alters bei Erstmanifestation (berechnet aus dem aktuellen mittleren Alter abzüglich der mittleren Erkrankungsdauer ab Erstbeschwerde) fällt ein signifikanter Unterschied innerhalb der Verlaufsformen auf. So sind Patienten mit einem initial schubförmigen Verlauf durchschnittlich 30,1 Jahre alt, während Patienten mit einem PP-Verlauf ca. 40,7 Jahre alt sind. Ein signifikanter Unterschied liegt auch in der Erkrankungsdauer (s. Abbildung 6) und im mittleren EDSS innerhalb der Verlaufsformen (s. Tabelle 3). Weiterhin unterschieden sich die Gruppen in ihrer Erstsymptomatik. So wiesen die Patienten mit SR- und SP-Verläufen die oben beschriebene typische Symptomverteilung auf. Da die SPMS aus der SRMS hervorgeht, ist die Ähnlichkeit der Symptome auch nachvollziehbar. Im Vergleich dazu wiesen die

Patienten mit PP-Verläufen eher eine motorische und koordinative Primärsymptomatik auf.

4.6 Beeinträchtigungsentwicklung

In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem EDSS-Wert und der Erkrankungsdauer festgestellt [Kalkers, N.F. et al, 2000; Trojano et al., 2002; Hughes et al. 2012], dieser Zusammenhang spiegelt sich in der Korrelation der Hamburger Kohorte von $r=0,98$ wieder. Etwa 50% der MS-Patienten sind nach 15 Jahren noch gehfähig [Weinshenker et al., 1989]. In unserer Untersuchung wiesen die Patienten nach 15 Jahren eine mäßige Beeinträchtigung (EDSS von 4,2) auf. Verglichen mit der Lyon-Kohorte, die nach 8 Jahren einen EDSS von 3,0 und nach 20 Jahren eine EDSS von 6,0 aufwies, scheint die Hamburger Kohorte nach 8 Jahren bei EDSS 3,6 (n=92) und nach 20 Jahren bei EDSS 4,7 (n=51) langfristig besser dar zustehen. Bei Betrachtung der einzelnen Verlaufsformen (s. Abbildung 12) zeigen die chronischen Verlaufsformen im Vergleich zur schubförmigen Form eine stärkere Beeinträchtigung. Außerdem fällt auf, dass es nach 20 Jahren immer noch Patienten gibt (n=12), die einen schubförmigen Verlauf mit einem mittleren EDSS von 3,0 aufweisen. Diese Tatsache, dass einige der Patienten auch nach Jahren noch ohne nennenswerte Behinderung leben, zeigt, dass es durchaus auch eine benigne Verlaufsform ohne nennenswerte Progression zu geben scheint [Ramsaransing und De Keyser 2006]. Eine Erklärung für die niedrigen EDSS-Scores unter den schubförmigen MS-Patienten liegt darin begründet, dass die SRMS-Patienten die geringste Krankheitsdauer aufweisen, und diese Patienten nur im akuten Schub beeinträchtigt sind, während sich die Symptome anschließend weitestgehend komplett zurückbilden. Bei den chronisch progredienten Verlaufsformen sind die Symptome nicht oder nur teilweise rückläufig, was die höheren EDSS-Scores in diesen Gruppen erklärt. Das besonders schlechte Abschneiden der PP-Form ist darauf zurückzuführen, dass bei dieser Form hauptsächlich das Spinalmark betroffen ist, was starke funktionelle Einschränkungen, vor allem der unteren Extremitäten hervorrufen kann. Auch bezugnehmend auf die Handfunktion stellt sich von den 291 untersuchten Patienten ein positiver Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung und der Erkrankungsdauer dar. Der Krankheitsverlauf in den einzelnen Verlaufsformen zeigt, wie auch zu erwarten, eine bedeutend stärkere Progression unter den Patienten mit chronischer Verlaufsform im Vergleich zu den schubförmigen

Patienten. Kalkers et al. [2000] kamen in einer Untersuchung, in der die Verlaufsformen bezüglich des 9HPT untersucht wurden ebenfalls zu dem Ergebnis und stufen die Progression der Patienten mit SP- und PP-Verläufen gleich ein. Eine Erklärung hierfür könnte die nicht, oder nur teilweise Rückläufigkeit der Symptome der chronisch progredienten Patienten und somit das Zurückbleiben von Beeinträchtigungen in den SP- und PP-Verläufen sein.

Bei gezielter Betrachtung der Beinfunktion fällt auf, dass die Patienten für das Zurücklegen einer definierten Strecke von 7,5 Metern länger benötigen, je länger sie erkrankt sind. Die Beeinträchtigungsentwicklung über die Zeit korreliert signifikant auf dem Niveau von $r=0,74$. Auffällig ist allerdings, dass sich der T8 nach dem 10. Jahr der Erkrankung nicht mehr wesentlich verändert hat (s. Abbildung 15). Grund hierfür könnte ein Deckeneffekt sein. Patienten, die für die Strecke von 7,5 Metern länger als ca. 7 Sekunden benötigen sind u. U. nicht mehr gehfähig, so dass sie an diesem Test nicht mehr teilnehmen.

Die mittels dem CAMBS ermittelte Krankheitsprogression ergab bei den $n=295$ Patienten nur eine sehr geringe Progression über einen Zeitraum von 20 Jahren. Im Vergleich von SRMS und SPMS zeichnet sich eine größere Progression unter den SPMS-Patienten ab.

In unserer Subkohorte von $n=290$ Patienten lassen sich über einen Zeitraum von 20 Jahren keine eindeutigen kognitiven Defizite verzeichnen. Erstaunlicherweise findet sich auch in der Kohorte mit einer Krankheitsdauer von ≥ 20 Jahren ($n=47$) lediglich eine mittlere Standardabweichung von $-0,8$ im SDMT. In der Literatur finden sich keine homogenen Befunde bezüglich des Zusammenhangs von Krankheitsdauer und der Ausprägung kognitiver Defizite [Rao et al., 1991; Savettieri et al., 2004; Sperling et al., 2001]. Bezüglich der Verlaufsformen fällt ein starker Unterschied in der kognitiven Entwicklung zwischen den Patienten mit SRMS und den chronisch progredienten Verlaufsformen auf, wobei die SRMS-Patienten so gut wie keine kognitiven Beeinträchtigungen aufweisen. In der Literatur wird dieser Unterschied ebenfalls beschrieben [Beatty et al., 1989; Heaton et al., 1985; Huijbregts et al., 2004]. Allerdings muss hier die geringe Patientenzahl beachtet werden. Unter den chronisch progredienten Patienten scheinen diese mit SPMS schlechter darzu-

stehen als jene mit PPMS. Dieses entspricht auch verschiedenen Untersuchungen [Comi et al., 1995; Foong et al., 2000; Huijbregts et al., 2004]. Der Unterschied wird laut Comi et al. (1995) auch im MRT deutlich, indem bei der SPMS eine deutlich höhere gesamthirnige, periventrikuläre und nicht-periventrikuläre Läsionslast als bei der PPMS vorliegt. In der PPMS ist hauptsächlich das Spinalmark betroffen. Schlussfolgernd wird davon ausgegangen, dass trotz ähnlich körperlicher Symptomatik, den beiden chronischen Verlaufsformen unterschiedliche pathologische Prozesse zugrunde liegen, die auch die unterschiedliche kognitive Symptomatik erklären.

4.7 Therapien

Die Wirksamkeit der immunmodulatorischen Basistherapie für IFN-Präparate und Glatirameracetat wurde bereits in einer Vielzahl von Studien [The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; PRISMS Study Group, 1998; Jacobs et al, 1996; Johnson et al., 1995] untersucht und nachgewiesen. So konnte z.B. eine Schubreduktion von 30% unter den Patienten mit SRMS erreicht werden. Unter den 835 Patienten, die eine Therapie bekommen haben, wiesen 54,6% eine schubförmige, 33,5% eine sekundär-progrediente und 10,7% eine primär-progressive Verlaufsform auf, allerdings erhielten nur 57,1% aller SRMS-Patienten insgesamt, die sich im Beobachtungszeitraum vorgestellt haben, eine Therapie. Dieses kann daran liegen, dass nur Patienten therapiert wurden, die eine hohe Schubfrequenz und bleibende Beeinträchtigungen aufwiesen. Bei einem mittleren EDSS von 2,3 unter den SRMS-Patienten, liegt der Schluss nahe, dass nicht alle diesen Kriterien entsprachen. Mit 83,1% wurde ein sehr großer Anteil aller SPMS-Patienten behandelt. Dies scheint im Vergleich zu dem relativ niedrigen Anteil der SRMS-Patienten sehr hoch, zumal auch die Indikation der angewendeten Medikamente eher für eine Behandlung der SRMS gestellt ist, lässt sich aber durch die Eingabemodalitäten des MSDS erklären. SPMS-Patienten, die eine Therapie erhielten als sie noch einen schubförmigen Verlauf aufwiesen, werden nach ihrem Übergang in eine sekundäre Progredienz in dieser Gruppe mitgezählt. Dieses bedeutet, dass der tatsächliche Anteil der therapierten SRMS-Patienten höher und der Anteil der therapierten SPMS-Patienten niedriger einzustufen ist und vor diesem Hintergrund die Daten nicht genauer verwertbar sind. Aus der Gesamtheit der PPMS-Patienten wurden 38,9% medikamentös therapiert. Zum Einsatz kamen dabei häufig Mitoxantron und Interferone. Bei Mitoxantron handelt es sich zwar um ein Off-Label Medikament, jedoch kann es bei einer rasch

progredienten schubförmigen MS und SPMS zu einer signifikanten Verminderung der Schubzahl und Krankheitsprogression und zu einer partiellen Verbesserung von MRT-Verlaufsparemtern führen [Edan et al., 1997; Hartung et al., 2002; Krapf et al., 2005]. Auf Grund des erfolgreichen Einsatzes bei der SPMS, auch bei nicht schubförmigem Verlauf, wird der Einsatz bei PPMS mit ausgeprägter klinischer Behinderung teilweise als sinnvoll erachtet. Systematische Studiendaten gibt es hierzu jedoch noch nicht.

Bei Untersuchung der Beeinträchtigungsentwicklung anhand des EDSS, 9HPT, T8, SDMT und CAMBS (P) fällt auf, dass die Progression der Erkrankung bei Patienten, die länger als 10 Jahre eine immunmodulatorische Basistherapie bekommen haben langsamer voranschreitet. Besonders fällt dieses bei der Anwendung von Glatirameracetat auf (s. Abbildung 22 – 26), was auch von den Patienten subjektiv wahrgenommen wird (s. Abbildung 27). Besonders interessant ist die Wirkung von Glatirameracetat auf die Kognition, da hier auch unter kürzerer Medikationsdauer keine Hinweise auf kognitive Defizite vorliegen, wodurch eine neuroprotektive Wirkung vermutet wird. Zu bedenken ist jedoch, dass das Fehlen kognitiver Defizite auf eine Patientenselektion zurückzuführen sein könnte und eher benignere Fälle mit Glatirameracetaten behandelt wurden. In der Literatur finden sich Hinweise auf eine Induktion neurotropher Faktoren bei Glatirameracetat [Ziemssen et al., 2005], allerdings konnten bisher keine sicheren Belege auf eine neuroprotektive oder neuroregenerative Wirkung nachgewiesen werden. Jedoch gibt es Hinweise, dass immunmodulierende Medikamente vor weiteren Läsionen im Gehirn und das Fortschreiten der Hirnatrophie vermindern und somit doch eine neuroprotektive Wirkung haben können [Comi, 2010]. Zur Wirkung von Tysabri kann auf Grund der niedrigen Patientenzahlen keine Aussagen getroffen werden. Die Wirkung der Interferone auf die Gehfähigkeit, die sich im T8 und auch im EDSS widerspiegelt wurde in mehreren Studien nachgewiesen [Comi et al., 2001; Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006].

5. Zusammenfassung

Um eine Übersicht einer für Hamburg repräsentativen Kohorte von MS-Patienten nach verschiedenen soziodemografischen und klinischen Parametern zu erhalten, wurden die Krankenakten von MS-Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2008 in der MS-Ambulanz der Uniklinik Eppendorf in Hamburg vorgestellt haben gesichtet und systematisch in die MSDS Datenbank eingegeben. Die Auswertung erfolgte mittels SPSS. Insgesamt handelt es sich um ca. 63% der für Hamburg hochgerechneten MS-Patienten und somit um ein repräsentatives Patientenkollektiv.

Die soziodemografischen Daten der Hamburger Kohorte sind weitestgehend Literaturkonform, wobei das Alter zu Erkrankungsbeginn bei 32,3 Jahren und das Geschlechtsverhältnis zu Gunsten der Frauen bei m:f=1:2,5 lag. Durchschnittlich vergingen 2,9 Jahre vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung. Der mittlere EDSS der Hamburger Kohorte liegt bei $3,4 \pm 2,2$. In der Gesamtverteilung stellt sich ein bimodaler Verlauf mit Peaks bei EDSS=2 und EDSS=6 dar. Ebenso literaturkonform verhält es sich mit dem Auftreten der verschiedenen Erstsymptome. Am häufigsten kommen hierbei Visusminderungen und Sensibilitätsstörungen vor, bei der PPMS im speziellen allerdings überwiegen die motorischen und koordinativen Störungen. In der retrospektiven Analyse der Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≤ 3 Monate spiegelt sich diese Symptomverteilung ebenso wieder. In der gleichen Gruppe von Patienten wurde bei n=16 Patienten eine MS diagnostiziert. Unter ihnen fanden sich bei ca. 94% MS-Typische Liquorbefunde, allerdings bei nur ca. 44% MS-Typische MRT-Befunde.

In der Gesamtkohorte finden sich mit 53,5% hauptsächlich schubförmige Verläufe, 22,6% wiesen SP-Verläufe und 15,4% PP-Verläufe auf, wobei wir den größten Frauenanteil bei den schubförmigen Verläufen und den niedrigsten bei den PP-Verläufen finden. Das Alter bei Erstbeschwerde unterscheidet sich innerhalb der Gruppen signifikant. Patienten mit einem SR-Verlauf sind hierbei mit 30,1 Jahren wesentlich jünger als mit einem PP-Verlauf (40,7 Jahre), außerdem haben sie eine kürzere Erkrankungsdauer ($8,5 \pm 6,5$ Jahre) und einen mildereren mittleren EDSS ($EDSS = 2,3 \pm 1,5$). Die Patienten mit SPMS sind mit $16,7 \pm 8,2$ Jahren am längsten erkrankt und weisen mit $EDSS = 5,5 \pm 1,7$ den höchsten EDSS auf.

Zur Beurteilung der Beeinträchtigungsentwicklung wurde die Hamburger Kohorte über einen Zeitraum von mind. 5 Jahren beobachtet. Es stellt sich erwartungsgemäß eine Korrelation von Erkrankungsdauer und Beeinträchtigungsentwicklung in EDSS, CAMBS, SDMT, T8 und 9HPT dar. Ob sich eine immunmodulierende Therapie positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt kann auf Grund der Eingabemodalitäten des MSDS nicht eindeutig gesagt, jedoch vermutet werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

9HPT = Nine hole peg test

AAN = American Academy of Neurology

CAMBS = Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score

CIS = clinically isolated syndrome

EDSS = Expanded Disability Status Score

EMEA = evaluation of medicinal products

FS = Funktionssystem

GLAT = Glatirameracetat

HALEMS = Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS

ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IFN = Interferon

IgG = Immunglobulin G

m:f = Verhältnis von Männern zu Frauen

MITOX = Mitoxantron

MRT = Magnetresonanztomographie

MS = Multiple Sklerose

MSTKG = Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe

NAB = neutralisierende Antikörper

OKB(neg) = Nachweis oligoklonaler Banden fiel negativ aus

OKB(pos) = Nachweis oligoklonaler Banden fiel positiv aus

OKN = Optikusneuritis

p-Wert = Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert, engl. p-value von probability, engl. Wahrscheinlichkeit

PML = progressiven multifokalen Leukenzephalopathie

PPMS = primär progrediente Multiple Sklerose

PRISMS = Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis

SA = Standardabweichung

SDMT = Symbol Digit Modalities Test

SRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose

SPMS = sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose

T8 = Test, bei dem eine festgelegte Strecke vom 8 m möglichst zügig zu gehen ist

T20 = Test bei dem eine festgelegte Strecke vom 20 m möglichst zügig zu gehen ist

UKE = Universitätsklinikum Eppendorf

V.a. MS = Verdacht auf MS

WHO = World Health Organisation

ZNS = Zentrales Nervensystem

7. Literaturverzeichnis

- **Alpen, A., Heesen, C. (2009):**
Quantitative Verfahren zur Bestimmung des Gehvermögens bei Patienten mit Multipler Sklerose: http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=1000930270&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=1000930270.pdf
- **Amato, M. P., J. Grimaud, et al. (2004):**
"European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis." J Neurol 251(12): 1472-80.
- **Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008 – WHO**
- **Balcer, L. J. (2001):**
"Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis." J Neuroophthalmol 21(4): 296-301.
- **Beatty, W. W., D. E. Goodkin, et al. (1989):**
"Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis." Arch Neurol 46(10): 1113-9.
- **Buttmann, M. and P. Rieckmann (2007):**
"Interferon-beta1b in multiple sclerosis." Expert Rev Neurother 7(3): 227-39.
- **Cole, S. R., R. W. Beck, et al. (1998):**
"The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group." Neurology 51(3): 885-7.
- **Comi, G., M. Filippi, et al. (1995):**
"Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis." J Neurol Sci 132(2): 222-7.
- **Comi, G., M. Filippi, et al. (2001):**
"Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study." Lancet 357(9268): 1576-82.
- **Comi, G. (2010):**
"Effects of disease modifying treatments on cognitive dysfunction in multiple sclerosis." Neurol Sci 31(Suppl 2): S261-4.
- **Compston, A. and A. Coles (2002):**
"Multiple sclerosis." Lancet 359(9313): 1221-31.
- **Compston, A. and A. Coles (2008):**
"Multiple sclerosis." Lancet 372(9648): 1502-17.

- **Confavreux, C., S. Vukusic, et al. (2000):**
"Relapses and progression of disability in multiple sclerosis." N Engl J Med **343**(20): 1430-8.
- **Confavreux, C., S. Vukusic, et al. (2003):**
"Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process." Brain **126**(Pt 4): 770-82.
- **Confavreux C, Compston A (2006):**
The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, McAlpine D (Hrsg.): McAlpine's Multiple Sclerosis. London: Churchill Livingstone Elsevier: 183-272
- **Degenhardt, A., S. V. Ramagopalan, et al. (2009):**
"Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review." Nat Rev Neurol **5**(12): 672-82.
- **Ebers, G. C. (2005):**
"Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies." J Neurol **252 Suppl 3**: iii15-iii20.
- **Edan, G., D. Miller, 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 **62**(2): 112-8.
- **European Medicines Agency (2010):**
Dok.-Ref.: EMA/57632/2010; EMEA/H/C/603
- **Flachenecker, P. and H. P. Hartung (1996):**
"[Course of illness and prognosis of multiple sclerosis. 1: The natural illness course]." Nervenarzt **67**(6): 435-43.
- **Flachenecker, P. and H. P. Hartung (1996):**
"[Course of illness and prognosis of multiple sclerosis. 2: Predictive value of clinical and paraclinical factors]." Nervenarzt **67**(6): 444-51.
- **Flachenecker, P., U. K. Zettl, et al. (2005):**
"[MS registry in Germany--design and first results of the pilot phase]." Nervenarzt **76**(8): 967-75.
- **Foong, J., L. Rozewicz, et al. (2000):**
"A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis." J Neurol **247**(2): 97-101.

- **Freedman MS, Kappos L, Polman C H et al for the BENEFIT Study Group (2008):**
Impact of early IFN β -1b treatment on disease evolution over five years in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (WCTRIMS); 2008 Sep 17–20; Montreal, Kanada, Poster P901
- **Frick E. (1989):**
Klinische Befunde. Frick E. (Hrsg.): Multiple Sklerose; 2. Aufl. Edition Medizin (Praktische Neurologie, Bd. 3) VCH, Weinheim, Basel; 1989; S. 19 – 47
- **Gold, R., C. Linington, et al. (2006):**
"Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research." Brain 129(Pt 8): 1953-71.
- **Goodkin, D. E., D. Hertsgaard, et al. (1988):**
"Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests." Arch Phys Med Rehabil 69(10): 850-4.
- **Griffin, C. M., D. T. Chard, et al. (2002):**
"The relationship between lesion and normal appearing brain tissue abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis." J Neurol 249(2): 193-9.
- **Hartung, H. P., R. Gonsette, et al. (2002):**
"Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial." Lancet 360(9350): 2018-25.
- **Heaton, R. K., L. M. Nelson, et al. (1985):**
"Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis." J Consult Clin Psychol 53(1): 103-10.
- **Hobart, J., J. Freeman, et al. (2000):**
"Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition." Brain 123 (Pt 5): 1027-40.
- **Hohlfeld, R. (1997):**
"Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives." Brain 120 (Pt 5): 865-916.

- **Huijbregts, S. C., N. F. Kalkers, et al. (2004):**
"Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS." Neurology 63(2): 335-9.
- **IFNβ Multiple Sclerosis Study Group (1993):**
Interferon-beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43: 655-661
- **IFNβ Multiple Sclerosis Study Group (1995):**
Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995; 45: 1277-1285
- **Jacobs, L. D., D. L. Cookfair, et al. (1996):**
"Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)." Ann Neurol 39(3): 285-94.
- **Jacobs, L. D., R. W. Beck, et al. (2000):**
"Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group." N Engl J Med 343(13): 898-904.
- **Jacobs, L. D., Beck RW, Simon JH et al. (2001):**
"Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med 2000;343:898-904." Am J Ophthalmol 131(1): 154-155.
- **Johnson, K. P., B. R. Brooks, et al. (1995):**
"Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group." Neurology 45(7): 1268-76.
- **Kalkers, N. F., V. de Groot, et al. (2000):**
"MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata." Neurology 54(6): 1233-9.
- **Kappos L. (1999):**
Entmarkungskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der multiplen Sklerose. Kunze K. (Hrsg.): Praxis der Neurologie , 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York; 1999; S. 623 – 641

- **Kappos, L., C. H. Polman, et al. (2006):**
"Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes." Neurology 67(7): 1242-9.
- **Krapf, H., S. P. Morrissey, et al. (2005):**
"Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial." Neurology 65(5): 690-5.
- **Kremenchutzky, M., G. P. Rice, et al. (2006):**
"The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease." Brain 129(Pt 3): 584-94.
- **Krishnamoorthy, G. and H. Wekerle (2009):**
"EAE: an immunologist's magic eye." Eur J Immunol 39(8): 2031-5.
- **Kurtzke, J. F. (1983):**
"Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology 33(11): 1444-52.
- **Lassmann, H., W. Bruck, et al. (2001):**
"Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy." Trends Mol Med 7(3): 115-21.
- **Lassmann, H., W. Bruck, et al. (2007):**
"The immunopathology of multiple sclerosis: an overview." Brain Pathol 17(2): 210-8.
- **Lauer, K. and W. Firnhaber (1992):**
"Prognostic criteria in an epidemiological group of patients with multiple sclerosis: an exploratory study." J Neurol 239(2): 93-7.
- **Link, H. and Y. M. Huang (2006):**
"Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness." J Neuroimmunol 180(1-2): 17-28.
- **Lublin, F. D. and S. C. Reingold (1996):**
"Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis." Neurology 46(4): 907-11.

- **McDonald, W. I., A. Compston, et al. (2001):**
"Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." Ann Neurol 50(1): 121-7.
- **Midgard, R., T. Riise, et al. (1996):**
"Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis. A cross-sectional study in an incident cohort in More and Romsdal County, Norway." J Neurol 243(4): 337-44.
- **Miller, D. H., F. Barkhof, et al. (2002):**
"Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance." Brain 125(Pt 8): 1676-95.
- **Miller, A., V. Spada, et al. (2008):**
"Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis." Mult Scler 14(4): 494-9.
- **Mumenthaler M., Mattle H. (1997):**
Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart
- **Mumford, C. J. and A. Compston (1993):**
"Problems with rating scales for multiple sclerosis: a novel approach--the CAMBS score." J Neurol 240(4): 209-15.
- **Noseworthy, J. H., M. K. Vandervoort, et al. (1990):**
"Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group." Neurology 40(6): 971-5.
- **Noseworthy, J. H., C. Lucchinetti, et al. (2000):**
"Multiple sclerosis." N Engl J Med 343(13): 938-52.
- **Parmenter, B. A., B. Weinstock-Guttman, et al. (2007):**
"Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test." Mult Scler 13(1): 52-7.
- **Pette, M., Prof. Dr. (2000):**
Multiple Sklerose. Praxisleitfaden. Neurologische Klinik, TU Dresden
- **Poser, C. M., D. W. Paty, et al. (1983):**
"New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols." Ann Neurol 13(3): 227-31.

- **Orton, S. M., B. M. Herrera, et al. (2006):**
"Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study." Lancet Neurol 5(11): 932-6.
- **Pette, M. and U. K. Zettl (2002):**
"The use of multiple sclerosis databases at neurological university hospitals in Germany." Mult Scler 8(3): 265-7.
- **Pittock, S. J., W. T. Mayr, et al. (2004):**
"Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study." Neurology 62(1): 51-9.
- **Poeck, K., Hacke, W. (1998):**
Neurologie. Springer Verlag, Berlin
- **Poser S., (1986):**
Multiple Sklerose, Wissenschaftliche Buchgesellschaft Darmstadt
- **PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon Beta-1A subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group (1998):**
Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1498-1504
- **Ramsaransing, G. S. and J. De Keyser (2006):**
"Benign course in multiple sclerosis: a review." Acta Neurol Scand 113(6): 359-69.
- **Rao, S. M., G. J. Leo, et al. (1991):**
"Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning." Neurology 41(5): 692-6.
- **Rasche, D., B. Kress, et al. (2004):**
"Treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis: case report." Neurology 63(9): 1714-5.
- **Richards, R. G., F. C. Sampson, 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.
- **Ringel, I., G. Gillwaldt, U. Zettl und D. Rostock (2003):**
Fehleinschätzung der Gehstrecke und deren Auswirkungen auf den EDSS bei MS-Patienten. Aktuelle Neurology 30 (Supplement 1): 1 - 236.

- **Rodriguez, M., A. Siva, et al. (1994):**
"Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota." Neurology 44(1): 28-33.
- **Runmarker, B. and O. Andersen (1993):**
"Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up." Brain 116 (Pt 1): 117-34.
- **Savettieri, G., D. Messina, et al. (2004):**
"Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis." J Neurol 251(10): 1208-14.
- **Sheridan, L. K., H. E. Fitzgerald, et al. (2006):**
"Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample." Arch Clin Neuropsychol 21(1): 23-8.
- **Sperling, R. A., C. R. Guttmann, et al. (2001):**
"Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study." Arch Neurol 58(1): 115-21.
- **Solari, A., D. Radice, et al. (2005):**
"The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components." J Neurol Sci 228(1): 71-4.
- **Sorensen, P. S., C. Ross, et al. (2003):**
"Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis." Lancet 362(9391): 1184-91.
- **Teitelbaum, D., R. Arnon, et al. (1997):**
"Copolymer 1: from basic research to clinical application." Cell Mol Life Sci 53(1): 24-8.
- **Trapp, B. D. and K. A. Nave (2008):**
"Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder?" Annu Rev Neurosci 31: 247-69.
- **Tremlett, H., D. Paty, et al. (2006):**
"Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported." Neurology 66(2): 172-7.
- **Tremlett, H., Z. Yinshan, et al. (2008):**
"Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis." Mult_Scler 14(3): 314-24.

- **Weinshenker, B. G., B. Bass, et al. (1989):**
"The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability." Brain 112 (Pt 1): 133-46.
- **Weinshenker, B. G., G. P. Rice, et al. (1991):**
"The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome." Brain 114 (Pt 2): 1045-56.
- **Weinshenker, B. G., G. P. Rice, et al. (1991):**
"The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials." Brain 114 (Pt 2): 1057-67.
- **Whitaker, J. N., H. F. McFarland, et al. (1995):**
"Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis." Mult Scler 1(1): 37-47.
- **Wurster U (2003):**
*Elektrophoreseverfahren - Nachweis und Bedeutung von oligoklonalen Banden
 In: Zettl U.K., Lehmitz R., Mix E. (Hrsg.): Klinische Liquordiagnostik Berlin-New York, Walter de Gruyter 2003: S. 207-23*
- **Ziemssen, T., T. Kumpfel, et al. (2005):**
"Secretion of brain-derived neurotrophic factor by glatiramer acetate-reactive T-helper cell lines: Implications for multiple sclerosis therapy." J Neurol Sci 233(1-2): 109-12.
- **Zipp, F., N. Sommer, et al. (1997):**
"[Multiple sclerosis. New therapeutic strategies in the experimental stage]." Nervenarzt 68(2): 94-101.

8. Anhänge

SDMT

Normwerte SDMT-Score bei schulischer Ausbildung von 12 oder weniger Jahren

Alter	18 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 oder älter
Abweichung						
-3,0 SD	27	33	28	23	22	8
-2,5 SD	33	38	34	28	26	14
-2,0 SD	39	42	39	33	31	20
-1,5 SD	44	47	44	38	35	25
-1,0 SD	50	51	49	44	40	31
-0,5 SD	56	56	55	49	45	36
0,0 SD	61	61	60	54	49	42
0,5 SD	67	65	65	59	54	48
1,0 SD	73	70	70	64	58	53
1,5 SD	78	74	76	70	63	59
2,0 SD	84	79	81	75	67	65
2,5 SD	90	83	86	80	72	70
3,0 SD	95	88	91	85	76	76

Normwerte SDMT Score bei schulischer Ausbildung von 13 oder mehr Jahren

Alter	18 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 oder älter
Abweichung						
-3,0 SD	32	31	27	32	28	12
-2,5 SD	38	37	33	37	32	19
-2,0 SD	45	42	38	41	37	26
-1,5 SD	51	48	44	45	41	33
-1,0 SD	57	54	50	50	46	39
-0,5 SD	64	60	55	54	50	46
0,0 SD	70	66	61	58	54	53
0,5 SD	76	72	67	63	59	60
1,0 SD	83	77	72	67	63	66
1,5 SD	89	83	78	71	68	73
2,0 SD	95	89	84	76	72	80
2,5 SD	102	95	89	80	77	87
3,0 SD	108	101	95	84	81	94

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 Stuhilverhalt. Mäßig ausgeprägter imperativer Harn-, bzw. Stuhldrang. 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 max.

Visus von 0,1-0,2; Grad 3 plus max. 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, min. Abnormitäten in 1 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. Ganztätig 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. ganztätig 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 Rollst. zu verbringen. Benötigt evtl. motoris. Rollst. (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.

mCAMBS (Version ab 01.01.2003)

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

D1 = keine Symptome

D2 = leichte Symptome

D3 = mäßige Symptome (Gehstrecke begrenzt, Fatigue o. andere Beschwerde, die mit Arbeit interferiert)

D4 = schwere Symptome (Kontinenzhilfe/Lesen unmöglich/1-2 Arme nicht benutzbar/bds. Unterstützung beim Gehen o. Gehstrecke unter 50m, Schmerz ++, Kognition deutlich schlecht)

D5 = Gehstrecke 0m, ganz auf Rollstuhl angewiesen

D6 = bettlägerig o.ä.

R1 = stabil

R2 = schlechter aber nicht sicherer Schub oder Besserung nach Schub

R3 = sicherer leichter Schub

R4 = sicherer mäßig schwerer Schub

R5 = sicherer schwerer Schub, welcher Aufnahme erfordert

P1 = keine Veränderungen

P2 = geringe Verschlechterung im letzten Jahr

P3 = mäßige Verschlechterung im letzten Jahr

P4 = deutliche Verschlechterung im letzten Jahr

P5 = massive Verschlechterung

Erstsymptome innerhalb der Verlaufsformen

Verlaufsformen	Erstmanifestation		PPMS mit Schüben		PPMS keine Schübe		SRMS, inkompl. Remiss.		SPMS, kompl. Remiss.		SPMS mit Schüben		SPMS ohne Schübe		n. s. bestimmbar	
	Anz.	(%)	Anz.	(%)	Anz.	(%)	Anz.	(%)	Anz.	(%)	Anz.	(%)	Anz.	(%)	Anz.	(%)
Blase / Mastdarm	0	0	10	7,35	16	7,92	10	5,1	15	1,75	14	5,28	14	6,57	2	1,9
Depression	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,12	0	0	0	0	0	0
Doppelsehen	1	2,13	3	2,21	4	1,98	12	6,12	40	4,66	17	6,42	10	4,69	2	1,9
Fazialismyokymien	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,12	0	0	0	0	0	0
Feinmotorik gestört	0	0	2	1,47	5	2,48	3	1,53	12	1,4	6	2,26	6	2,82	0	0
Gang- bzw. Standunsicher.	0	0	21	15,44	39	19,31	17	8,67	53	6,18	36	13,58	27	12,68	3	2,86
Gefühlsstörung im Gesicht	1	2,13	0	0	1	0,5	2	1,02	24	2,8	4	1,51	1	0,47	0	0
Geschmacksstörung	0	0	0	0	1	0,5	0	0	1	0,12	0	0	0	0	0	0
Gesichtslähmung	1	2,13	0	0	0	0	1	0,51	9	1,05	1	0,38	0	0	0	0
Gesichtsschmerzen	0	0	1	0,74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hirnnervenfunktionsstör (Sonstige)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,12	0	0	0	0	0	0
Hörminderung	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,23	0	0	1	0,47	1	0,95
Koordinationsstörung (Sonstige)	0	0	2	1,47	3	1,49	0	0	10	1,17	4	1,51	4	1,88	1	0,95
Kopfschmerzen	0	0	2	1,47	4	1,98	4	2,04	15	1,75	2	0,75	1	0,47	6	5,71
Oszillopsie	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,12	0	0	1	0,47	0	0
Plötzl. Bewußtseinsverlust	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,12	0	0	0	0	0	0
Schlaf gestört	0	0	1	0,74	1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schmerzen (Sonstige)	1	2,13	4	2,94	9	4,46	2	1,02	16	1,86	5	1,89	1	0,47	0	0
Schwäche/Lähmung beidseitig	0	0	8	5,88	20	9,9	7	3,57	17	1,98	16	6,04	12	5,63	3	2,86
Schwäche/Lähmung einseitig	0	0	21	15,44	26	12,87	15	7,65	55	6,41	14	5,28	24	11,27	3	2,86
Schwindel	1	2,13	3	2,21	8	3,96	5	2,55	39	4,55	14	5,28	9	4,23	5	4,76
Sexuelle Dysfunktion	0	0	0	0	3	1,49	0	0	0	0	0	0	1	0,47	0	0
Sprechstörung	1	2,13	0	0	2	0,99	1	0,51	15	1,75	2	0,75	3	1,41	0	0
Störungen d. Motor. (Sonst.)	1	2,13	3	2,21	2	0,99	4	2,04	9	1,05	6	2,26	4	1,88	1	0,95
Tinnitus	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,23	0	0	1	0,47	0	0
Trigeminusneuralgie	0	0	0	0	2	0,99	0	0	1	0,12	0	0	1	0,47	0	0
Veget. Störungen (Sonstige)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,23	1	0,38	0	0	1	0,95
Vermehrte Müdigkeit	2	4,26	4	2,94	7	3,47	9	4,59	29	3,38	11	4,15	8	3,76	0	0
Visusminderung	20	42,55	19	13,97	15	7,43	46	23,47	192	22,38	52	19,62	41	19,25	62	59,05
Wahrnehmungsstör. / Sensib.	18	38,3	32	23,53	34	16,83	58	29,59	295	34,38	60	22,64	43	20,19	15	14,29

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der Erstbeschwerde Spezifikation auf die Verlaufsformen

Nine-Hole-Peg Test

Alter	Männer			Frauen		
	Hand	Mittelwert in Sekunden	Standard Abweichung in Sekunden	Hand	Mittelwert in Sekunden	Standard Abweichung in Sekunden
20-24	Rechts	16.1	1.9	Rechts	15.8	2.1
	Links	16.8	2.2	Links	17.2	2.4
25-29	Rechts	16.7	1.6	Rechts	15.8	2.2
	Links	17.7	1.6	Links	17.2	2.1
30-34	Rechts	17.7	2.5	Rechts	16.3	1.9
	Links	18.7	2.2	Links	17.8	2.0
35-39	Rechts	17.9	2.4	Rechts	16.4	1.6
	Links	19.4	3.5	Links	17.3	2.0
40-44	Rechts	17.7	2.2	Rechts	16.8	2.1
	Links	18.9	2.0	Links	18.6	2.8
45-49	Rechts	18.8	2.3	Rechts	17.3	2.0
	Links	20.4	2.9	Links	18.4	1.9
50-54	Rechts	19.2	1.8	Rechts	18.0	2.5
	Links	20.7	2.3	Links	20.1	3.0
55-59	Rechts	19.2	2.6	Rechts	17.8	2.6
	Links	21.0	3.2	Links	19.4	2.3
60-64	Rechts	20.3	2.6	Rechts	18.4	2.0
	Links	21.0	2.5	Links	20.6	2.2
65-69	Rechts	20.7	2.9	Rechts	19.5	2.3
	Links	21.9	3.5	Links	21.4	2.7
70-74	Rechts	22.0	3.3	Rechts	20.2	2.7
	Links	23.8	3.9	Links	21.0	2.7
75+	Rechts	22.9	4.0	Rechts	21.5	2.9
	Links	26.4	4.8	Links	24.6	4.3

Abbildung 28: Mittelwerte des 9HPT

9. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, Prof. Dr. Christoph Heesen, der mir diese Arbeit anvertraut und mir damit die Möglichkeit gegeben hat, einen tieferen Einblick in das Teilgebiet der Neurologie zu erhalten, und mich bis zur Fertigstellung motivierend betreut hat.

Ferner möchte ich Jana Poettgen für die Betreuung in der statistischen Auswertung und Ihre geduldige Einführung in das Programm SPSS danken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir das Studium ermöglicht hat. Ihre Unterstützung, Motivation und ihre Nachsicht haben die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglicht.

Abschließend danke ich Dr. Sahar Hajilou, der anderen Hälfte des Projektes „MS in Hamburg“. Mit keinem anderen Menschen hätte es so viel Spass gemacht 2000 Akten zu sichten.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Nilgün Erikli
Geburtsdatum, -ort: 04.01.82 in Hamburg

Schulbildung:

1988 – 1992: Grundschule Osterbrook - Hamburg
1992 – 2001: Gymnasium Hamm - Hamburg

Studium

10/2004 – 07/2010 Studium der Zahnmedizin - Universität Hamburg
Vorphysikum
Physikum
Staatsexamen

Berufstätigkeit

2001 – 2004: GWP Werbeagentur
Ausbildung zur Mediengestalterin für Digital- und
Printmedien – Fachrichtung Mediendesign mit
erfolgreichem Abschluss und der Gesamtnote gut
seit 01.2011: Zahnarztpraxis Westend – ZA Ayhan Yerlikaya
Assistenz Zahnärztin

11. 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: