

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aus dem Institut für Neuroimmunologie und klinische Multiple-Sklerose-Forschung

Kommissarischer Direktor Prof. Dr. D. Kuhl

Validierung der deutschen Version der Multiple Sclerosis Impact Scale
(MSIS-29)

Dissertation

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

vorgelegt von:

Paul Schönberg
aus Prenzlau

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
05.04.2013**

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

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

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD. Dr. Michael Rosenkranz**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Holger Schulz**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1.2	Multiple Sklerose	7
1.2.1	Epidemiologie	7
1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	8
1.2.3	Verlaufsformen und Symptome	10
1.2.4	Diagnose	11
1.2.5	Prognose	13
1.2.6	Therapie	15
1.3	Outcome-Messung bei Multipler Sklerose	17
1.3.1	Patientenbasiertes Outcome	21
2	Material und Methoden	25
2.1	Übersetzung	25
2.2	Untersuchungsprotokoll und Einschlusskriterien	25
2.3	Verwendete Outcome-Instrumente	26
2.3.1	MSIS-29	26
2.3.2	HALEMS	26
2.3.3	EDSS	27
2.3.4	Modifizierter MSFC	28
2.4	Validierung von patientenbasierten Outcome-Instrumenten	29
2.5	Statistik	30
2.5.1	Reliabilität	31
2.5.2	Validität	31
3	Ergebnisse	36
3.1	Stichprobenbeschreibung	36
3.2	Statistische Analyse der Fragebögen	40
3.2.1	MSIS-29	40
3.2.2	HALEMS	42

		Einleitung
3.3	Reliabilitätsprüfung	43
3.3.1	Re-Test-Reliabilität	43
3.3.2	Interne Konsistenz	43
3.4	Validitätsprüfung	44
3.4.1	Faktorenanalyse	44
3.4.2	Einordnung ins nomologische Netzwerk	48
3.4.3	Multitrait-Multimethod-Analyse	52
3.4.4	Gruppenunterscheidung	54
4	Diskussion	59
5	Zusammenfassung	75
6	Literaturverzeichnis	77
6.1	Abbildungsverzeichnis	87
6.2	Abkürzungsverzeichnis	89
7	Anhang	91
7.1	Multiple Sclerosis Impact Scale 29	91
7.2	Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei Multipler Sklerose	93
7.3	Expanded Disability Status Scale	97
8	Lebenslauf	101
9	Danksagung	102
10	Eidesstattliche Versicherung	103

1 Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Multiple Sklerose (MS), lateinisch Encephalomyelitis disseminata, ist eine Erkrankung mit vielen Unbekannten. Der Krankheitsverlauf ist nahezu nicht vorhersehbar, die genaue Ursache und der Erkrankungsmechanismus sind weitestgehend unentdeckt. Bis heute ist MS weder heilbar, noch lässt sich der Verlauf entscheidend aufhalten.

Ein Ansatz, sich den vielen offenen Fragen zu nähern, liegt in der möglichst genauen und umfassenden Erhebung des Gesundheitszustands von MS-Patienten und der Beobachtung seiner Veränderung im Verlauf der Zeit (Outcome-Messung). Die Bestimmung des sogenannten Outcome ist Voraussetzung für die weitere Erforschung der Erkrankung und kann neue Erkenntnisse zum Beispiel über Prädiktoren des Krankheitsverlaufs, die Evaluation und den Vergleich von Therapien und über die Qualitätskontrolle der medizinischen Versorgung liefern.

Grundanliegen der Outcome-Forschung ist die systematische Evaluierung klinischer Interventionen durch geeignete Studien mit definierten Zielgrößen (Endpunkten) (Kopp and Lorenz 2002). Outcome-Instrumente operationalisieren diese Endpunkte, sie machen den Gesundheitszustand oder einzelne Beeinträchtigungen des Patienten messbar. Bisher gibt es bei MS jedoch kein Verfahren, das alle Dimensionen der Erkrankung zuverlässig darstellt (Goldstandard). Patientenbasierte Outcome-Instrumente, wie der Multiple Sclerosis Impact Scale 29 (MSIS-29) (Hobart 2001) und der Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei Multipler Sklerose (HALEMS) (Gold, et al. 2001), haben die klassischen untersucherbasierten Outcome-Instrumente um die Perspektive des Patienten erweitert. In der letzten Dekade haben diese subjektiven Messinstrumente gegenüber den objektiven - an Bedeutung gewonnen. Die Fülle der heute vorliegenden Messverfahren, die auf sehr unterschiedliche Weise Outcome bestimmen, macht eine umfassende Evaluation einzelner, vielversprechender Instrumente notwendig. Der MSIS-29 zeichnet sich als MS-spezifisches Outcome-Instrument besonders durch seine deduktive, patientenbasierte und strenge psychometrische Skalenentwicklung aus. Auf der Suche nach einem Goldstandard zur Messung von Outcome ist die deutschsprachige Erstvalidierung des MSIS-29 die Grundvoraussetzung für eine progressive und kritische Auseinandersetzung und dient der

wissenschaftlichen Qualitätskontrolle.

Ziel dieser Arbeit ist es, die deutsche Version des MSIS-29 auf die Gütekriterien für psychometrische Tests zu überprüfen und seine Verwendung für den deutschen Sprachraum zu validieren. Es soll geklärt werden, ob die Skalen des MSIS-29 valide und reliable Ergebnisse liefern und fähig sind, Patienten unterschiedlichen Erkrankungsschweregrades und unterschiedlicher kognitiver Beeinträchtigung zu identifizieren. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob ein MSIS-29-Gesamtwert für „Beeinträchtigung“ eine valide und sinnvolle Erweiterung der bestehenden Skalen für „physische“ und „psychische Beeinträchtigung“ darstellt, und inwiefern er sich von anderen Lebensqualitätsinstrumenten abgrenzt.

1.2 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie gilt neben der Epilepsie als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen und mittleren Erwachsenenalter. Die vielgestaltige neurologische Symptomatik drückt sich vor allem in verminderter Gehfähigkeit, Seh- und Sensibilitätsstörungen und dem sogenannten Erschöpfungs-Syndrom (Fatigue) aus. Der Verlauf ist schubförmig oder progredient und mündet häufig, aber nicht zwangsläufig in einer Behinderung. Eine multifaktorielle Genese der MS gilt als wahrscheinlich.

1.2.1 Epidemiologie

In Deutschland sind Hochrechnungen zufolge circa 120.000 Patienten an Multipler Sklerose erkrankt (Hein and Hopfenmuller 2000), weltweit sind es etwa 2 Millionen Menschen.

Eine geografische Verteilung, mit steigender Erkrankungszahl bei zunehmendem Abstand vom Äquator, ist typisch für MS. Die Zone mit der höchsten Krankheitshäufigkeit liegt zwischen dem 44. und 64. Breitengrad, mit mehr als 30 Fällen je 100.000 Einwohnern, wohingegen es in Äquatornähe nur sehr selten Fälle von MS gibt. Kinder und Jugendliche, die vor dem 15. Lebensjahr ihr Heimatland verlassen, übernehmen das Erkrankungsrisiko des Ziellandes, bei Migration nach dem 15. Lebensjahr bleibt jedoch das Risiko an MS zu erkranken mit dem Faktor des Heimatlandes bestehen (Compston 1997). In Hamburg beträgt die Prävalenz 57-73/100.000, deutschlandweit liegt sie bei 127-170/100.000 (Hein and Hopfenmuller 2000).

Die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland beträgt 3,5-5/100.000 (DGN 2008). Das mittlere Erkrankungsalter für den schubförmigen Verlauf der MS liegt bei 30 Jahren, das Hauptmanifestationsalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, jedoch erleben 10% der Erkrankten ein erstes Schubereignis schon im Kindesalter (Absinta et al. 2011). Vom Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung vergehen durchschnittlich 3,1 Jahre (Stuke et al. 2009). Frauen sind bei der schubförmig verlaufenden MS etwa zwei bis drei Mal häufiger betroffen als Männer, bei der primär progredienten Form sind sie jedoch etwa gleich häufig erkrankt. Im Gegensatz zum schubförmigen Verlauf liegt der Erkrankungsgipfel bei der progredienten Form im vierten und fünften Lebensjahrzehnt.

Eine familiäre Häufung bei MS gilt als sicher, 15% bis 20% der Patienten haben eine positive Familienanamnese (Compston 2008; Sawcer 2008). In Zwillingsstudien wurde gezeigt, dass das Lebenszeitrisiko ebenfalls an MS zu erkranken bei eineiigen Zwillingen 25%, bei zweieiigen Zwillingen und Geschwistern 5% beträgt (Lill and Zipp 2012).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Bei MS handelt es sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung, die bei genetisch dispositionierten Individuen auftritt (Hohlfeld 1997). Der genaue Mechanismus der Erkrankung ist jedoch bisher unbekannt.

Eine genetische Beteiligung konnte mit Hilfe von Zwillingsstudien und durch die hohe Prävalenz von MS bei Kaukasiern nachgewiesen werden (Ebers and Dymment 1998; Rosati 2001; Willer et al. 2003). Pathogenetische Bedeutung wird dem Gen-Loci für den Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) zugewiesen (Haines et al. 2002). Dieser Bereich kodiert unter anderem für HLA-DR, dass an der Interaktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen im Zentralnervensystem und autoimmun aggressiven CD4 T-Lymphozyten beteiligt ist. Insgesamt geht man jedoch von einer polygenetischen Vererbung mit unterschiedlichen Ausprägungsgraden aus (Oksenberg et al. 2001).

Die Rolle von exogenen Antigenen, also Umweltfaktoren wie zum Beispiel Bakterien und Viren, werden ebenfalls diskutiert. Erkenntnisse über das erhöhte Vorkommen von Multipler Sklerose in bestimmten, gemäßigten Breitengraden, sowie Ergebnisse aus der Migrationsforschung deuten auf das Mitwirken von Umweltfaktoren hin (Ebers 2008). Vermutet wird unter anderem, dass ein während der Adoleszenz erworbener Virus, nach einer Latenzzeit von etwa 15 Jahren zu einer klinischen Manifestation von MS führen könnte. Diese Annahme unterstreichen Beobachtungen von Buljevac et al., die erhöhte Schubraten im Rahmen von viralen Infektionen nachweisen konnten (Buljevac et al. 2002). Als möglicher Ansatzpunkt wird derzeit der Einfluss des Herpes Virus 6 A auf die Pathogenese der Multiplen Sklerose diskutiert (Voumvourakis et al. 2010).

Zusammenfassend scheint es jedoch unwahrscheinlich, dass ein einziger Erreger Multiple Sklerose verursacht. Da sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Komponenten einen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit und -ausprägung haben, ist derzeit Konsens,

MS sei eine Erkrankung komplexen Ursprungs (Compston 2008).

Die Pathogenese der Multiplen Sklerose ist durch verschiedene Phasen gekennzeichnet. Zunächst findet ein entzündlich-demyelinisierender Prozess statt, der vom primären Untergang der Myelinscheiden und damit verbundenen Einschränkungen der neuronalen Erregungsleitung, sowie reaktiver Gliose gekennzeichnet ist. Spätere Phasen besitzen eine stärkere neurodegenerative Komponente, die durch den irreversiblen Untergang von Axonen und damit einhergehender Behinderung geprägt sind. Entscheidend ist jedoch weniger der Untergang der Myelinscheide, der potentiell reversibel ist (Hanafy and Sloane 2011), sondern die Schädigung der Axone, die den weiteren Krankheitsverlauf determiniert (Medana and Esiri 2003; McSharry 2011).

Die zugrundeliegende Autoimmunreaktion beginnt in der Peripherie mit der Aktivierung von CD4⁺ T-Lymphozyten durch einen noch unbekannten Agens. Diese wird vermutlich durch molekulares Mimikry verursacht, einem Phänomen bei dem sich körperfremde und körpereigene Oberflächenmoleküle so stark ähneln, dass sie vom Immunsystem nicht mehr unterschieden werden können und es zur fehlerhaften Immunantwort gegen Autoantigene im ZNS kommt (Kakalacheva et al. 2011). Die aktivierten T- Lymphozyten wandern mit Hilfe von verschiedenen Adhäsionsmolekülen, Cytokinen und Proteasen transendothelial ins ZNS ein und verursachen Läsionen in der Blut-Hirn-Schranke. Im ZNS richtet sich die Entzündung gegen eine Vielzahl von Myelinproteinen, wodurch es zur Ausbildung einer Entzündungsreaktion kommt. Die massive Gewebeschädigung im Parenchym kann verschiedene Ursachen haben, so sind möglicherweise zytotoxische T-Zellen, B-Zellen, Auto-Antikörper, aktivierte Makrophagen und Gliazellen beteiligt. Möglich ist, dass die verschiedenen Mechanismen, die den oben genannten Bestandteilen des Immunsystems innewohnen, parallel an der Entzündungsreaktion beteiligt sind. Wahrscheinlicher ist es jedoch, dass sie durch unterschiedliche Ausprägung für die große Heterogenität der MS verantwortlich sind (Lassmann 2008).

1.2.3 Verlaufsformen und Symptome

Multiple Sklerose lässt sich in verschiedene Stadien und Verlaufsformen unterteilen. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen schubförmigem und progredientem Verlauf. Die folgende Einteilung geht auf die Klassifikation von Lublin zurück (Lublin and Reingold 1996).

In 85% der Fälle beginnt die Krankheit schubförmig (Rovari et al. 2006), wobei neu- oder wiederauftretende Krankheitssymptome, die sich über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden zeigen, kennzeichnend für einen Schub sind. Zwischen den einzelnen Schüben muss nach aktueller Definition der Deutschen Neurologischen Gesellschaft (DNG) ein Zeitintervall von mehr als 30 Tagen liegen, während dieses Zeitraums darf keine Krankheitsaktivität stattfinden. Die Symptome bilden sich nach einem Schubereignis in der Regel nach sechs bis acht Wochen vollständig oder teilweise zurück, man spricht dann vom schubförmig-remittierenden Verlauf (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) (DGN 2008).

Im Weiteren kann sich die Erkrankung durch kontinuierliche Zunahme von neurologischen Defiziten zur sekundär-progredienten Multiplen Sklerose (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) entwickeln. Der Übergang zum sekundär-progredienten Verlauf tritt im Durchschnitt 19 Jahre nach Beginn der schubförmig-remittierenden MS auf (Rovaris et al. 2006). Neben der progredienten Verschlechterung der Symptomatik, die zu einer irreversiblen Behinderung führt, können weiterhin Schübe auftreten, aber auch zeitweise und leichte Rückbildungen, sogenannte Remissionen, und Plateau-Phasen, ohne spürbare Krankheitsaktivität, sind möglich.

Als primär-progrediente Multiple Sklerose (primary progressive multiple sclerosis, PPMS) wird der Krankheitsverlauf bezeichnet, der schon zu Beginn mit schleichenden neurologischen Beeinträchtigungen einhergeht, die sich über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten ausbilden (Lublin 2007). Diese Patienten haben im Verlauf ihrer Erkrankung keine Schübe, es werden Remissions- und Plateauphasen beobachtet.

Bei etwa 40% der Patienten mit primär- und sekundär-progredienten Verlauf treten superponierte Schübe auf (Confavreux et al. 2000). Da bei der PPMS per Definition keine Schübe auftreten, wird der primär progrediente Verlauf mit aufgelagerten Schüben als progredient-schubförmiger Verlauf (progressive relapsing multiple sclerosis, PRMS)

bezeichnet.

Das klinisch-isolierte Syndrom (clinical isolated syndrom, CIS) ist eine neuere Bezeichnung aus den Diagnosekriterien nach McDonald und steht für die früheste klinische Manifestation einer möglichen, schubförmigen MS (McDonald et al. 2001). Sie entspricht einem einmaligen demyelinisierenden Schubereignis und kann im weiteren Verlauf zu einer manifesten MS führen (Tintore et al. 2003).

Bei MS handelt es sich um eine Erkrankung mit sehr variablen Symptomen. Durch unterschiedliche Ausprägung von Demyelinisierung und axonalen Schaden im gesamten ZNS können sich grundsätzlich alle neurologisch denkbaren Ausfälle und Beschwerden zeigen. Umgangssprachlich wird MS daher auch „Krankheit mit den Tausend Gesichtern“ genannt.

Zu den häufigen Erstsymptomen gehören Sensibilitäts- und Sehstörungen (Optikusneuritis), sowie Paresen der Extremitäten. Einen für die MS typischen Symptomkomplex gibt es allerdings nicht, da viele Symptome auch bei anderen Krankheiten auftreten können. Relativ krankheitsspezifisch ist das Lhermitte-Zeichen, ein vom Patienten wahrgenommenes elektrisierendes Gefühl im Bereich der Arme, der Beine oder des Rumpfes, beim passiven Beugen des Halses auf die Brust. Die Symptomtrias nach Charcot oder von Marburg sind heute weitestgehend von historischem Wert und haben an Bedeutung verloren, da die beschriebenen Symptome erst spät im Krankheitsverlauf auftreten und deshalb keinen diagnostischen Vorteil bieten. Im weiteren Verlauf sind neben den oben genannten Symptomen, zerebelläre Störungen, Schmerzen, Erschöpfung (Fatigue), kognitive und psychische, sowie Störungen der Blasen- und Sexualfunktion häufig.

1.2.4 Diagnose

Das Prinzip der Diagnosestellung der Multiplen Sklerose beruht auf dem Nachweis von zeitlicher und örtlicher Streuung (Disseminierung) von Schädigungen (Läsionen) im ZNS bei Ausschluss anderer möglicher Ursachen.

Diesem Prinzip folgend wurden verschiedene Diagnosekriterien entwickelt (Schumacher et al. 1965; Poser et al. 1983), wobei derzeit die Kriterien nach McDonald die größte Bedeutung haben (McDonald et al. 2001). Klinisch objektiv nachgewiesene Schübe und die

Magnetresonanztomografie (MRT) sind nach der neusten Überarbeitung der McDonald Kriterien entscheidend für die Diagnosestellung (Polman et al. 2011). Die örtliche Disseminierung (dissemination in space - DIS) lässt sich klinisch und bildmorphologisch darstellen. Der klinische Nachweis erfolgt durch objektiv erfasste Befunde neurologischer Ausfälle mit multifokalem Ursprung im ZNS. Bildmorphologisch muss mindestens eine T2 Läsion in zwei der definierten Regionen des ZNS, im MRT auffindbar sein (Swanton et al. 2006; Swanton et al. 2007). Die zeitliche Disseminierung (dissimination in time - DIT) wird klinisch durch ein zweites Schubereignis belegt oder kann bereits ab der ersten MRT-Aufnahme diagnostisch nachweisbar sein (Montalban et al. 2010). Dies ist möglich, da sich frische, kontrastmittelanreichernde Entmarkungsherde von älteren, narbigen Läsionen unterscheiden lassen. Während es möglich ist, dass die Diagnose rein klinisch gestellt wird, das heißt durch zwei Schübe mit multifokalen neurologischen Ausfällen, ist eine ausschließlich bildgebende Diagnose nicht zulässig (Polman et al. 2011).

Eine Vielzahl nicht-demyelinisierender Erkrankungen, sowie die sogenannten idiopathisch, entzündlich, demyelinisierende Erkrankungen (IIDD) können ähnliche Befunde wie die MS hervorrufen und sind differentialdiagnostisch relevant. Die qualitative Unterscheidung von Läsionen im MRT, die durch MS und die IIDDs verursacht sind, ist noch nicht ausreichend entwickelt (Wiendl et al. 2006). Der kritische Ausschluss anderer möglicherweise zugrundeliegenden Krankheiten ist daher für die Diagnose zwingend.

Evozierte Potentiale spielen für die aktuellen Diagnosekriterien zwar keine Rolle, können aber bei nur geringen MRT Veränderungen oder differentialdiagnostischen Überlegungen hilfreich sein (Miller 1998). Sie korrelieren stärker als das MRT mit dem Grad der Behinderung der Patienten und können so zur Verlaufskontrolle dienen (Leocani and Comi 2008).

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis kann Aufschlüsse zum aktuellen entzündlichen Prozess im ZNS geben (Graber and Dhib-Jalbut 2011). Typische Befunde sind bei MS ein durch Immunglobulinproduktion im ZNS (autochthon) erhöhter Ig-G Index, sowie oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung. Die Ergebnisse sind jedoch nicht krankheitsspezifisch und bedürfen der kritischen Überprüfung. Unterschiede in der Liquoranalyse mit den neurologischen Manifestationen von systemisch entzündlichen Krankheiten, wie Lupus erythematoses, Sjögren Syndrom, Sarkoidose und Morbus Behcet, haben differentialdiagnostische Bedeutung (Reske and Petereit 2004).

Trotz verbesserter diagnostischer Verfahren, gibt die Diagnose keinen Aufschluss über die klinisch pathologischen Folgen für den einzelnen Patienten. Die intensive Suche nach zuverlässigen Biomarkern, die den Krankheitsverlauf voraussagen und Therapieerfolge überprüfbar machen, zeigt die Bedeutung der Prognose, die für den Betroffenen wichtiger ist als die reine Diagnose dieser heterogen verlaufenden Erkrankung (Graber and Dhib-Jalbut 2011).

1.2.5 Prognose

Die Frage nach der individuellen Prognose ist für die Patienten von besonderem Interesse, kann jedoch nur sehr schwierig beantwortet werden.

Generell lässt sich sagen, dass die Lebenserwartung von MS Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung sich um etwa 10 bis 12 Jahre verkürzt (Bronnum-Hansen et al. 2004). Nur wenige Patienten sterben an der MS, jedoch spielen Komplikationen der fortgeschrittenen Behinderung bei rund der Hälfte der Patienten eine Rolle (Bronnum-Hansen et al. 2004; Hurwitz 2011). Ebenso ist die Suizidrate bei MS erhöht (Feinstein 2002).

Es werden sowohl benigne, wie maligne Verläufe beschrieben. Mit Hilfe von Autopsiestudien wurde die Vermutung aufgestellt, dass circa 50% der MS Fälle klinisch stumm verlaufen und nicht erkannt werden, während 20% der klinisch diagnostizierten Fälle ohne Verkürzung der Lebenserwartung stattfinden. Maligne Verläufe mit schweren Behinderungen und Tod innerhalb von Monaten und Jahren sind sehr selten (Weinshenker 1994).

Das Fortschreiten der Behinderung lässt sich in ein zwei-phasiges Modell gliedern, welches mittels Beobachtungen aus MRT-Studien belegt werden konnte (Li, Held et al. 2006; Fisniku, Brex et al. 2008):

Die erste Phase ist durch leichte bis mäßige Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Der Progress ist sehr variabel und kann wenige Jahre bis Jahrzehnte dauern (Confavreux et al. 2003; Leray et al. 2010). Bestimmte Faktoren wie Geschlecht, Alter bei Krankheitsbeginn, Zeitintervall zwischen erstem und zweitem Schub, Schubrate in den ersten fünf Jahren, sowie die Rückbildung von Symptomen nach dem ersten Schubereignis bestimmen ausschließlich die Prognose für den schubförmigen Verlauf in dieser ersten Phase (Confavreux et al. 2003; Leray

et al. 2010). So nimmt zum Beispiel die Behinderung bei einem Patienten mit schubförmigem Verlauf, der im jungen Alter erkrankt, langsamer zu als bei Patienten, die im höheren Alter erkranken (Leray et al. 2010). Allerdings werden sogenannte Meilensteine der Behinderung, wie zum Beispiel der Verlust der Gehfähigkeit, von den Jungerkrankten früher erreicht (Confavreux and Vukusic 2006 a). Für progrediente Verläufe konnten keine die Prognose beeinflussenden Faktoren ermittelt werden. Festgestellt wurde allerdings, dass die Behinderung der Patienten insgesamt rascher als beim schubförmigen Verlauf eintritt (Leray, Yaouanq et al. 2010).

Die zweite Phase gestaltet sich gänzlich unabhängig vom initialen Verlauf und den oben genannten Einflussfaktoren. Diese Phase dauert in der Regel sechs bis neun Jahre und die Zunahme der Behinderung nimmt bei allen Verlaufsformen gleichförmig zu (Kremenutzky et al. 2006; Leray et al. 2010). Für den Beginn des progredienten Verlaufs scheint das Alter der Patienten ausschlaggebend (Confavreux and Vukusic 2006 b; Kremenutzky et al. 2006). So zeigte Confavreux, dass die Konversion der RRMS in eine SPMS im gleichen Alter stattfindet wie die Erstausbildung der primär progredienten Form und dass Meilensteine der Behinderung etwa zeitgleich erreicht werden.

Als mögliche altersabhängige Ursachen für das Einsetzen des progredienten Verlaufs werden die Abnahme der ZNS Remyelinisierung (Stankoff, Mrejen et al. 2007), Änderungen in der Immunabwehr (Weiner 2009) und der Verlust der Fähigkeit zur Umformung nach Hirnverletzungen (Compston 2008) erörtert.

Zusammenfassend sind das Alter des Patienten und der anfängliche Verlauf die derzeit bekannten, prognostischen Orientierungspunkte bei MS (Compston 2006; Confavreux and Vukusic 2006 b; Stankoff, Mrejen et al. 2007). Daher wird große Hoffnung in die therapeutische Modifikation der ersten Erkrankungsphase gelegt, um so das Outcome der Patienten positiv zu beeinflussen.

1.2.6 Therapie

Bis heute ist Multiple Sklerose weder heilbar, noch lässt sich der Fortschritt der Krankheit entscheidend aufhalten. Zu unterscheiden sind die Therapie des akuten Schubereignisses, die verlaufsmodifizierende Immuntherapie und medikamentöse sowie physiotherapeutische Behandlung von Symptomen. Gemeinsames Ziel aller therapeutischen Maßnahmen ist es, die Unabhängigkeit des Patienten im Alltag zu erhalten und die bestmögliche Lebensqualität zu gewährleisten.

Ein Hauptziel der MS-Therapie ist die potentiell vollständige Rückbildung von schubassoziierten Symptomen. Hierfür steht die intravenöse Methylprednisolon-Hochdosistherapie (Glukokortikoid) und bei unzureichender Rückbildung die stationäre Plasmapherese zur Verfügung. Die Glukokortikoidtherapie sorgt neben der klinischen Besserung der Symptome, für eine Reduktion der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen im MRT, insgesamt sind die Effekte vermutlich eher kurzanhaltend (Grauer et al. 2001). Bei steroidresistenten MS-Schüben besteht die Möglichkeit, durch Plasmaaustausch eskalierend einzugreifen (Schilling et al. 2006).

Ein zusätzliches Ziel der MS-Therapie ist es, weiteren Krankheitsschüben vorzubeugen und die Entwicklung dauerhafter neurologischer Defizite zu unterbinden beziehungsweise zu verlangsamen. Verlaufsmodifizierende Medikamente versuchen durch Hemmung der Entzündungsreaktion im ZNS, die Schädigung von Axonen abzuschwächen. Während immunsuppressive Wirkstoffe wie Mitoxantron und Azathioprin, die Bildung von Leukozyten hemmen, ist die Wirkung der immunmodulatorischen Medikamente (rekombinante Interferon-beta-Präparate, Glatirameracetat und Natalizumab) noch nicht endgültig verstanden. Zu den nachgewiesenen Effekten der verlaufsmodifizierenden Medikamente gehören die Verringerung der Schubrate und die Abnahme entzündlicher Aktivität im ZNS in der Magnetresonanztomografie (DGN 2008; Kita 2011). Eine frühzeitige pharmakologische Intervention zu Beginn der Erkrankung scheint sich prognostisch günstig auszuwirken und wird empfohlen (Kappos et al. 2007; Kita 2011). Neue orale Therapien (unter anderen Laquinimod, Fingolimod) und monoklonale Antikörper (unter anderen Rituximab, Daclizumab) werden derzeit klinisch erprobt (Giovannoni 2011).

Darüber hinaus ist die Stabilisierung von funktionellen Einschränkungen auf möglichst

niedriger Stufe Zielsetzung der Behandlung von MS. Symptomatische Beschwerden wie Spastik, Ataxie, Blasenstörung, Schmerzen und Dysästhesien lassen sich in der Regel durch medikamentöse und physiotherapeutische Maßnahmen beeinflussen. Andere Symptome wie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Depression, Fatigue, erektile Dysfunktion oder hartnäckige Obstipation sind häufig schwerer zu erkennen und bedürfen einer erhöhten Aufmerksamkeit, da sie sich besonders negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken können (Krupp and Rizvi 2002; DGN 2008). Rehabilitationsmaßnahmen, Krankengymnastik, logopädische Übungen, psychosoziale Unterstützung und Selbsthilfegruppen können als weitere Maßnahmen hilfreich sein. Bei schwerstbetroffenen und pflegebedürftigen Patienten spielt neben der multidisziplinären Betreuung und der palliativen Intervention, die Berücksichtigung der tatsächlichen Bedürfnisse der Patienten eine wichtige therapeutische Rolle (DGN 2008).

Die derzeit vorhandenen Behandlungsmethoden bieten nur einer geringen Zahl von Patienten zufriedenstellende Therapieerfolge, die teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind. Komplementärmedizinische Maßnahmen können, bei geringem Risiko für den Patienten, möglicherweise Effekte auf die MS haben. Eine ausführliche Beratung zum Risikoprofil und eventuellen Interaktionen mit anderen Therapien sollte in jedem Fall erfolgen (Bowling 2011).

Insbesondere zur Detektion versteckter Symptome und zur Evaluation neuer Therapiekonzepte werden zuverlässige Instrumente benötigt, die fähig sind den Zustand des Patienten und Veränderungen im Laufe der Erkrankung sowie die gesundheitspezifische Lebenszufriedenheit festzustellen. Die Validierung und routinemäßige Verwendung dieser Instrumente bildet die Grundlage für die Erprobung und den Vergleich von möglicherweise den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussenden Medikamenten.

1.3 Outcome-Messung bei Multipler Sklerose

Outcome ist das vielschichtige Ergebnis, das durch die medizinische Therapie erzielt wird. Ziel der Outcome-Messung ist es, den Erfolg einer Intervention am aktuellen Krankheitszustand des Patienten möglichst genau, das heißt in allen seinen Dimensionen zu messen. Die Ergebnisse dienen im klinischen Alltag oder der Rehabilitation zur Überwachung und Verbesserung der Behandlung und sind ein Instrument der Qualitätskontrolle. Im Rahmen von Studien sind sie zur Evaluation von neuen Therapien oder Behandlungsmethoden notwendig (Balcer 2001).

Outcome-Instrumente werden zur Endpunktmessung in der klinischen Forschung genutzt. Endpunkte sind Faktoren, die man im Rahmen einer Studie beeinflussen möchte und anhand derer sich der Erfolg einer Intervention überprüfen lässt. Klassische Endpunkte der Outcome-Messung bei MS sind die Rezidivrate, neurologische Ausfälle, der Krankheitsfortschritt, der Grad der Behinderung und seit einigen Jahren die Lebensqualität. Diese Endpunkte lassen sich mit Instrumenten der Outcome-Messung operationalisieren.

Die momentanen therapeutischen Möglichkeiten bei MS sind noch weitestgehend unbefriedigend. Monoklonale Antikörper und orale Therapien sind vielversprechende Ansätze, von denen man sich eine verlaufsmodifizierende Wirkung erhofft (Giovannoni 2011). Aufgrund der vorhandenen Therapien werden Placebo-kontrollierte Studien aus ethischen Gründen jedoch zunehmend unmöglich (Balcer 2001). Vergleichende Studien werden zukünftig vermehrt Aufschluss über die Wirksamkeit und Überlegenheit von einzelnen Medikamenten bringen müssen. Sensible Outcome-Instrumente, die bereits geringe Veränderungen des Gesundheitszustands messen können, und mittels derer sich die Behandlungsüberlegenheit eines Medikamentes nachweisen lässt, sind notwendig, um die bestmögliche Therapie für die verschiedenen Verläufe der MS zu entwickeln (Goldman et al. 2010).

Bisher gibt es kein Messinstrument, das alle Dimensionen der MS erfasst, und als Goldstandard für die Messung des Outcome verwendet werden kann. Vier Kategorien von Instrumenten in der MS Forschung werden in der Literatur derzeit beschrieben (Amato and Portaccio 2007):

- I. Objektive, klinische Untersuchungen,
- II. quantitative Tests zur neurologischen Funktion,
- III. Erhebung patienten- oder angehörigebasierter Informationen und
- IV. Mischformen der ersten drei Kategorien.

Objektiv, klinische Untersuchungen (I. Kategorie) und die quantitativen Tests zur neurologischen Funktion (II. Kategorie) stellen die traditionellen und sogenannten *untersucherbasierten Outcome-Instrumente* dar. Die Entwicklung dieser Instrumente ging einher mit der Entwicklung von neuen, wirksameren Therapien (Balcer 2001).

Eines der ältesten und am weitesten verbreiteten Instrumente zur Outcome-Messung bei MS ist der Expanded Disability Status Scale (EDSS). Der EDSS gehört zu den objektiv, klinischen Untersuchungsinstrumenten (I. Kategorie) und wurde entworfen, um Patienten anhand des Schweregrades ihrer Behinderung zu klassifizieren (Kurtzke 1983). Durch seine langjährige Verwendung (seit 1983), gibt es eine Vielzahl von Daten zur Güte des EDSS (Amato and Portaccio 2007). Er ist ein valides und reliables Messinstrument und wird von Untersuchern aufgrund seiner guten Vergleichbarkeit mit anderen Instrumenten, seiner guten Handhabbarkeit und seiner Verlässlichkeit bei der Interpretation geschätzt (Amato and Portaccio 2007; Goldman et al. 2010). Kritisiert wird der EDSS für seine mangelnde Sensitivität, Veränderungen im Zuge einer Therapie anzuzeigen (Sharrack et al. 1999; van Winsen et al. 2010), außerdem wurden die Vernachlässigung der Patientensicht (Hobart et al. 2001), die ordinale Skalenkonstruktion (Hobart et al. 2001; Goldman et al. 2010) und die Betonung der Gehfunktion (Amato and Portaccio 2007; Goldman et al. 2010) bemängelt. Lange Zeit war der EDSS das wichtigste Outcome-Instrument bei MS. Aufgrund der umfangreichen Kritik wurden zunehmend neue, verbesserte Instrumente verlangt, die sowohl die Patientensicht, als auch aktuelle psychometrische Standards berücksichtigen.

Im Zuge steigender Ansprüche in der Outcome-Forschung wurde der Multiple Sclerosis Funcional Composite (MSFC) erstellt. Er sollte als neues, sensitives Instrument für klinische Studien den vielfach kritisierten EDSS ersetzen (Rudick et al. 2002). Der MSFC ist ein quantitativer Test der neurologischen Funktion (II. Kategorie), der multidimensional die Geh- und Handfunktion, sowie kognitive Dysfunktion misst und diese als Gesamtwert auf einer kontinuierlichen Skala (z-score) darstellt. Seine Validität, Reliabilität und Sensitivität für

Veränderung sind gegenüber dem EDSS, MRT-Parametern und Lebensqualitätsinstrumenten mehrfach im Rahmen von Studien belegt worden (Cutter, Baier et al. 1999; Fischer et al. 1999; Cohen et al. 2001; Rudick et al. 2002; Pascual et al. 2008).

Der MSFC bietet gegenüber dem EDSS wesentliche psychometrische Vorteile. Er verwendet eine kontinuierliche Skala, die anders als die ordinale Skala des EDSS bereits geringe Veränderungen des Zustands des Patienten anzeigen kann. Mit geringem zeitlichem und administrativem Aufwand kann der MSFC, ohne große Abhängigkeit von den diagnostischen Fähigkeiten des Untersuchers, nach striktem Protokoll durchgeführt werden. Außerdem besitzt der MSFC eine hohe Übereinstimmungs- und Vorhersagevalidität für die Krankheitsaktivität (Balcer 2001). In verschiedenen Studien aus den Jahren 2000 und 2001 zeigte sich, dass der MSFC höher mit Hirnläsionen und Atrophie im MRT korreliert beziehungsweise diese vorhersagt und Therapieerfolge besser messbar sind als der EDSS (Fisher et al. 2000; Kalkers et al. 2001 a; Kalkers et al. 2001 b).

Als nachteilig wird die aufwendige Berechnung des z-score angesehen, die in der täglichen Praxis für das medizinische Personal eine Barriere darstellt (Goldman et al. 2010). Außerdem detektiert der MSFC weder Einschränkungen der Sehfunktion noch der Sensibilität. Neue Modifikationen des MSFC, die auch diese Dimensionen einschließen, wurden deshalb wiederholt gefordert (Balcer 2001; Rudick et al. 2002).

Die drei Elemente des MSFC sind der Timed 25-Foot Walk (T 25FW), der 9-Hole Peg Test (9HPT) und der Paced Auditory Serial-Addition Test (PASAT). Im Rahmen dieser Arbeit wurde der PASAT durch den Symbol Digit Modalities Test (SDMT) substituiert. Viele Patienten und Untersucher nehmen den PASAT als unangenehm wahr und empfinden psychischen Stress bei dessen Durchführung. Kritisiert werden ebenfalls die mathematischen Grundvoraussetzungen, die die Patienten für die Durchführung benötigen und die bei mehrfacher Testung auftretenden Lerneffekte (Goldman et al. 2010). Der SDMT ist ein Instrument das besonders die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, ein Schlüsseldefizit kognitiver Dysfunktion bei MS, erfasst und bei Patienten mehr Anklang findet, als der PASAT (Drake, Weinstock-Guttman et al. 2010). In verschiedenen Studien hat sich der SDMT als sensibles, valides und reliables Instrument erwiesen und zählt zu den Standardscreeninginstrumenten bei MS (Rao et al. 1991; Benedict 2005; Benedict et al. 2006). Drake et al. untersuchte 2010 die Substitution des PASAT durch den SDMT. In der Zusammenschau der Ergebnisse erwiesen sich beide Instrumente als valide Indikatoren für

kognitive Dysfunktion im Rahmen des MSFC. Der SDMT zeigte eine geringfügig bessere Validität in Bezug auf Vorhersage, Krankheitsverlauf und Arbeitsunfähigkeit (Drake, Weinstock-Guttman et al. 2010). Aufgrund der leichteren Durchführbarkeit und der besseren Patientenakzeptanz wird der SDMT in dieser Arbeit dem PASAT vorgezogen.

Nach Goldman et al. misst das ideale Outcome-Instrument die irreversibel anhaltende Krankheitsprogression des Patienten. Er hält die Messung von Krankheitsprogression jedoch für schwierig, da sowohl Symptome als auch Ausprägungsgrad der Krankheit vielfältig sind (Goldman et al. 2010). Selbst wenn ein Instrument alle Facetten der Erkrankung erhebt, bleibt unklar wie die einzelnen Beeinträchtigungen zu gewichten sind, damit sie den tatsächlichen Zustand wiedergeben. So wird sowohl die Überrepräsentation der Gehfähigkeiten, als auch die Unterrepräsentation von anderen neurologischen Aspekten, wie zum Beispiel die Sehfunktion und Kognition, in den verschiedenen objektiven und quantitativen Outcome-Instrumenten wiederholt kritisiert (Balcer 2001; Amato and Portaccio 2007; Goldman et al 2010). Die Messung von Outcome wird durch die individuelle Heterogenität der Patienten, die unterschiedliche Geschwindigkeit des Krankheitsfortschritts, durch Unterschiede der Patientenpopulationen bei den einzelnen Verlaufsformen der MS, sowie den Kostendruck und die Praktikabilität zusätzlich erschwert (Goldman et al. 2010).

Die Beeinträchtigungen durch MS, der Erfolg einer Therapie und das Fortschreiten einer Erkrankung werden vom Patienten anders empfunden und bewertet als von Untersuchern (Rothwell et al. 1997). Kliniker legen den Fokus ihrer Betrachtung besonders auf die physischen Aspekte, die sich anhand von quantitativen und qualitativen Untersuchungen eruieren lassen. Aus Patientensicht sind neben den körperlichen Beeinträchtigungen wie der Gehfunktion oder dem Sehen, auch kognitive Einschränkungen (Heesen et al. 2008), Einschränkungen in ihrer sozialen Rolle und emotionale Probleme entscheidend (Rothwell et al. 1997). Fragebögen zum persönlichen Gesundheits- und Beeinträchtigungsstatus und sozialen Wohlbefinden, die im weiteren Sinne die Lebensqualität messen, sind neuere Methoden der Outcome-Messung (III. Kategorie). Sie erweitern die klassischen untersucherbasierten Messmethoden um die Sicht der Patienten und ermöglichen somit eine individualisierte Betrachtung des Krankheitsbildes Multiple Sklerose.

1.3.1 Patientenbasiertes Outcome

Das allgemeine Wohlbefinden eines Erkrankten hängt nicht einzig von funktionalen Beeinträchtigungen und körperlicher Behinderung ab, wie sie bei vielen untersucherbasierten Instrumenten erfasst werden. Besonders bei chronischen Krankheiten, die wie MS bisher nicht heilbar sind, ist die psychosoziale Gesundheit des Patienten ein wichtiges Thema (AHRQ 2000). Die patientenbasierte Messung von Outcome (III. Kategorie) kommt der Notwendigkeit nach, den Patienten als Experten in den Evaluationsprozess seiner eigenen Erkrankung einzubeziehen. Sie dient dazu wichtige und bleibende Beeinträchtigungen des Patienten sichtbar zu machen, die von anderen Methoden nicht detektiert werden (Balcer 2001). Dieser Entwicklung folgend hat die Auswertung von patientenbasierten Informationen zuletzt Einzug in diverse Therapiestudien gefunden (Benito-Leon et al. 2003).

Patientenbasierte Outcome-Instrumente dienen der Messung einer Vielzahl von unterschiedlichen Konstrukten, denen keine gemeinsame Definition zu eigen ist. Erfassbar sind Aussagen zur Lebensqualität, gesundheitsbasierten Lebensqualität, Gesundheitsstatus, Funktionsstatus, Leistungsstatus, zum subjektiven Gesundheitsstatus, Behinderung, Beeinträchtigung und funktionellen Wohlbefinden. Der gemeinsame Nenner all dieser Outcome-Instrumente ist die Messung der subjektiven Erfahrung des Patienten mit seiner Gesundheit und den Folgen seiner Erkrankung (Fitzpatrick et al. 1998).

Eine außerordentliche Rolle in der Outcome-Forschung spielt die Erhebung der gesundheitsorientierten Lebensqualität des Patienten. In Studien ließ sich nachweisen, dass die Lebensqualität bei MS Patienten im stärkeren Ausmaß eingeschränkt ist als bei anderen chronischen Krankheiten, wie zum Beispiel Epilepsie oder Diabetes (Hermann et al. 1996). Benito-Leon et al. beschreiben hierfür eine Reihe von Ursachen. MS ist vielfältig und kann unterschiedliche Funktionsbereiche des Körpers betreffen. Besonders junge Patienten, die sich in einer wichtigen Phase ihrer Entwicklung und Produktivität befinden, sind betroffen. Da der Krankheitsverlauf nicht vorhersehbar ist, ergeben sich für die Betroffenen große Verunsicherung und das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren. Insgesamt sind therapeutische Maßnahmen hauptsächlich auf einzelne Symptome und die Akuttherapie begrenzt, präventive Maßnahmen und Verminderung der Progredienz sind noch unzureichend. Die Nebenwirkungen der vorhandenen Therapien sind relativ häufig und können schwerwiegend

sein (Benito-Leon et al. 2003). Aufgrund der fehlenden kurativen Möglichkeiten ist der Erhalt der Lebensqualität ein vorrangiges Ziel der palliativen Therapie bei MS. Sie findet daher vermehrt Einzug in die Evaluation von therapeutischen Interventionen und gewinnt gegenüber Surrogatmarkern, wie zum Beispiel der Läsionslast im MRT oder der Schubrate, die lediglich die abstrakte Aktivität der Erkrankung detektieren, ohne jedoch die Auswirkungen für den Patienten darzustellen, zunehmend an Bedeutung.

Grundsätzlich können patientenbasierte Informationen sowohl durch krankheitsspezifische als auch durch allgemeine, also krankheitsunspezifische Instrumente erhoben werden. Fragebögen die krankheitsunspezifisch die gesundheitsbezogene Lebensqualität messen, wie zum Beispiel die Short-Form 36 (SF-36) (Ware and Sherbourne 1992), sind zwar fähig die allgemeinen funktionellen und das Wohlbefinden betreffenden, durch MS ausgelösten Beeinträchtigungen aufzuzeigen, spezifische Symptome werden jedoch mitunter nicht erfasst (Balcer 2001).

Zu den Instrumenten, die aus Sicht der Patienten und spezifisch für MS, im weiteren Sinne die Lebensqualität messen, gehören der Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für Multiple Sklerose (HALEMS) (Gold et al. 2001) und die Multiple Sklerose Impact Scale 29 (MSIS-29) (Hobart et al. 2001).

Während der HALEMS ein spezifisches Instrument zur Messung von Lebensqualität bei Patienten mit MS ist, versteht sich der MSIS-29 als Fragebogen zur Selbsteinschätzung von körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen. Beide Fragebögen erfüllten im Rahmen ihrer Evaluation die empfohlenen psychometrischen Kriterien, wurden stetig weiterentwickelt und weitere Studien konnten die guten Ergebnisse für Datenqualität, Skalensummierung, Treffgenauigkeit, Validität, Reliabilität und Responsiveness belegen (Gold et al. 2001; Gold et al. 2003) (Hobart et al. 2001; Riazi et al. 2002; Hobart, Riazi et al. 2005).

Der MSIS-29 wurde deduktiv, durch die Reduktion eines großen Itempool, generiert. Ziel der Autoren war es, ein neues Outcome-Instrument zu schaffen, das im Besonderen die Perspektive der Patienten widerspiegelt und den aktuellen psychometrischen Standards entspricht (Hobart et al. 2001). Die 129 Aussagen, die den Fragen (Items) zugrunde liegen, entstammen ausschließlich Patienteninterviews, diese wurden mittels Expertenmeinung und Literaturrecherche überprüft und anschließend mittel *Item-Reduktions-Technik* auf die endgültigen 29 Fragen verringert.

Der MSIS-29 bildet anders als der HALEMS nicht das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern die getrennten Dimensionen der psychischen und physischen Beeinträchtigung durch MS ab. Die Dimensionen werden jedoch einzeln betrachtet und bisher wurde von dem Versuch Abstand genommen einen Gesamtwert für Beeinträchtigung zu etablieren, obwohl die Autoren des Fragebogen dies grundsätzlich für möglich halten (Hobart et al. 2001).

In einer Re-Evaluation von 2009 wurde der MSIS-29 nach der Rasch-Methode analysiert (probabilistischen Testtheorie) (Hobart and Cano 2009). Im Wesentlichen ließen sich die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen mittels klassischer Testtheorie bestätigen, jedoch wurden auch Schwächen offenbart. Hobart und Cano zeigten, dass die verwendete Likert-Skala zu viele Antwortmöglichkeiten vorgibt, woraus eine Überladung von Werten im mittleren Skalenbereich, sowie eine Einschränkung des Gesamtmessbereichs resultieren. Außerdem beobachteten sie, dass die Items der Subskalen weniger homogen sind als vorher angenommen wurde und sich für die physische Subskala drei Untergruppen („Aktivitätseinschränkungen“, „Symptome die körperliche Einschränkungen hervorrufen“ und „Einschränkungen in der sozialen Funktion“) bilden lassen (Hobart and Cano 2009). Die Verwendung des MSIS-29 durch Angehörige, zum Beispiel für Patienten, die aufgrund schwerer kognitiven Einschränkungen oder Depressionen nicht in der Lage sind, den Fragebogen auszufüllen, wurde 2005 untersucht und zeigte, dass der MSIS-29 hierfür geeignet ist (van der Linden et al. 2005). Insgesamt wurde der Fragebogen bisher in 20 Sprachen übersetzt (Hobart and Cano 2009). Aufgrund seiner strikten Methodik und der breiten Verwendung ist die Eignung des MSIS-29 für den deutschen Sprachraum zu evaluieren.

Im Gegensatz zum MSIS-29 basiert die Entwicklung des HALEMS auf systematischer Literaturrecherche und Befragung von Patienten und Klinikern. Anders als beim MSIS-29 wurden die Fragen nicht durch Patienteninterviews gewonnen, sondern vor dem Hintergrund, ein möglichst breites Spektrum an Symptomen und Beeinträchtigungsdimensionen abzudecken, aus dem Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) (Cella et al. 1996) und der Short Form 36 (SF-36) entlehnt. Diese Herangehensweise entspricht eher der induktiven Skalenentwicklung, wie sie etwa beim United Kingdom Disability Scale (UNDS) (Sharrack and Hughes 1999) zu finden ist. Grundlage für die induktive Entwicklung ist die Überlegung, dass Beeinträchtigungen, die bei einem einzelnen Patienten beobachtet werden,

grundsätzlich für jeden Patient relevant sein könnten. Beim deduktiven Ansatz sind hingegen nur jene Aspekte interessant, die für eine statistisch relevante Menge der Patienten gültig sind. Der Gesamtwert des HALEMS, der das Konstrukt der Lebensqualität abbilden soll, setzt sich aus sechs Subskalen („obere Extremität“, „untere Extremität“, „Müdigkeit“, „Denken“, „Stimmung“ und „Kommunikation“) zusammen und erfasst zusätzlich die Selbsteinschätzung der Krankheitsdynamik durch den Patienten, sowie seine Hauptbeschwerden. Der HALEMS hat gute Werte für Reliabilität und Validität; hervorzuheben ist, dass das auch für Messungen an kognitiv eingeschränkten Patienten gilt und er sensibel für Veränderung ist (Gold et al. 2001; Gold et al. 2003).

Die Suche nach zuverlässigen Instrumenten, die die Vielfalt der Erkrankung MS in einem geeigneten Rahmen wiedergeben, steht im engen Zusammenhang mit der Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten. Valide Outcome-Instrumente sind die Voraussetzung für die Bewertung neuer Therapiemethoden. Besonders patientenbasierte Instrumente haben in der letzten Dekade zunehmend an Bedeutung gewonnen und sind möglicherweise sensibler als untersucherbasierte Instrumente (Hobart and Cano 2009). Zusammen mit den objektiv klinischen Untersuchungen und den quantitativen Tests zur neurologischen Funktion könnten sie eine wirkungsvolle Batterie zur umfassenden Messung von Outcome bei MS bilden.

2 Material und Methoden

2.1 Übersetzung

Um ein deutschsprachiges Äquivalent des MSIS-29 zu erhalten, wurde der Fragebogen mittels der Vor- und Rückübersetzungsmethode übersetzt. Zunächst wurde der Fragebogen von einem deutschsprachigen Übersetzer vom Englischen ins Deutsche übertragen. Hier hatte die inhaltliche, konzeptuelle Übersetzung Vorrang vor der sprachlichen, literarischen. Die Übersetzung wurde in einer Expertenrunde von Mitarbeitern der MS Ambulanz geprüft, diskutiert und überarbeitet. Anschließend erfolgte die Rückübersetzung von einem englischsprachigen Übersetzer. Abschließend wurde die englische Version auf ihre konzeptuelle Gleichwertigkeit mit dem Original untersucht und weitere Änderungen an der deutschen Version vorgenommen.

2.2 Untersuchungsprotokoll und Einschlusskriterien

Im Rahmen der MS Sprechstunde der Multiple-Sklerose-Ambulanz des neurologischen Instituts am Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) wurden im Zeitraum von August bis November 2009 konsekutiv 117 Patienten untersucht. Voraussetzung für die Teilnahme waren Freiwilligkeit und die Diagnose CIS, RRMS, SPMS oder PPMS.

Die Fragebogen MSIS29 und den HALEMS wurden am Tag des Besuches in der MS-Sprechstunde verteilt. Zunächst konnte der Patient seinen Zustand mittels der Fragebögen selbst einschätzen. Anschließend wurden das Anamnesegespräch und die neurologische Untersuchung durchgeführt. Die Bestimmung des EDSS erfolgte durch die objektiv klinische Einschätzung des Patientenzustands durch den untersuchenden Arzt. Parallel erfolgte durch geschultes Personal der Ambulanz die quantitative Testung der neurologischen Funktion mittels des modifizierten MSFC inklusive 9-HPT, T 25FW und SDMT. Jeder Test wurde einzeln vor dem jeweiligen Testbeginn erläutert. Zusätzliche Daten wurden anschließend aus den Patientenakten bezogen.

Die letzten 23 eingeschlossenen Patienten wurden für die Re-Test-Gruppe ausgewählt. Diese Patienten erhielten einen frankierten Briefumschlag mit beiden Fragebögen und den Auftrag, die Bögen sieben Tage nach dem Besuch erneut auszufüllen und zurück an die Ambulanz zu

senden. Bei Nichteinsendung erfolgte eine telefonische Erinnerung nach Ablauf von zwei Wochen und vier Wochen.

Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an Studien in der MS Ambulanz liegt in allen Fällen vor. Alle Daten wurden nach der Erfassung anonymisiert.

2.3 Verwendete Outcome-Instrumente

2.3.1 MSIS-29

Der Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) besteht aus 29 Frage-Items, die in zwei Subskalen untergliedert sind. Eine Skala aus 20 Items (Frage 1 bis 20) für physische Beeinträchtigung und eine Skala aus 9 Items (Frage 21 bis 29) für psychische Beeinträchtigung. Die Items stammen aus einem Item-Pool, der durch Patienteninterviews, Expertenmeinung und Literaturrecherche entwickelt und mittels psychometrischer, standardisierter Verfahren reduziert wurden (top-down-Methode, deduktives Verfahren).

Für alle Fragen wird die Likert-Skala mit fünf Abstufungen verwendet. Die Wertigkeit beläuft sich von „gar nicht“ (kodiert als 1) über „ein bisschen“ (2), „mäßig“ (3), „ziemlich“ (4), bis „sehr“ (5). Die Formulierung der Items ist durchweg negativ, es gilt je höher der Score desto stärker die jeweilige Beeinträchtigung.

Die Subskalen wurden durch den Mittelwert der dazugehörenden Items bestimmt. Im Gegensatz zum englischen Original wurde der MSIS-29-Gesamtwert berechnet. Der Gesamtwert ergibt sich aus dem Mittelwert der Subskalen. Er diente zur Datenanalyse, sowie zum Vergleich mit dem Konstrukt Lebensqualität im HALEMS.

2.3.2 HALEMS

Der Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für MS (HALEMS) wurde in seiner aktuellsten Version 10.0 verwendet. Der Fragebogen besteht aus 44 Items. 28 dieser Items bilden insgesamt sechs Subskalen für die Symptomkomplexe: „obere Extremität“, „untere Extremität“, „Kognition“, „Fatigue“, „Stimmung“ und „Kommunikation“. Des Weiteren enthält er Aussagen zu den Hauptbeschwerden, der Entwicklung des Gesundheitszustands im Verlauf der letzten vier Wochen und des letzten Jahres und Items zu weiteren Symptomen wie

Missempfindungen, Seh-, Blasen- und Darmstörungen, sowie dem Gesamtbild der Lebensqualität.

Alle Fragen die zur Score-Bildung beitragen verwenden eine Likert-Skala mit fünf Abstufungen. Die Wertigkeit beläuft sich von „gar nicht“ (kodiert als 1) über „ein wenig“ (2), „mäßig“ (3), „ziemlich“ (4) bis „sehr“ (5). Im überwiegenden Teil sind die Formulierungen der Items negativ. Positiv formulierte Items wurden nach der Datenakquise umgepolt (Wert „5“ wird zu Wert „1“, „4“ zu „2“ und so weiter.).

Die Mittelwerte der entsprechenden Items ergeben die jeweiligen Subskalen. Der Gesamtwert für den HALEMS wurde gleichwertig aus dem Mittelwert der 6 Subskalen bestimmt. Für die Gesamtskala und die Subskalen gilt, ein hoher Score entspricht einer niedrigen Lebensqualität und umgekehrt.

Für jeden Patienten wurden im HALEMS aus 13 Items bis zu drei Hauptbeschwerden ermittelt, die gleichwertig in die Ergebnisermittlung eingeschlossen wurden.

2.3.3 EDSS

Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) wurde als Goldstandard zur Messung von Behinderung verwendet. Die Bestimmung der EDSS *Leistungsskala* und die Beurteilung der *Funktionellen Systeme* basieren auf der klinisch-neurologischen Untersuchung. Angaben zur Gehstrecke wurden anamnestisch erhoben. Es wurden nur neurologisch gesicherte Defekte, jedoch keine Symptome in die Betrachtung eingeschlossen.

Die Leistungsskala ist eine Stufenskala, die sich von 0 bis 10 erstreckt. Jede Stufe entspricht 0,5 Maßeinheiten (Ausnahme: die Stufe zwischen Wert 0 und 1 entfällt). Je höher der Wert in der Leistungsskala, desto höher ist die Behinderung des Patienten (Wert „0“ entspricht einem normalem Befund, Wert „10“ entspricht Tod durch MS).

Die Funktionellen Systeme bestehen aus sieben Gruppen, deren Einzelwerte ebenfalls in die Validierung einbezogen wurden. Die Skalen der funktionellen Gruppen sind ordinal und haben Werte von 0 (normaler Befund) bis 5 bzw. 6 (maximale Beeinträchtigung). Für das Funktionelle System „Blasen und Mastdarmfunktionen“, sowie „Sehfunktionen“ wurde die *Konversion nach Kappos* verwendet. Zu den weiteren Systemen gehören „motorischen Funktionen“, „zerebelläre Funktionen“, „Hirnstammfunktionen“, das „Sensorium“ und „geistige Funktionen“. Keine Berücksichtigung als achttes Funktionelles System fanden die

„sonstigen Beeinträchtigungen“.

2.3.4 Modifizierter MSFC

Zur klinischen Testung wurde der modifizierte Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) verwendet. Diese Version des MSFC beinhaltet zur Funktionsprüfung der unteren Extremitäten den Timed 25-Foot Walk Test (T 25FW), den 9-Hole Peg Test (9-HPT) zur Testung der Handfunktion und den Symbol Digit Modalities Test (SDMT) zur Messung der kognitiven Beeinträchtigung.

Beim T 25FW wurden die Patienten aufgefordert, möglichst zügig, aber sicher, die Strecke von 7,62m (25 Fuß) gehend zurückzulegen. Die Messung erfolgte zweifach und der Mittelwert beider Messung wurde für die statistische Analyse verwendet.

Der 9-HPT wurde vom Patienten sitzend am Tisch durchgeführt. Es waren neun kurze Stäbe einzeln mit einer Hand in Löcher auf einem Brett einzuführen und anschließend einzeln zu entfernen, dabei wurde die benötigte Zeit gemessen. Dieser Test wurde für jede Hand jeweils zwei Mal vorgenommen. In die Auswertung floss der Mittelwert beider Versuche ein.

Der SDMT wurde als Ersatz für den PASAT verwendet. Im Gegensatz zum PASAT wird der SDMT von den Patienten besser akzeptiert, ist leichter durchführbar und ähnlich sensibel gegenüber Veränderung von kognitiver Fähigkeit (Drake, Weinstock-Guttman et al. 2010). Aufgabe des Patienten war es, innerhalb von 90 Sekunden möglichst vielen Symbolen die Zahlenwerte 1 bis 9 anhand eines Verschlüsselungscode zuzuordnen. Die Ergebnisse des SDMT wurden zu einer Kontrollgruppe gesunder Menschen des gleichen Alters und Bildungsstandes korreliert. Ein Ergebnis mit mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb der entsprechenden Vergleichsgruppe gilt als sicherer Hinweis für kognitive Dysfunktion (Heesen 2007).

Die Evaluation des MSIS-29 erfolgte anhand der einzelnen Komponenten des MSFC, auf die Berechnung des z-score wurde verzichtet.

2.4 Validierung von patientenbasierten Outcome-Instrumenten

Der Mangel an objektiver Verifizierbarkeit, sowie das Fehlen von präzisen Definitionen und einer rigoros, untermauerten wissenschaftlichen Theorie sind häufige Kritikpunkte an den patientenbasierten Messmethoden (Fitzpatrick et al. 1998). Die qualitative Beurteilung der Instrumente erfolgt durch die Überprüfung der Gütekriterien (zum Beispiel Reliabilität und Validität) für psychometrische Tests.

Der wesentliche theoretische Ansatz zur Entwicklung und Überprüfung von Fragebögen ist die klassische Testtheorie (KTT). Dieses Verfahren versucht, basierend auf der Berechnung von Messfehlern, Aussagen über die Genauigkeit, der im Test erzielten Ergebnisse gegenüber dem *wahren* zu messenden Merkmal, zu machen. Zu den Stärken dieses Verfahrens gehört seine ökonomische und praktische Umsetzung. Dem stehen jedoch auch erhebliche Schwächen gegenüber (Moosbrugger 2007 a). Beispielsweise ist die Annahme, dass die beobachteten Ergebnisse sich aus einem wahren Wert und einem Fehlerwert zusammensetzen, empirisch nicht überprüfbar. Die Ergebnisse sind stichprobenabhängig. Das heißt je nach Probandenkollektiv können unterschiedliche Ausprägungen für dasselbe Merkmal beobachtet werden. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ist somit nicht sicher durchführbar. Eine weitere Schwierigkeit betrifft die Überprüfung der Homogenität der Fragen, die ein Merkmal abbilden sollen. Die Homogenität lässt sich in der KTT nur bedingt mittels Berechnung der *Internen Konsistenz* bestimmen. Nach strengen Kriterien ließen sich ohne Homogenitätsprüfung keine Aussagen zu inhaltlich-theoretischen Fragestellungen, wie zum Beispiel nach der Gültigkeit des dem Fragebogen zugrundeliegenden Konstrukts (Konstruktvalidität) machen. Die hier genannten Schwierigkeiten der KTT lassen sich durch neuere Methoden wie der Item-Response-Theorie (IRT), die unter dem Begriff Probabilistische Testtheorie (PTT) zusammengefasst werden, lösen. Diese Verfahren stellen eine explizite Beziehung zwischen dem Antwortverhalten von Personen und den dahinterliegenden latenten Merkmalen her und sind am ehesten eine Ergänzung zur KTT (Moosbrugger 2007 b).

Für die Reliabilitätsprüfung stehen in der KTT vier Verfahren zur Verfügung: die Paralleltest-Reliabilität, die Re-Test-Reliabilität, die Testhalbierungs-Reliabilität und die interne Konsistenz. Bei der Überprüfung der Validität, also die Frage, ob das Merkmal das der Test

abbildet mit dem Merkmal übereinstimmt, dass er messen soll, unterscheidet man zwischen *struktursuchenden* und *strukturprüfenden Verfahren*. Die struktursuchenden Verfahren gliedern sich in eine initiale, *explorative Faktorenanalyse*, die zur Aufdeckung von Merkmalsdimensionen innerhalb eines Fragebogens führt. Anschließend erfolgt die deskriptive Einordnung dieser Dimensionen in ein *nomologisches Netzwerk*. Das bedeutet, die vorliegenden Testergebnisse werden empirisch mit anderen Tests hinsichtlich ihrer Ähnlichkeit (*konvergente Konstruktvalidität*) beziehungsweise ihrer Unähnlichkeit (*diskriminante Konstruktvalidität*) verglichen. Zu den strukturprüfenden Verfahren gehören die *konfirmatorische Faktorenanalyse*, die Prüfung der *Homogenität* in der IRT und die Multitrait-Multimethod-Analyse (MMA). Die MMA ermöglicht, neben der Bestimmung der konvergenten und diskriminanten Konstruktvalidität Methodeneffekte herauszufiltern. Mithilfe von Fragebögen, die auf Grundlage der hier genannten psychometrischen Methoden entwickelt oder evaluiert wurden, lassen sich subjektive Patienteneinschätzungen so verarbeiten, dass sie zu wissenschaftlich verwertbaren Aussagen werden.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung fand mit dem Statistikprogramm für Sozialwissenschaften SPSS 15 statt. Nach der Dateneingabe erfolgte die Validierung der Daten mittels Plausibilitätskontrolle, Suche nach doppelten Datensätzen und Analyse der Fälle mit fehlenden Werten.

Fehlende Daten im MSIS-29 und im HALEMS wurden durch Mittelwertersatz aufgefüllt. Das arithmetische Mittel, der zum Fragebogen gehörenden Variablen wurde für jeden Patienten bestimmt und die fehlenden Werte ersetzt. Das Ersatzwertverfahren wurde ausschließlich dann durchgeführt, wenn 20% der Daten oder weniger fehlten. In der Literatur wird der Ersatz von bis zu 50% fehlender Daten toleriert (Hobart and Cano 2009). Ergebnisse werden als signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% liegt. Hochsignifikante Ergebnisse liegen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb von 1% vor. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Stichprobe unter Einbeziehung von Geschlecht, Alter, Diagnose, Hauptbeschwerden, Erkrankungsdauer, Therapie und Bildungsstand. Die Normalverteilung wurde mittels t-Test und Chi-Quadrat überprüft. Das Vorliegen von Boden- und Deckeneffekten für einen der Fragebögen wurde dann

angenommen, wenn mehr als 20% der Antworten den Wert 1 (Boden) oder den Wert 5 (Decke) beinhalteten.

2.5.1 Reliabilität

Die Bestimmung der Zuverlässigkeit wurde durch Re-Test-Reliabilität und Interne Konsistenz überprüft. Die Interne Konsistenz wurde anhand des Cronbachs alpha berechnet. Die Daten zur Re-Test-Reliabilität lagen mindestens eine Woche auseinander und wurden mit dem Pearson's product moment berechnet.

2.5.2 Validität

Die Gültigkeit des MSIS-29 wurde mittels struktursuchender Validitätsprüfung durchgeführt. Hierfür wurde zunächst eine explorative Faktorenanalyse durchgeführt, um die gefundenen Dimensionen anschließend ins nomologische Netzwerk einzuordnen. Zusätzlich erfolgte die strukturprüfende Validierung durch eine Multitrait-Multimethod-Analyse, die zum einen zur Veranschaulichung der konvergenten und diskriminanten Konstruktvalidität dienen soll, und zum anderen den Methodeneinfluss auf die gefundenen Korrelationen herausfiltert. Abschließend wurde überprüft, ob der MSIS-29 Patienten unterscheiden kann, die in anderen Tests (EDSS, SDMT) unterschiedliche Beeinträchtigungsgrade gezeigt haben.

Faktorenanalyse

Zur Kontrolle der internen Validität wurde eine datenreduzierende Faktorenanalyse durchgeführt. Überprüft wurde, ob die den MSIS-29-Gesamtwert bildenden manifesten Variablen, latente Faktoren zugrunde liegen, die die Varianz der Gesamtzahl der Items erklären. Als Ergebnis der Analyse wurden zwei Dimensionen erwartet. Die Faktoren wurden bereits in der englischen Version evaluiert und entsprachen dem Konstrukt mit zwei Subskalen (Frage 1-20 und Frage 21-29; (Hobart et al. 2001)). Zur Bestimmung der Anzahl der Faktoren wurde das Eigenwertkriterium größer eins (>1) und die Regressionsmethode im Screenplot als Abbruchmethoden untersucht.

Mittels Hauptkomponentenanalyse wurden zunächst die Kommunalität, also der Anteil der Varianz einer Variablen, der durch einen Faktor aufgeklärt wurde, und die durch die Faktoren

erklärte Gesamtvarianz ermittelt. Die errechneten Faktoren wurden anschließend orthogonal anhand der *Varimax-Methode* mit *Kaiser-Normalisierung* rotiert. Durch die Rotation wurde die Varianz der quadrierten Ladungen pro Faktor maximiert, was eine verbesserte Interpretierbarkeit zur Folge hatte. Die Summe der Kommunalitäten, also die durch die Faktoren aufgeklärte Gesamtvarianz, wurde durch die Rotation nicht beeinflusst.

Abschließen erfolgte die intuitive Interpretation der rotierten Komponentenmatrix und die Überprüfung der Zwei-Faktoren-Hypothese. Es wurden Gemeinsamkeiten von hoch auf einen Faktor ladenden Variablen und die Plausibilität von Nullladungen untersucht.

Deskriptive Einordnung ins nomologische Netzwerk

Die Validierung des von Hobart postulierten Konstrukts für den MSIS-29, psychische und physische Beeinträchtigung von MS Patienten zu messen, wurde mittels konvergenter und diskriminanter Konstruktvalidität überprüft (siehe Abbildung 1).

Zur externen Validierung wurden psychometrische und objektiv klinische Tests (EDSS, modifizierter MSFC, HALEMS) mit den Subskalen des MSIS-29 sowie mit seinem Gesamtwert korreliert (heteromethod blocks). Die Annahme, dass Faktoren, die das gleiche Konstrukt abbilden, hoch (konvergente Validität, monotrait-heteromethod), Faktoren, die unterschiedliche Konstrukte abbilden, niedrig miteinander korrelieren (diskriminante Validität, heterotrait-heteromethod), wurde untersucht. Dabei wurden folgende Hypothesen überprüft:

- I. Der MSIS29-Gesamtwert korreliert signifikant mit dem EDSS- und HALEMS-Gesamtwert.
- II. Körperlichen Beeinträchtigungen in den funktionellen Systemen des EDSS, sowie verlängerte Zeiten im T 25FW und 9-HPT korrelieren eher mit der physischen Subskala des MSIS29, als mit der psychischen Subskala.
- III. Die psychische Subskala des MSIS29 korreliert höher mit Standardabweichungen im SDMT und dem funktionellen System „Kognition“ im EDSS als die physische Subskala.

Intern erfolgte die Validierung durch die Überprüfung der Methodenvarianz, also der Korrelation zwischen den beiden Subskalen MSIS-29 physisch und MSIS-29 psychisch (heterotrait-monomethod). Für die Methodenvarianz wurde eine moderate Korrelation (das heißt $r = 0,3-0,7$) zwischen den Skalen erwartet.

Multitrait-Multimethod-Analyse

Die Verwendung der Multitrait-Multimethod-Analyse (Cambell und Friske 1959) in dieser Arbeit diente der Veranschaulichung der Konstruktvalidität und der Überprüfung von Methodeneinflüssen auf die gefundenen Korrelationen. Der Nachweis der Konstruktvalidität erfolgte durch systematische Kombination von mehreren Merkmalen mit mehreren Messmethoden (Abbildung 1). Der Einfluss einer Messmethode auf die gemessene Eigenschaft wurde mittels Multitrait-Multimethod-Matrix analysiert. Ein Methodeneinfluss konnte ausgeschlossen werden, wenn gleiche Konstrukte in unterschiedlichen Methoden stärker korrelieren, als unterschiedliche Konstrukte innerhalb der gleichen Methode.

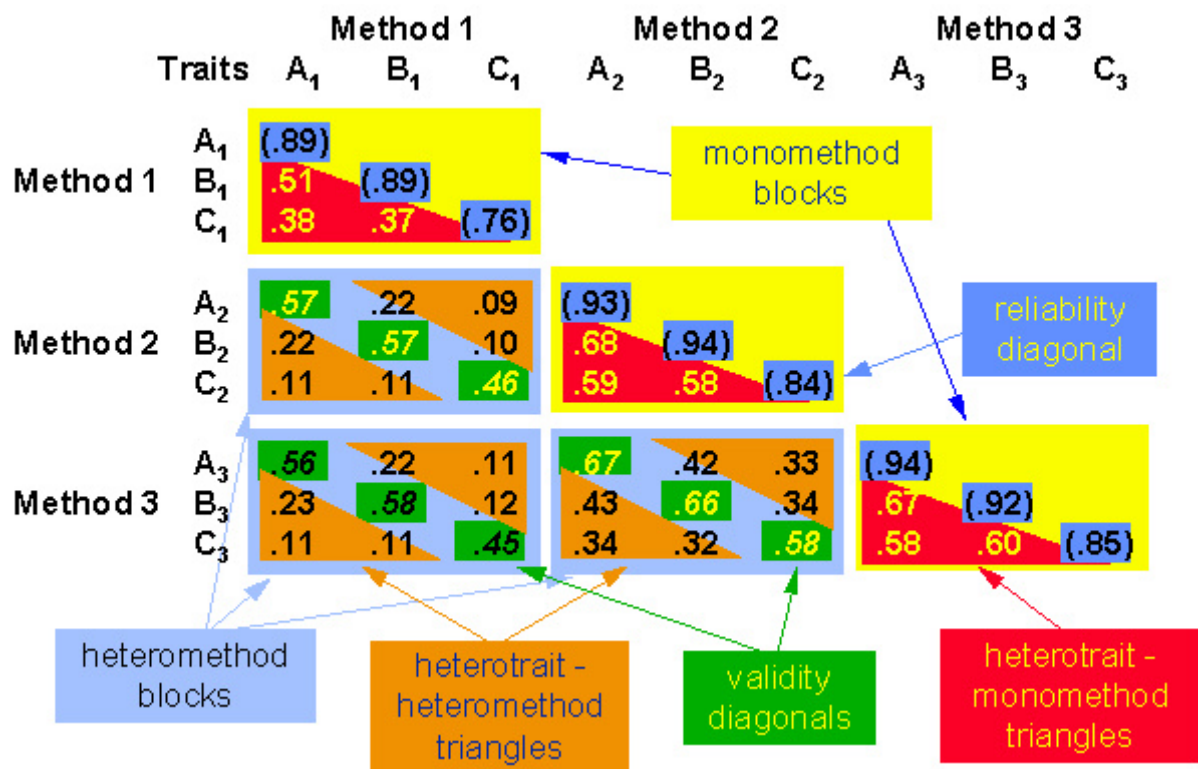


Abbildung 1: Multitrait-Multimethod-Matrix (Trochim 2006)

Anmerkungen:

Reliability Diagonal gibt die Reliabilität (interne Konsistenz oder Test-Re-Test Reliabilität) der einzelnen Instrumente an. Im Rahmen dieser Arbeit wurde hier die Korrelation 1 zwischen demselben Konstrukt in derselben Methode angegeben (*monotrait-monomethod*).

Validity Diagonals (*monotrait-heteromethod* bzw. konvergente Konstruktvalidität) gibt die Korrelation zwischen den gleichen Eigenschaften in unterschiedlichen Methoden an. Da hier Korrelationen zwischen gleichen inhaltlichen Konzepten angegeben sind, wird eine hohe Korrelation erwartet. Die *monotrait-heteromethod* Korrelation zieht diagonal durch jede Methodenbox.

Heterotrait-Monomethod Triangles geben die Korrelationen zwischen unterschiedlichen Eigenschaften innerhalb der gleichen Methode an (Methodenvarianz). Sie zeigen die interne Validität des Instruments.

Heterotrait-Heteromethod Triangles (diskriminante Validität) geben die Korrelation zwischen unterschiedlichen Eigenschaften in unterschiedlichen Methoden an. Da sie weder in ihren Eigenschaften, noch in ihren Methoden übereinstimmen, wird hier die niedrigste Korrelation innerhalb der Matrix erwartet.

Monomethod Blocks sie beinhalten die Korrelationen innerhalb einer Methode. Für jede Methode gibt es einen Block.

Heteromethod Blocks: sie geben die Korrelationen an, die zwischen verschiedenen Methoden auftreten. Es gibt $(K*(K-1))/2$ Blöcke je Matrix. K ist gleich die Anzahl der verwendeten Methoden.

Mit Genehmigung von Wiliam Trochim (Trochim 2006).

Gruppenunterscheidungsfähigkeit

Die Unterscheidungsfähigkeit des MSIS-29 von Gruppen unterschiedlicher körperlicher und kognitiver Erkrankungsschweregrade wurde untersucht. Die Einteilung erfolgte nach den cut-off-Werten vorangegangener Studien (Heesen 2007, Gold 2001). Für die körperliche Leistungsfähigkeit nach dem EDSS wurden die Gruppen unterschieden in: ≤ 3.0 (geringe körperliche Beeinträchtigung), 3,5-6 (mittlere körperliche Beeinträchtigung) und ≥ 6.5 (schwere körperliche Beeinträchtigung). Zur Unterscheidung von Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurden die Gruppen nach der Standardabweichung im SDMT geordnet: +3 bis 0 (keine Beeinträchtigung), -0.5 bis -2 (leichte Beeinträchtigung), ≤ -2.5 (schwere Beeinträchtigung).

Außerdem wurde erwartet, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern, Akademikern und Nicht-Akademikern hinsichtlich der Mittelwerte der Subskalen und dem Gesamtwert im MSIS29 gibt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Die erhobene Stichprobe umfasste n=117 Patienten.

Alter und Geschlecht

Von den 117 Patienten waren 80 (68,4%) Frauen und 37 (31,6%) Männer. Das Geschlechtsverhältnis der Stichprobe betrug etwa 2:1.

Das durchschnittliche Lebensalter betrug 41,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,5. Der Median lag bei 41,5 Jahren. Der jüngste Patient war 21 Jahre und der älteste 66 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 41,2 Jahren, das der Männer bei 41,8 Jahren. Im T-Test ließ sich kein signifikanter Altersunterschied nach dem Geschlecht nachweisen.

Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer wurde als Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum 1.1.2010 definiert. Vom Gesamtkollektiv (n=117) der Stichprobe konnten Daten für 115 Personen erhoben werden. Die mittlere Zeit seit der Diagnosestellung beträgt 8,9 Jahre, bei einem Median von 7,0 Jahren. 19% der Patienten befanden sich im ersten Jahr nach Diagnosestellung, der Maximalwert lag bei 32 Jahren. Für Männer lag die mittlere Erkrankungsdauer bei 8,4, für Frauen bei 9,1 Jahren. Im T-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Krankheitsverlauf

Insgesamt war der Verlauf in zwei Fällen nicht ausreichend dokumentiert. Von n=115 Fällen lag bei 21 (17,9%) Patienten ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) und bei 60 (51,3%) Patienten ein schubförmigen Verlauf (RRMS) vor. Ein sekundär chronisch-progredienter Verlauf (SPMS) wurde in 23 (19,7%) Fällen, ein primär chronisch-progredienter Verlauf in 11 (9,4%) Fällen beschrieben. Tabelle 1 zeigt die Verlaufsform nach dem Geschlecht. Im Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein Unterschied besteht liegt bei $p=0,86$.

Tabelle 1: Krankheitsverlauf nach dem Geschlecht

Verlaufsform	Geschlecht				Gesamt	
	Weiblich		Männlich		N	%
	N	%	N	%		
CIS	15	19,2	6	16,2	21	17,9
RRMS	41	52,6	19	51,4	60	51,3
SPMS	14	17,9	9	24,3	23	19,7
PPMS	8	10,3	3	8,1	11	9,4
Gesamt	78		37		115	

Anmerkung: n=115; kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen im Chi-Quadrat-Test $p=0,858$

Immuntherapie

Es wurden im Rahmen der Datensammlung 57 Fälle (48,7%) ermittelt, in denen eine Immuntherapie durchgeführt, 54 Fälle (56,2%) in denen keine Immuntherapie durchgeführt wurde. Frauen wurden häufiger immuntherapiert als Männer, ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich nicht (Tabelle 3). In sechs Fällen (5,1%) war die Therapie nicht ausreichend dokumentiert (n=111).

Schweregrad

Die Einschätzung des Schweregrades erfolgt mit Hilfe des EDSS Gesamtwerts. In der Stichprobe wurden Patienten mit EDSS Werten zwischen 0,0 und 8,0 ermittelt (Abbildung 2). Der Mittelwert lag bei 3,4 (Standardabweichung von 1,9), der Median bei 3,0 (Tabelle 3). Insgesamt wurde der EDSS für 110 Fälle erhoben. In Abbildung 2 ist die für MS-Populationen typische zweigipflige Verteilung mit Höchstwerten des EDSS-Werten um 2 und 6,5 zu beobachten.

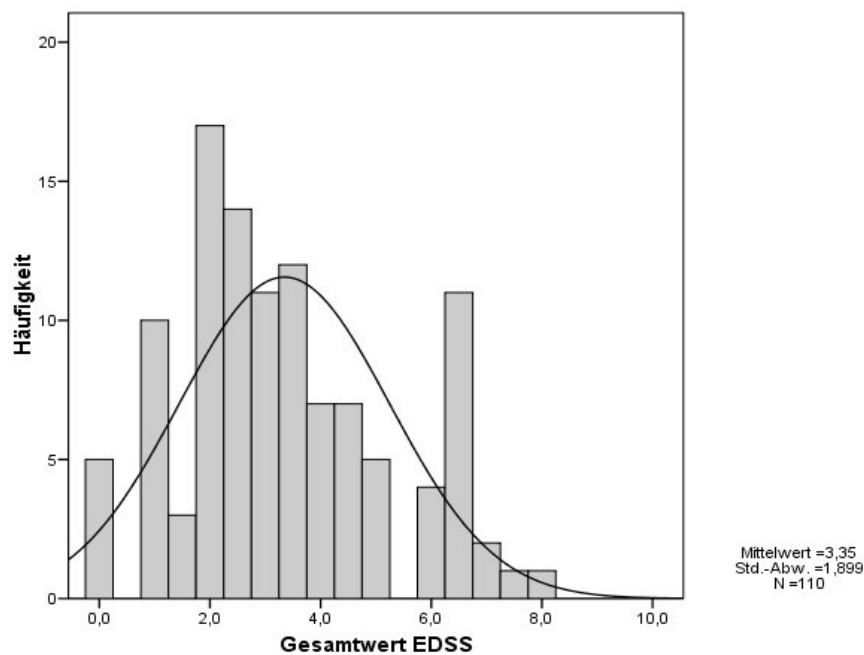


Abbildung 2: Schweregrad nach EDSS-Gesamtwert

Hauptbeschwerden

Im Rahmen des HALEMS-Fragebogen wurden aus 13 Items bis zu drei Hauptbeschwerden pro Patient bestimmt. Einbezogen wurden minimal eine, maximal drei Beschwerden. 15 Patienten (12,8%) machten keine Angaben zu Ihren Beschwerden (n=102). Insgesamt gaben 56,9% der Patienten Beeinträchtigungen beim Gehen an. Als Hauptbeschwerden wurden außerdem Müdigkeit (45,1%) und Beeinträchtigung der Blasenkontrolle 32,4% genannt (weitere Angaben siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Hauptbeschwerden der Stichprobe nach HALEMS

Hauptbeschwerden	Antworten		Prozent der Fälle
	N	Prozent	
Gehen	58	20,9	56,9
Müdigkeit	46	16,6	45,1
Blasenkontrolle	33	11,9	32,4
Kribbeln und Taubheitsgefühle	30	10,8	29,4
Sehstörungen	26	9,4	25,5
Denken und Merkfähigkeit	22	7,9	21,6
Funktion von Armen und Beinen	20	7,2	19,6
Schmerzen	17	6,1	16,7
Schlechte Stimmung	14	5,1	13,7
Darmkontrolle	6	2,2	5,9
Sexualität	3	1,1	2,9
Sprechen	1	0,4	1,0
Schlucken	1	0,4	1,0
Gesamt	277	100	271,6

Anmerkung: Angabe von einer bis zu drei Hauptbeschwerden im HALEMS. n=102 „Prozent der Fälle“ entspricht der Häufigkeit der Beschwerden in Prozent in der gesamten Stichprobe.

Bildungsgrad

Für 76 Fälle lagen Angaben zum Bildungsstand vor (65%). 26 (34,2%) der Patienten sind Akademiker, 50 (65,8%) haben keinen akademischen Abschluss (Tabelle 3). Für 41 Fälle konnten keine Angaben erhoben werden.

Kognitive Beeinträchtigung

Die kognitive Beeinträchtigung wurde durch den SDMT operationalisiert. Insgesamt wurde der SDMT für n=101 Patienten ermittelt. In 16 Fällen lag die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mehr als 2,5 Standardabweichungen unter der entsprechenden Vergleichsgruppe und gibt einen Anhalt für kognitive Dysfunktion. Der

Mittelwert lag bei -0,66 (SD 0,14) Standardabweichung, der Median bei -0,5 Standardabweichung. Der höchste Wert erreichte 2,5, der niedrigste -3 Standardabweichung. Es konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt werden.

Tabelle 3: Übersicht zur Stichprobe

	Weiblich	Männlich	Gesamt
Anzahl n	78	37	117
Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren(Bereich) n=115	9,1 (1-32)	8,4 (1-30)	8,9 (1-32)
Durchschnittsalter in Jahren(Bereich) n=117	41,2 (21-66)	41,8 (27-64)	41,4 (21-66)
Anteil Patienten mit Immuntherapie in Prozent n=111	50%	45,7%	48,7%
Anteil Akademiker in Prozent n=76	32%	38,5%	34,2%
Schweregrad nach EDSS(Bereich) n=110	3,3 (0-7,5)	3,5 (0-8)	3,4 (0-8)
Kognitive Beeinträchtigung in SDMT Standardabweichung (Bereich) n=100	-0,54 (-3-2,5)	-0,9 (-3,0-1,5)	-0,66 (-3-2,5)

3.2 Statistische Analyse der Fragebögen

Insgesamt gab es 2,7% fehlende Angaben in den Fragebögen. Für den MSIS-29 ließen sich in n=115 Fällen, für den HALEMS in n=111 Fällen alle Subskalen und der Gesamtwert berechnen.

3.2.1 MSIS-29

Für die Berechnung der Subskala „physische Beeinträchtigung“ konnten Daten von allen 117 Patienten berücksichtigt werden. Durchschnittlich wurden pro Patient 1% der Fragen nicht beantwortet. Der Mittelwert für die physische Subskala betrug 2,13 (Standardabweichung/deviation- SD 0,98). Der Minimalwert betrug 1 und der Maximalwert 4,65, bei einem Median von 1,8. Insgesamt wurden 46,9% der Fragen mit 1 beantwortet, was

bei einer maximal tolerierbaren Ballung von Antworten an einem Ende der Skala von 20% für einen Bodeneffekt spricht. Deckeneffekte liegen bei 7,4% beantworteter Fragen mit dem Wert 5 nicht vor.

Insgesamt konnten 115 Fragebögen für die psychische Subskala ausgewertet werden. Zwei Patienten mussten ausgeschlossen werden, da mehr als 20% der Daten fehlten. Im Durchschnitt wurden 1,7% der Fragen nicht beantwortet. Der Mittelwert dieser Skala betrug 2,27 (SD 0,94). Der Median lag bei einem Wert von 2,11. Der niedrigste Score betrug 1, der höchste 4,89. Insgesamt wurden 35,4% der Fragen mit 1 (Bodeneffekt) und 8,5% mit 5 beantwortet.

Der MSIS-29-Gesamtwert wurde ebenfalls für 115 Patienten berechnet. Zwei Patienten wurden wegen fehlenden Daten ausgeschlossen. Durchschnittlich 1,2% der Fragen blieben pro Patient unbeantwortet. Der Mittelwert lag bei 2,2 (SD 0,89) und der Median bei 2,02. Der höchste Wert eines Patienten betrug 4,77, der niedrigste 1 (Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht zum MSIS-29: Mittelwerte, interne Konsistenz, Boden- und Deckeneffekte und Re-Test-Reliabilität des MSIS- 29 Gesamtwert und seiner Subskalen

	Anzahl der Items	Mittelwert (Standardabweichung)	Cronbachs alpha	Boden- und Deckeneffekte	Test-Re- Test- Reliabilität
Physische Beeinträchtigung	20	2,13 (0,98)	0,962	46,9/7,4	0,88*
Psychische Beeinträchtigung	9	2,29 (0,94)	0,9	35,4/8,5	0,9*
MSIS-29- Gesamtwert	29	2,2 (0,89)	0,963	0,0/0,0	0,87*

Anmerkung: Mittelwert n=117 physische Beeinträchtigung, n=115 psychische Beeinträchtigung und MSIS-29-Gesamtwert; Cronbachs alpha n=114; Test-Re-Test-Reliabilität n=15; * hochsignifikant Korrelation mit $p \leq 0,01$

3.2.2 HALEMS

Neben den Subskalen (Tabelle 5) wurde der Gesamtwert des HALEMS anhand von 111 Patientenfragebögen berechnet. Fünf Fälle wurden wegen einer zu hohen Anzahl fehlender Antworten ausgeschlossen. Im Durchschnitt blieben 4,3% der Fragen unbeantwortet. Der Mittelwert des HALEMS betrug 2,18 (SD 0,78) und der Median 2,02. Der höchste Wert lag bei 4,35, der niedrigste bei 1,03. Für zwei Subskalen des HALEMS lagen Bodeneffekte vor. 22% der beantworteten Fragen der Subskala „Denken“ und 37% der Subskala „untere Extremitäten“ befanden sich am unteren Ende der Likert-Skala.

Tabelle 5: Übersicht zum HALEMS: Mittelwerte, interne Konsistenz, Boden- und Deckeneffekte und Re-Test-Reliabilität des HALEMS-Gesamtwertes und seiner Subskalen

	Anzahl der Items	Mittelwert (Standardabweichung)	Cronbachs alpha	Bodeneffekte und Deckeneffekte	Test-Re- Test- Reliabilität
Müdigkeit	4	2,38 (1,11)	0.90	14.5 / 2.6	0.87*
Denken	4	2,25 (1,11)	0.93	22.2 / 0.9	0.84*
Untere Extremitäten	4	1,61 (0,84)	0.88	37.6 / 0.0	0.97*
Obere Extremitäten	5	2,48 (1,27)	0.91	19.7 / 3.4	0.93*
Kommunikation	6	1,99 (0,84)	0.74	15.4 / 0.0	0.76*
Stimmung	5	2,47 (0,95)	0.94	4.3 / 0.0	0.87*
HALEMS- Gesamtwert	28	2,18 (0,78)	0.94	0.00 / 0.00	0.88*

Anmerkung: Mittelwert n=111; Cronbachs alpha n=117; Test-Re-Test-Reliabilität n=15; * hochsignifikante Korrelation mit $p \leq 0,01$

3.3 Reliabilitätsprüfung

3.3.1 Re-Test-Reliabilität

Von den ausgewählten 23 Patienten für die Re-Test-Reliabilität sendeten 17 ihren Fragebogen zurück an die Ambulanz. Zwei Teilnehmer mussten wegen unvollständigen Daten ausgeschlossen werden. Insgesamt stand eine 15-köpfige Patientengruppe mit einem Befragungsintervall von mindestens einer Woche zur Auswertung zur Verfügung.

Der mittels pearson-product-moment errechnete Test-Re-Test-Koeffizient betrug für den MSIS-29 $r=0,87$ und belegt die zeitliche Stabilität des Fragebogens. Auf der Item-Ebene zeigte Frage 2 eine ungenügende Korrelation von $r=0,14$. Die Fragen 3 und 13 zeigten eine mäßige Korrelation von $r \geq 0,47$. Die Subskalen zeigten ähnlich hohe Re-Test-Korrelationen wie der Gesamtwert (psychisch $r=0,9$ und physisch $r=0,88$) (Tabelle 4).

Die Re-Test-Reliabilität des HALEMS lag mit 0,88 ähnlich hoch wie die des MSIS-29. Die Subskalen zeigten mit Ausnahme der Subskala „Kommunikation“ ($r=0,76$) ebenfalls hohe Korrelationen zwischen Test und Re-Test (Tabelle 5).

3.3.2 Interne Konsistenz

Die interne Konsistenz wurde mittels Cronbachs alpha operationalisiert. Cronbachs alpha für den MSIS-29 betrug $\leq 0,963$ und belegt die hohe Homogenität des Fragebogens. Für die Subskalen ergaben sich ebenfalls Werte im oberen zu erwartenden Bereich. Die Subskala „physische Beeinträchtigung“ lag mit 0,962 höher als die psychische mit 0,9. Von den 117 vorliegenden Fällen wurden 3 auf Basis der listenweisen Löschung ausgeschlossen ($n=114$).

Cronbachs alpha für den HALEMS belegte insgesamt die hohe Konsistenz des Fragebogens (Cronbachs alpha 0,94). Auf Ebene der Subskalen lag der Wert für die Skala „Kommunikation“ mit 0,74 deutlich unter den restlichen Ergebnissen (Tabelle 5).

3.4 Validitätsprüfung

Die externe Validitätsprüfung mittels konvergenter und diskriminanter Konstruktvalidität und die interne Validierung durch Methodenvarianz und Faktorenanalyse bestätigen die Gültigkeit der deutschen Version des MSIS-29. Konvergente und diskriminante Konstruktvalidität wurden durch Richtung, Ausschlag und Muster der Korrelation mit anderen untersucherbasierten Scoring-Systemen belegt. Eine Übersicht bietet die Multitrait-Multimethod-Matrix (Tabelle 11). In der explorativen Faktorenanalyse ließen sich zwei Faktoren eruieren, die das inhaltliche Konstrukt belegen und einen Großteil der Varianz aufklären.

3.4.1 Faktorenanalyse

Die strukturelle Validität konnte mit der Hauptkomponenten-Faktorenanalyse belegt werden. Die Analyse basiert auf n=114 Fällen, listenweiser Paarausschluss reduzierte die Daten um drei der ursprünglich n=117 Fälle.

Die erste Analyse ergab nach dem Kaiser-Eigenwertkriterium mit Extraktion von Werten >1 vier Faktoren (Abbildung 3). Faktor 1 und 2, die 50,2% und 8% der Gesamtvarianz erklärten, luden auf die ersten 20 Fragen. Faktor 3 und 4 luden mit 4,6% und 4,3% auf die letzten 9 Fragen. Insgesamt ergab sich eine hohe Auswertung der Gesamtvarianz von 67,2%, zu Lasten der inhaltlichen Schlüssigkeit der Faktoren. Es ließen sich den einzelnen Faktoren keine eindeutigen Dimensionen zuordnen, auch wenn jeweils zwei Faktoren die physische (Faktor 1 und 2) und psychische (Faktor 3 und 4) Subskala abbildeten und das erwartete Konstrukt bestätigten. Diese Vier-Faktoren-Lösung (Tabelle 6) wurde daraufhin verworfen und die Analyse mittels der Regressionsmethode im Screeplot fortgesetzt.

Tabelle 6: MSIS-29 Faktorenanalyse Vier-Faktoren-Lösung – Faktorladung und Kommunalitäten

		Faktoren				
Skala: physische Beeinträchtigung		I	II	III	IV	h ²
1	Eingeschränkt, körperlich anstrengende Dinge zu tun	0,463	0,586	0,362	0,054	0,692
2	Eingeschränkt, Dinge fest anzufassen	0,127	0,659	0,379	0,247	0,655
3	Eingeschränkt, Dinge zu tragen	0,344	0,726	0,256	0,130	0,727
4	Probleme mit dem Gleichgewicht	0,442	0,550	0,226	0,159	0,574
5	Schwierigkeiten, sich in der Wohnung zu bewegen	0,689	0,466	-0,03	0,244	0,752
6	Ungeschickt sein	0,414	0,627	0,321	0,139	0,686
7	Steif sein	0,324	0,700	0,026	0,222	0,645
8	Schwere Arme/Beine	0,459	0,590	0,162	0,105	0,596
9	Zittern Arme/Beine	0,332	0,640	-0,01	0,326	0,626
10	Krämpfe der Extremitäten	0,530	0,177	0,069	0,266	0,388
11	Körper tut nicht, was er tun soll	0,696	0,464	0,122	0,201	0,754
12	Abhängigkeit von der Hilfe anderer	0,722	0,441	0,212	0,086	0,768
13	Beeinträchtigung im sozialen und Freizeitleben zu Hause	0,660	0,347	0,319	0,167	0,685
14	Gezwungen sein, zu Hause zu bleiben	0,804	0,200	0,286	0,108	0,780
15	Probleme mit den Händen bei Alltagstätigkeiten	0,233	0,717	0,201	0,110	0,621
16	Gezwungen sein, Zeit für Arbeit und Alltagsaktivitäten einzuschränken	0,700	0,417	0,300	0,161	0,780
17	Probleme sich fortzubewegen(Auto, Bus, Taxi, Zug)	0,736	0,244	0,026	0,277	0,679
18	Mehr Zeit für Dinge zu benötigen	0,591	0,560	0,340	0,182	0,812
19	Schwierigkeiten, Dinge spontan zu machen	0,588	0,281	0,531	0,048	0,708
20	Schnell zur Toilette zu müssen	0,455	0,239	0,333	0,246	0,436
Skala: physische Beeinträchtigung						
21	Sich allgemein unwohl zu fühlen	0,471	0,144	0,642	0,168	0,683
22	Schlafprobleme	0,084	0,160	0,644	0,191	0,484
23	Geistig/mental müde zu fühlen	0,298	0,076	0,752	0,253	0,724
24	Sorgen bezüglich der MS	0,213	0,285	0,258	0,714	0,703
25	Sich angespannt und ängstlich zu fühlen	0,143	0,312	0,269	0,720	0,709
26	Sich gestört, ungeduldig und aufbrausend zu fühlen	-0,09	0,287	0,553	0,383	0,542
27	Konzentrationsprobleme	0,174	0,253	0,746	0,255	0,716
28	Keine Zuversicht zu haben	0,299	0,156	0,216	0,739	0,707
29	Sich traurig/depressiv zu fühlen	0,286	0,014	0,424	0,758	0,837

Anmerkung: h²=Kommunalität; Extraktionsmethode: Regressionsanalyse; Rotationsmethode: Varimax mit

Kaiser Normalisierung, fett markierte Werte entsprechen dem Faktor mit der höchsten Ladung auf das jeweilige Item.

Im Screeplot (Abbildung 3) zeigte sich nach der zweiten Variablen ein Knick im Verlauf der Kurve. Daraufhin wurde die Faktorensuche abgebrochen und zwei Faktoren extrahiert.

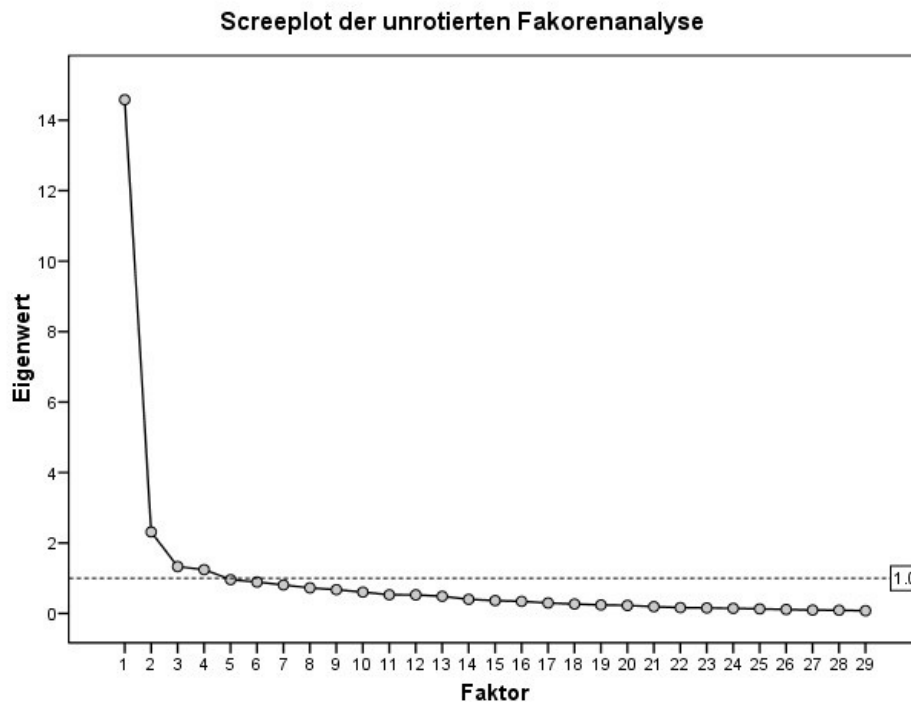


Abbildung 3: MSIS-29 Faktorenanalyse – Screeplot mit Eigenwertlinie

Anmerkung: Die gestrichelte Linie stellt den Eigenwert=1 dar, oberhalb der Linie befinden sich vier Faktoren (Kaiser Eigenwertkriterium), sie bilden die Grundlage für die Untersuchung der Vier-Faktorenlösung. Nach dem zweiten Faktor kommt es zur Regression, einem deutlichen Knick im Kurvenverlauf. Daraufhin wurde die Zwei-Faktorenlösung berechnet.

Die Zwei-Faktorenlösung erklärte 58,2% der Varianz und ließ sich mit dem inhaltlichen Konstrukt vereinbaren. Faktor 1 lud am höchsten auf die ersten 20 Fragen und erklärte 50,2% der Gesamtvarianz. Diese Dimension entsprach der Subskala physische Beeinträchtigung. Faktor 2 lud am höchsten auf Frage 21 bis 29 und trug zu 8% der Varianzaufklärung bei. Die Subskala „psychische Beeinträchtigung“ wurde durch diese Dimension beschrieben (Tabelle 7).

Tabelle 7: MSIS-29 Faktorenanalyse Zwei-Faktoren-Lösung – Faktorladung und Kommunalitäten

		Faktoren		
Skala: physische Beeinträchtigung		I	II	h ²
1	Eingeschränkt, körperlich anstrengende Dinge zu tun	0,731	0,328	0,641
2	Eingeschränkt, Dinge fest anzufassen	0,525	0,465	0,492
3	Eingeschränkt, Dinge zu tragen	0,734	0,299	0,629
4	Probleme mit dem Gleichgewicht	0,690	0,291	0,561
5	Schwierigkeiten, sich in der Wohnung zu bewegen	0,820	0,151	0,695
6	Ungeschickt sein	0,720	0,352	0,642
7	Steif sein	0,704	0,352	0,529
8	Schwere Arme/Beine	0,732	0,208	0,579
9	Zittern Arme/Beine	0,668	0,226	0,497
10	Krämpfe der Extremitäten	0,508	0,232	0,312
11	Körper tut nicht, was er tun soll	0,822	0,238	0,733
12	Abhängigkeit von der Hilfe anderer	0,828	0,232	0,739
13	Beeinträchtigung im sozialen und Freizeitleben zu Hause	0,716	0,363	0,645
14	Gezwungen sein, zu Hause zu bleiben	0,727	0,297	0,617
15	Probleme mit den Händen bei Alltagstätigkeiten	0,647	0,244	0,478
16	Gezwungen sein, Zeit für Arbeit und Alltagsaktivitäten einzuschränken	0,794	0,346	0,750
17	Probleme sich fortzubewegen(Auto, Bus, Taxi, Zug)	0,706	0,209	0,543
18	Mehr Zeit für Dinge zu benötigen	0,807	0,394	0,806
19	Schwierigkeiten, Dinge spontan zu machen	0,618	0,445	0,581
20	Schnell zur Toilette zu müssen	0,490	0,421	0,418
Skala: physische Beeinträchtigung				
21	Sich allgemein unwohl zu fühlen	0,436	0,604	0,555
22	Schlafprobleme	0,158	0,618	0,407
23	Geistig/mental müde zu fühlen	0,259	0,740	0,615
24	Sorgen bezüglich der MS	0,334	0,667	0,556
25	Sich angespannt und ängstlich zu fühlen	0,299	0,680	0,552
26	Sich gestört, ungeduldig und aufbrausend zu fühlen	0,111	0,675	0,468
27	Konzentrationsprobleme	0,286	0,740	0,630
28	Keine Zuversicht zu haben	0,312	0,649	0,518
29	Sich traurig/depressiv zu fühlen	0,205	0,816	0,707

Anmerkung: h²=Kommunalität; Extraktionsmethode: Regressionsanalyse; Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser Normalisierung, fett markierte Werte entsprechen dem Faktor mit der höchsten Ladung auf das jeweilige Item.

3.4.2 Einordnung ins nomologische Netzwerk

Konvergente Konstruktvalidität

Die konvergente Konstruktvalidität wurde durch Korrelation gleicher Merkmale des MSIS-29 mit denen des HALEMS und der klinischen Outcome-Instrumente belegt (Monotrait-Heteromethod-Korrelation).

Die Korrelation der Gesamtwerte des MSIS-29 und HALEMS betrug 0,88 und ist auf dem 1% Niveau hochsignifikant (Tabelle 8, Abbildung 4).

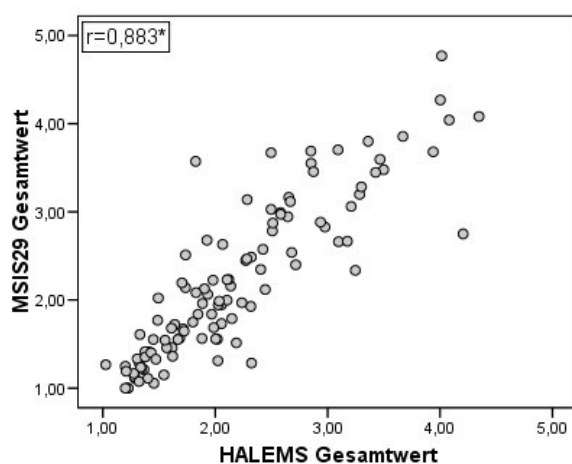


Abbildung 4: Korrelation zwischen MSIS-29 und HALEMS Gesamtwert.

Die entsprechenden Dimensionen der Fragebögen korrelierten hochsignifikant ($p < 0,01$) miteinander (Tabelle 8). Dies zeigte sich für die Korrelation der Subskala „körperliche Beeinträchtigungen“ des MSIS-29 mit den Subskalen des HALEMS „Beeinträchtigung der unteren Extremitäten“ ($r=0,82$), „Beeinträchtigung der oberen Extremitäten“ ($r=0,73$), sowie für die MSIS-29 Subskalen „psychische Beeinträchtigung“ mit den Subskalen „Müdigkeit“ ($r=0,71$), „Denken“ ($r=0,71$), „Kommunikation“ ($r=0,58$) und „Stimmung“ ($r=0,72$) des HALEMS (Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelation von MSIS-29 und HALEMS (Gesamtwerte und Mittelwerte der Subskalen)

	HALEMS Gesamtwert	HALEMS untere Extremität	HALEMS obere Extremität	HALEMS Müdigkeit	HALEMS Denken	HALEMS Kommuni- kation	HALEMS Stimmung
MSIS-29- Gesamtwert	0,88* n=110	0,74* n=113	0,73* n=112	0,70* n=113	0,73* n=113	0,51* n=111	0,67* n=111
MSIS-29 physische Beeinträchtigung	0,81* n=111	0,82* n=115	0,73* n=114	0,61* n=115	0,64* n=115	0,36* n=112	0,52* n=112
MSIS-29 psychische Beeinträchtigung	0,83* n=110	0,54* n=113	0,62* n=112	0,71* n=113	0,71* n=113	0,58* n=111	0,72* n=111

Anmerkungen: *=Korrelation auf dem Niveau von $p < 0,01$ hochsignifikant; n= Anzahl der korrelierten Fälle

Tabelle 9: Korrelation von MSIS-29 (Gesamtwert und Mittelwerte der Subskalen) mit untersucherbasierten Instrumenten (EDSS Gesamtwert, Standardabweichungen im SDMT, 9-HPT, T 25FW)

	EDSS Gesamtwert	SDMT Standardabweichungen	9-HPT		T 25FW
			Rechts	Links	
MSIS-29-Gesamtwert	0,519* n=108	-0,276* n=99	0,322* n=99	0,86* n=97	0,308* n=95
MSIS-29 physische Beeinträchtigung	0,658* n=110	-0,307* n=101	0,480* n=101	0,574* n=99	0,437* n=97
MSIS-29 psychische Beeinträchtigung	0,285* n=108	-0,194 n=99	0,104 n=99	0,314* n=97	0,131 n=95

Anmerkung: *=Korrelation auf dem Niveau von $p < 0,01$ hochsignifikant; n= Anzahl der korrelierten Fälle

Der MSIS-29-Gesamtwert korrelierte signifikant mit standardisierten und objektiven Tests, wie dem EDSS ($r=0,52$) (Abbildung 5c), T 25FW ($r=0,31$), 9 HPT recht ($r=0,32$), 9HPT links ($r=0,49$) und dem SDMT ($r=-0,28$) (Tabelle 9). Die physische Subskala korrelierte auf $p<0,01$ Niveau mit dem EDSS ($r=0,66$) (Abbildung 5a), dem T 25FW ($r=0,44$), dem 9 HPT rechts ($r=0,48$) und links ($r=0,57$). Die psychische Subskala korrelierte nicht signifikant mit dem SDMT ($r=-0,19$). Ein signifikante Interaktion wurde mit dem Wert des funktionellen Systems „Kognition“ ($r=0,40$) im EDSS gefunden.

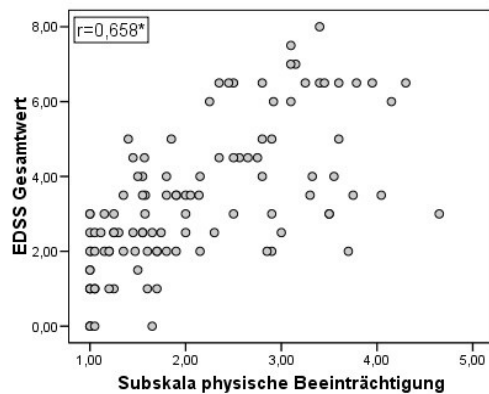


Abb. 3a

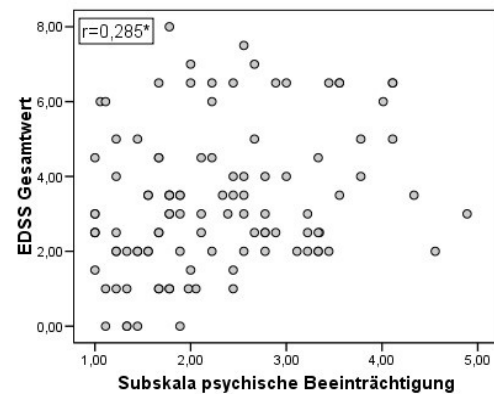


Abb. 3b

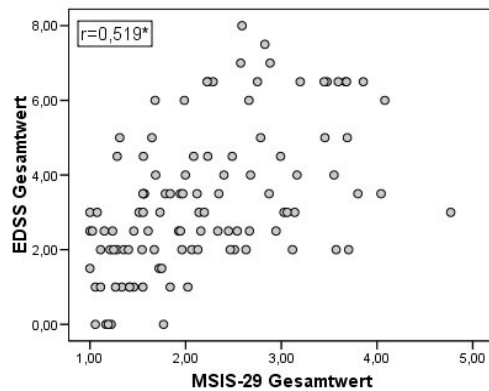


Abb. 3c

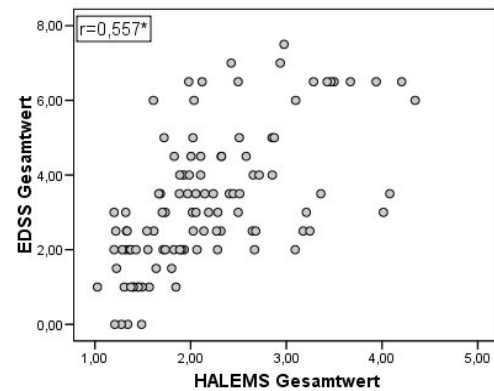


Abb. 3d

Abbildung 5a-d: Korrelation zwischen EDSS Gesamtwert und Skalen der Fragebögen

Abb. 4a: EDSS Gesamtwert und Subskala physische Beeinträchtigung $n=110$; Abb. 4b: EDSS Gesamtwert und Subskala psychische Beeinträchtigung $n=108$; Abb. 4c: EDSS-Gesamtwert und MSIS-29-Gesamtwert $n=108$; Abb. 4d: EDSS-Gesamtwert und HALEMS-Gesamtwert $n=105$

Diskriminante Konstruktvalidität

Die diskriminante Konstruktvalidität wurde durch niedrige oder nicht signifikante Korrelation von unterschiedlichen Merkmalen in den verschiedenen verwendeten Methoden nachgewiesen (Heterotrait-Heteromethod-Korrelation).

So zeigte sich, dass die „physische Beeinträchtigung“ im MSIS-29 niedriger mit den Subskalen „Müdigkeit und Denken“, „Kommunikation“ und „Stimmung“ des HALEMS korrelieren als die psychische Subskala des MSIS-29. Umgekehrt verhält es sich für die körperlichen Subskalen des HALEMS: Sie stehen weniger mit der psychischen Subskala des MSIS-29 in Verbindung als mit der physischen Subskala (Tabelle 8).

Bis auf zwei Ausnahmen konnte die Annahme auch in Bezug auf die objektiv, klinischen Erhebungen gezeigt werden. Die funktionellen Systeme des EDSS „Motorik“, „Hüpfen rechts“, „Hüpfen links“, „Zerebellum“, „Hirnstamm“, „Sensorium“, „Blase“ und „Sehen“ (Tabelle 10), sowie der T 25FW und 9 HPT rechts (Tabelle 9) korrelieren nicht signifikant mit der psychischen Subskala des MSIS-29. Die psychische Subskala korreliert niedrig mit dem FS „Kognition“. Die höhere Korrelation der Subskala „physische Beeinträchtigung“ ($r=-0,31$) mit dem SDMT als die Korrelation der Subskala „psychische Beeinträchtigung“ ($r=0,194$) mit dem SDMT wurde so nicht erwartet (Tabelle 9).

Die Subskalen des MSIS-29 zeigten keinen signifikanten Unterschied im T-Test nach dem Geschlecht, Alter und Zeit seit Diagnosestellung und sind durch diese Variablen nicht beeinträchtigt.

Tabelle 10: Diskriminante Validität anhand der Korrelation zwischen EDSS Funktionelle Systeme und MSIS-29 Subskalen.

EDSS	Physische Beeinträchtigung	Psychische Beeinträchtigung	MSIS-29-Gesamtwert
Motorik	0,47*	0,11	0,33*
Hüpfen rechts	0,46*	0,13	0,34*
Hüpfen links	0,57*	0,2	0,43*
Zerebellum	0,35*	0,06	0,23**
Hirnstamm	0,32*	0,22	0,29*
Sensorium	0,22**	-0,06	0,09
Blase/Mastdarm	0,28**	0,19	0,26**
Sehen	0,24**	0,23	0,26**
Kognition	0,26**	0,4*	0,37*

Anmerkungen: *=Korrelation auf dem Niveau von $p < 0,01$ hochsignifikant; **=Korrelation auf dem Niveau von $< 0,05$ signifikant; n (Anzahl der Fälle) = 73 bis 82; fett markierte Werte zeigen niedrige Korrelationen zwischen unterschiedlichen Merkmalen in verschiedenen Methoden und belegen die diskriminante Validität des MSIS-29 (Heterotrait-Heteromethod).

Methodenvarianz

Die physischen und psychischen Subskalen bilden verschiedene Merkmale innerhalb der gleichen Methode ab (Heterotrait-Monomethod-Korrelation) und zeigten mit $r=0,7$ eine Korrelation im oberen zu erwartenden Bereich.

3.4.3 Multitrait-Multimethod-Analyse

Tabelle 11 veranschaulicht die Multitrait-Multimethod-Analyse und ist eine zusammenfassende Übersicht zur Validität. Die Matrix zeigt die Korrelationen zwischen den einzelnen Methoden nach den Merkmalen physischer und psychischer Beeinträchtigungen. Die grau unterlegten Felder zeigen die Korrelation zwischen gleichen inhaltlichen Konzepten in unterschiedlichen Methoden (Monotrait-Heteromethod) und korrelieren insgesamt hoch

miteinander (konvergente Validität). Die weißen Felder belegen die diskriminante Validität, hier ist die Korrelation zwischen unterschiedlichen Merkmalen in unterschiedlichen Methoden angegeben (Heterotrait-Heteromethod), welche niedrig bis gar nicht miteinander korrelieren. Hellgrau unterlegte Felder zeigen Korrelationen zwischen unterschiedlichen Eigenschaften innerhalb derselben Messmethode an (Heterotrait-Monomethod). Diese sogenannte Methodenvarianz ist durch mäßige Korrelationen gekennzeichnet.

In der MMA ließen sich Methodeneffekte zwischen patientenbasierten und untersucherbasierten Instrumenten nachweisen. Die Hypothese, gleiche Konstrukte innerhalb unterschiedlicher Methoden (entspricht den *validity triangles*, konvergente Konstruktvalidität) korrelierten höher miteinander als unterschiedliche Konstrukte innerhalb einer Methode (Methodenvarianz), konnte nicht belegt werden. Die Methodenvarianz für den MSIS-29 (0,7) war höher als die konvergente Konstruktvalidität mit dem MSFC (Tabelle 9) und dem EDSS (Tabelle 10). Dies widersprach den Erwartungen. Für den HALEMS ließen sich Methodeneffekte teilweise belegen. Die Methodenvarianz für die einzelnen Subskalen lag zwischen 0,32 und 0,61. Die Korrelation zwischen den physischen Eigenschaften im HALEMS und im MSFC lag bei ähnlichen Werten wie die Methodenvarianz des Fragebogens (0,38 und 0,61). Die psychischen Skalen beider Tests (0,12-0,36) korrelierten insgesamt deutlich niedriger miteinander als die physischen Eigenschaften.

Tabelle 11: Multitrait-Multimethod-Matrix

Methoden		MSIS-29		HALEMS						MSFC			
	Merkmale	Physisch	Psychisch	Untere Extremität	Obere Extremität	Müdigkeit	Denken	Kommunikation	Stimmung	T 25FW	9-HPT rechts	9-HPT links	SDMT
MSIS-29	Physisch	1											
	Psychisch	0,7	1										
HALEMS	Untere Ex	0,82	0,54	1									
	Obere Ex	0,73	0,62	0,75	1								
	Müdigkeit	0,61	0,71	0,47	0,46	1							
	Denken	0,64	0,71	0,49	0,59	0,71	1						
	Komm.	0,36	0,58	0,32	0,47	0,41	0,39	1					
	Stimmung	0,52	0,72	0,44	0,61	0,53	0,58	0,57	1				
MSFC	T 25FW	0,44	0,13	0,61	0,38	0,14	0,13	0,07	0,11	1			
	9-HPT	0,48	0,10	0,52	0,52	0,37	0,14	0,07	0,02	0,42	1		
	9-HPT	0,57	0,31	0,60	0,55	0,23	0,35	0,11	0,26	0,57	0,58	1	
	SDMT	-0,3	-0,19	0,30	-0,43	0,12	0,36	-0,18	-0,19	-0,07	-0,36	-0,35	1

Anmerkung: Auf die Darstellung des EDSS wurde übersichtshalber verzichtet, siehe dazu (Tabelle 10). Die in den *monomethod blocks* (fett schwarzer Rahmen) hellgrau unterlegten Felder bilden *heterotrait-monomethod-triangles* (Methodenvarianz). Die in den *heteromethod blocks* (fett gestrichelter Rahmen) dunkelgrau unterlegten Felder bilden die *validity triangles* (konvergente Konstruktvalidität) und die weiß unterlegten Felder bilden die *heterotrait-heteromethod triangles* (diskriminante Konstruktvalidität).

3.4.4 Gruppenunterscheidung

Die Ergebnisse des MSIS-29 waren geeignet, zwischen Schweregraden der Erkrankung nach EDSS, und bedingt geeignet, zwischen Schweregraden kognitiver Beeinträchtigung nach SDMT zu diskriminieren. Die Unterscheidung von Patienten nach dem Bildungsgrad als Negativ-Kontrolle konnte der MSIS-29 anders als erwartet durchführen.

3.4.4.1 Nach EDSS

Die Testpersonen (insgesamt n=110 Patienten) verteilten sich wie folgt auf die drei Gruppen: Gruppe 1 „geringe körperliche Beeinträchtigung“ mit EDSS 0 bis einschließlich 3 und n=60 Patienten, Gruppe 2 „mittlere körperliche Beeinträchtigung“ mit EDSS 3,5 bis einschließlich 6 und n=35 Patienten und Gruppe 3 „schwere körperliche Beeinträchtigung“ mit EDSS größer 6 und n=15 Patienten.

In der Varianzanalyse zeigten sich für die drei Gruppen hochsignifikante Unterschiede (Tabelle 12). Dies gilt für die Werte des MSIS-29-Gesamtwerts und der Subskala „psychische Beeinträchtigung“, sowie für die Werte der Subskala „psychische Beeinträchtigung“ zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3. Die jeweiligen Ergebnissen im Mittelwertvergleich betrugen $p < 0,01$. Kein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den Werten der psychischen Beeinträchtigungen innerhalb der anderen Gruppenkonstellationen finden. Die Einzelvergleiche der Mittelwerte zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, sowie Gruppe 2 und Gruppe 3 überstiegen die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Insgesamt sind der Gesamtwert und die physische Subskala des MSIS-29 ein valides Instrument zur Unterscheidung von Patientengruppen mit unterschiedlichem Schweregrad. Die psychische Subskala unterscheidet hinsichtlich schwerer und leichter Erkrankungsgrade, bietet aber unzureichende Differenzierung zur mittleren Patientengruppe (Tabelle 12).

Tabelle 12: MSIS-29 in Abhängigkeit vom Schweregrad der MS nach EDSS n=110

	Schweregrad der MS (EDSS-Score)			Signifikanz		
	Leicht (1) n=60	Mittel (2) n=34	Schwer (3) n=15	1-2	1-3	2-3
MSIS29 Skalen	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)			
Physische Beeinträchtigungen	1,63 (0,80)	2,45 (0,80)	3,23 (0,56)	*	*	*
Psychische Beeinträchtigungen	2,09 (0,90)	2,36 (0,96)	2,8 (0,81)	n.s.	*	n.s.
MSIS-29-Gesamtwert	1,87 (0,79)	2,41 (0,81)	3,02 (0,57)	*	*	*

Anmerkung: SD=standard deviation(Standardabweichung); *=signifikanter Einzelvergleich im T-Test mit $p \leq 0,01$; n.s.= nicht signifikant.

3.4.4.2 Nach SDMT

Die Testpersonen (insgesamt n=98 Patienten) verteilten sich wie folgt auf die drei Gruppen: Gruppe 1 „keine Beeinträchtigung“ mit SDMT +3 bis 0 und n=45 Patienten, Gruppe 2 „leichte Beeinträchtigung“ mit SDMT -0,5 bis -2 und n=37 Patienten und Gruppe 3 „schwere Beeinträchtigung“ mit SDMT -2,5 bis -3 und n=16 Patienten.

Der Vergleich der Mittelwerte zeigte, dass sich nicht und leicht eingeschränkte Patienten (Gruppe 1 und 2) anhand des MSIS-29 und seiner Subskalen unterscheiden lassen. Die Differenzierung gegenüber der dritten Gruppe mit schweren Beeinträchtigungen war statistisch jedoch nicht signifikant. So waren die Mittelwerte der Gruppe 3 mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen gleichwertig beziehungsweise im Bereich der psychischen Subskala sogar unter dem Wert der Gruppe 2 (Patienten mit leichten Beeinträchtigungen zu unterscheiden; Tabelle 13). Insgesamt eigneten sich der MSIS-29-Gesamtwert und die körperliche Skala zur Unterscheidung zwischen kognitiv nicht eingeschränkten Patienten (Gruppe 1) und Patienten mit Verzögerungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Gruppe 2 und 3). Die Subskala zur psychischen Beeinträchtigung zeigte zwischen erster und zweiter Gruppe die Fähigkeit zur Differenzierung. Keine der Skalen konnte zwischen leichten und schweren Fällen unterscheiden (Tabelle 13).

Die Skala „Denken“ des HALEMS eignete sich dazu, zwischen den verschiedenen Stufen kognitiver Beeinträchtigung nach dem SDMT zu unterscheiden.

Tabelle 13: MSIS-29 in Abhängigkeit vom Schweregrad kognitiver Beeinträchtigung nach Standardabweichungen im SDMT

	Schweregrade kognitiver Beeinträchtigung (Standardabweichungen im SDMT)			Signifikanz		
MSIS29 Skalen	Keine (1) n=45 Mittelwert (SD)	Leichte (2) n=37 Mittelwert (SD)	Schwere (3) n=16 Mittelwert (SD)	1-2	1-3	2-3
Physische Beeinträchtigungen	1,8 (0,9)	2,4 (0,9)	2,6 (1,1)	*	*	n.s.
Psychische Beeinträchtigungen	2,1 (0,8)	2,5 (1,0)	2,4 (1,0)	**	n.s.	n.s.
MSIS29 Gesamtwert	2,0 (0,7)	2,4 (0,9)	2,5 (1,0)	*	**	n.s.
HALEMS „Denken“	1,9 (0,9)	2,5 (1,1)	3,1 (1,2)	*	*	*

Anmerkung: SD=standard deviation(Standardabweichung); *=hochsignifikanter Einzelvergleich im T-Test mit $p<0,01$; **=signifikanter Einzelvergleich im T-Test mit $p<0,05$; n.s.= nicht signifikant.

3.4.4.3 Nach dem Bildungsgrad und dem Geschlecht

Wie erwartet konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der MSIS-29-Skalen für Frauen und Männer festgestellt werden (Tabelle 14). Es lagen Daten für n=115 Patienten vor.

Tabelle 14: MSIS-29 in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Geschlecht		Signifikanz
MSIS29 Skalen	Männlich n=37 Mittelwert (SD)	Weiblich n=80 Mittelwert (SD)	
Physische Beeinträchtigungen	2,1 (1,0)	2,3 (1,0)	n.s.
Psychische Beeinträchtigungen	2,3 (0,9)	2,2 (1,0)	n.s.
MSIS-29-Gesamtwert	2,2 (0,9)	2,2 (0,9)	n.s.

Anmerkung: SD=standard deviation(Standardabweichung); *=hochsignifikanter Einzelvergleich im T-Test mit $p<0,01$; **=signifikanter Einzelvergleich im T-Test mit $p<0,05$; n.s.= nicht signifikant.

Ein Unterschied in den Ergebnissen der MSIS-29 Skalen konnte für den Bildungsgrad beobachtet werden (Tabelle 15). Patienten mit akademischem Abschluss beantworteten den Fragebogen hochsignifikant niedriger als Nicht-Akademiker. Dies widersprach der

Erwartung, dass Beeinträchtigungen unabhängig vom Bildungsgrad gemessen werden. Die Stichprobe umfasste n=76 Patienten.

Tabelle 15: MSIS-29 in Abhängigkeit vom Bildungsgrad

MSIS-29-Skalen	Akademiker		Signifikanz
	Ja n=26 Mittelwert (SD)	Nein n=50 Mittelwert (SD)	
Physische Beeinträchtigungen	1,7 (0,9)	2,3 (0,9)	*
Psychische Beeinträchtigungen	2,1 (0,6)	2,5 (1,0)	*
MSIS29 Gesamtwert	1,9 (0,7)	2,4 (0,9)	*

Anmerkung: SD=standard deviation(Standardabweichung); *=hochsignifikanter Einzelvergleich im T-Test mit $p<0,01$; **=signifikanter Einzelvergleich im T-Test mit $p<0,05$; n.s.= nicht signifikant.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Validierung der deutschen Version des Patientenfragebogens MSIS-29. Mithilfe der Multitraid-Multimethod-Analyse nach Fiske und Campbell ließ sich die Validität der deutschen Version des MSIS-29 belegen (Fiske and Campbell 1959). Die Auswertung der Daten belegte sowohl die interne, als auch die externe Validität des MSIS-29. Die externe Validierung erfolgte anhand von etablierten Outcome-Instrumenten für MS (modifizierter MSFC, EDSS, HALEMS), die jeweils ähnliche Eigenschaften messen wie der MSIS-29 (psychische und physische Beeinträchtigungen).

Die 117 Probanden der untersuchten Stichprobe stammen aus dem Patientenpool der Sprechstunde der MS-Ambulanz der neurologischen Klinik am UKE. Der Besuch in der Ambulanz erfolgt in der Regel zusätzlich zur Betreuung beim niedergelassenen Neurologen. Ein erhöhtes Interesse an der eigenen Erkrankung, das Bedürfnis nach einer Zweitmeinung oder komplexe Fragestellungen, die die Hilfestellung des Fachzentrums nötig machen, sind häufige Besuchsgründe. Insgesamt besitzen die Patienten der Stichprobe ein höheres Bildungsniveau (34% Akademiker) als die Gesamtbevölkerung (24% Akademiker) (Plünnecke and Anger 2009). Aufgrund dessen und aufgrund des Eigenengagements der Patienten, das für einen Besuch der MS-Ambulanz notwendig ist, besteht die Möglichkeit, dass die Stichprobe nicht repräsentativ für die Gesamtheit der MS-Erkrankten ist. Außerdem werden universitäre Fachzentren häufiger bei besonderen Fragestellungen konsultiert, zum Beispiel nach Erstdiagnose oder in besonders schwer verlaufenden Fällen, was die Repräsentativität der Ergebnisse noch zusätzlich beeinträchtigen könnte.

Die Geschlechtsverteilung entspricht mit einem Verhältnis von 2:1 zwischen Frauen und Männern in etwa den epidemiologischen Angaben in der Literatur (Confavreux and Vukusic 2006 b). Das Ersterkrankungsalter (Alter der Stichprobe minus durchschnittliche Erkrankungsdauer) liegt mit 32 Jahren etwas über dem Durchschnitt. Diese Abweichung ergibt sich aus dem Muster der vorgefundenen Verlaufsformen (mit 9,4% PPMS), so ist der Erkrankungsgipfel bei der progredienten Form im vierten und fünften Lebensjahrzehnt zu finden und verschiebt das Ersterkrankungsalter der Stichprobe auf Werte leicht über dem Durchschnitt. Die Verlaufsformen, mit 30% progredienten und 70% schubförmigen Verläufen, sind mit dem Alter und der Erkrankungsdauer der Stichprobe plausibel.

Der Altersbereich von 21 Jahren bis 66 Jahren und das Durchschnittsalter von 41 Jahren zeigen ebenso wie der EDSS (3,35), dass eher junge beziehungsweise gering bis mittelschwer betroffene Patienten untersucht wurden. Kognitive Dysfunktion, gemessen mit dem SDMT (16% der Patienten), lagen unter dem in der Literatur angegebenen Werten (40-60% der Patienten) (Benedict et al. 2008; Opara et al. 2010). Die Rekrutierung erfolgte konsekutiv, das heißt alle Patienten, die die Sprechstunde besucht haben, wurden aufgefordert den Fragebogen auszufüllen. Bei schwer eingeschränkten Personen, die nicht fähig waren den Fragebogen eigenständig auszufüllen, durften Angehörige behilflich sein. Wie viele Patienten die Teilnahme verweigerten oder aufgrund ihrer Symptomatik den Fragebogen nicht bearbeiten konnten, wurde nicht dokumentiert. Ein systematischer Fehler durch Ausschluss von schwer beeinträchtigten Patienten ist nicht auszuschließen.

Im Rahmen der Datenerhebung ist es nicht gelungen, für alle Patienten komplette Datensätze zu erheben. Die Untersuchungen erfolgten begleitend zum Sprechstundenalltag und wurden von verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Insgesamt konnten für 97 (83%) Patienten lückenlos alle klinischen Tests und Fragebögen erhoben werden. Der Anteil nicht-erhobener Items pro Fragebogen liegt bei 2,7%. Dieser niedrige Wert ist vergleichbar mit der englischen Erstvalidierung des MSIS-29 und spricht für eine gute Datenqualität (Hobart et al. 2001). Durch die Verwendung von etablierten und vertrauten Instrumenten, sowie einer festen Routine im Untersuchungsablauf der einzelnen Instrumente, gelang insgesamt eine hohe Standardisierung.

Zur externen Validierung des MSIS-29 wurden Instrumente ausgewählt, die etabliert sind, das heißt deren Validität und Reliabilität in verschiedenen Studien überprüft wurden. Sie sollten außerdem verschiedene Methoden der Outcome-Messung repräsentieren (objektive, klinische Untersuchungen, quantitative Tests zur neurologischen Funktion und Erhebung patientenbasierter Informationen, siehe Kapitel 1.3) und den Untersuchern in Handhabe und Interpretation bekannt sein.

Eines der verwendeten Instrumente ist der EDSS. Er dient seit vielen Jahren als Goldstandard zur Messung von Behinderungen. Die EDSS-Skalen sind im Gegensatz zu den Skalen des MSFC ordinal, das heißt jedem Zahlenwert ist per Definition eine Eigenschaft zugeordnet, die in einer Rangfolge zu den anderen Werten steht. Daraus ergibt sich ein nicht-kontinuierliches Skalenniveau. Dies hat zur Folge, dass Patienten auf einigen Stufen länger verweilen, als auf

anderen. Zusätzlich wiegen die Fortschritte zwischen den Ebenen unterschiedlich schwer (Goldman et al. 2010). Bestimmte statistische Auswertungen, wie die Berechnung und der Vergleich von Mittelwerten und Standardabweichungen, lassen sich daher nur bedingt durchführen. Außerdem können systematische Fehler nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen von Studien wäre daher die Verwendung von Median und die Angabe des Messbereichs vorzugswürdig. Dem wird - möglicherweise aus traditionellen Gründen - in der MS-Forschung nur selten nachgekommen (Balcer 2001). So auch in dieser Arbeit. Grundsätzlich orientierte sich die Validierung des MSIS-29 an den etablierten Prozessen des universitären Fachzentrums, um die größtmögliche Vergleichbarkeit mit eigenen und bereits bestehenden Arbeiten zu erhalten.

Für zukünftige Fragestellungen sollte die Verwendung von Median und Messbereich für ordinale Skalen, wie den EDSS, in Betracht gezogen werden. Aufgrund der wiederkehrenden und berechtigten Kritik am EDSS (zum Beispiel Betonung der Gehfunktion, Vernachlässigung der Patientensicht, mangelnde Sensitivität für Veränderung, ordinale Skalenkonstruktion), wie in Kapitel 1.3 dargelegt, sollte seine Eignung für künftige Studien kritisch überdacht werden. Neuere Instrumente, wie zum Beispiel der MSFC, sind dem EDSS für die Validierung von Outcome-Instrumenten vorzuziehen, weil ihre Validität, Reliabilität und Sensitivität für Veränderungen gute Ergebnisse gezeigt haben (siehe Kapitel 1.3).

Myla Goldman et al. geben zu bedenken, dass der EDSS Schwierigkeiten bei der Evaluation von neuen Instrumenten hervorrufen kann (Goldman et al. 2010). Letztendlich bleibt die Gültigkeit eines neuen Instruments (MSIS-29), dessen Überprüfung mithilfe eines möglicherweise ungeeigneten Instruments (EDSS) erfolgte, anzuzweifeln. Möglicherweise erklärt man ein zweites ungeeignetes Instrument für valide. Durch die gleichzeitige Verwendung weiterer Outcome-Instrumente (HALEMS und MSFC), denen eine hohe Güte attestiert wurde (siehe 1.3), ist die Fehlerwahrscheinlichkeit dieser Arbeit jedoch deutlich verringert worden. Insgesamt besteht trotz Verwendung des EDSS kein Zweifel an der Gültigkeit dieser Validierung.

Die Frage nach der Genauigkeit der deutschen Version des MSIS-29, konnte durch die Re-Test-Reliabilität und die interne Konsistenz belegt werden. Die interne Konsistenz bestätigt die Annahme, dass die einzelnen Items gleichwertig an der Bildung der Subskalen und dem Gesamtwert beteiligt sind. Sie ist ein Maß für die Homogenität der Skalen. Frühere Studien

gelangten zu ähnlichen Ergebnissen (Hobart et al. 2001; Riazi et al. 2002; McGuigan and Hutchinson 2004; Gray et al. 2009). Die Re-Test-Reliabilität ergab hohe Korrelationen zwischen der Erst- und Folgeuntersuchung. Sie belegt die Zuverlässigkeit des Fragebogens, über mehrere Messungen genaue Ergebnisse zu produzieren. Schwierigkeiten, die im Rahmen der Re-Test-Untersuchung auftraten und die sich auf die Methodik und die untersuchte Probandengruppe dieser Arbeit beziehen, sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

Die erste Schwierigkeit ergab sich aus der Größe der Re-Test-Probandengruppe ($n=15$). Insgesamt wurden 23 Fragebögen an Patienten der MS-Ambulanz verteilt. Trotz telefonischer Erinnerung nach zwei und vier Wochen, konnten nur 15 Fragebögen zur Re-Test-Reliabilität ausgewertet werden. Für eine höhere Aussagekraft wäre die Anzahl von 25 Patienten wünschenswert gewesen.

Ein zweiter Kritikpunkt sind die unterschiedlichen Abstände zwischen Erst- und Zweituntersuchung. Nur zehn Patienten beantworteten den Fragebogen innerhalb von 14 Tagen. Nach vier Wochen lagen für 14 Probanden Ergebnisse vor. Beim letzten Patienten betrug der Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungen insgesamt sechs Wochen.

Ein Patient hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Schubereignis. Der Zeitraum zwischen Erst- und Folgeuntersuchung lag bei diesem Proband bei zwölf Tagen. Während sich der Wert für MSIS-29 physisch geringfügig besserte (von 2,15 auf 1,95), verschlechterte sich der MSIS-29-Gesamtwert auf das Doppelte (Mittelwert „MSIS-29 gesamt“ von 1,2 auf 2,4). Dieser Patient wurde aufgrund der geringen Probandenanzahl nicht ausgeschlossen. Es ist aber davon auszugehen, dass dieser Wert die Re-Test-Reliabilität negativ beeinflusst. Bei drei weiteren Patienten existieren keine Angaben darüber, ob ein Schub vorlag. Einer dieser Patienten zeigt einen deutlichen Anstieg in der physischen Skala vom Mittelwert 1,1 auf 1,8, sowie eine leichte Zunahme auf der psychischen Skala vom Mittelwert 1,5 auf 1,9, bei einem Untersuchungsintervall von sieben Tagen. Hier könnte ein Schubereignis vorgelegen haben.

Die Korrelationskoeffizienten auf Subskalenniveau und des Gesamtwerts sind zwischen Test 1 und Test 2 mit $r>0,87$ hoch. Ähnliche Werte fand Hobart für die physische ($r=0,94$) und psychische ($r=0,87$) Subskala (Hobart et al. 2001). Für drei Fragen ergaben sich unbefriedigende Zusammenhänge (Frage 2, 3, 13 mit $r<0,5$). Der MSIS-29 ist nach aktueller Studienlage für Veränderung über die Zeit sensibel (Hoogervorst et al. 2004; Hobart et al. 2005). Es ist also davon auszugehen, dass die Test-Re-Test-Reliabilität, durch ein sicheres und ein wahrscheinliches Schubgeschehen und die mangelnde Standardisierung des Abstands

zwischen den Erhebungen, negativ beeinflusst wurde. Insgesamt deuten die genannten Defizite der Untersuchungen eher auf Ergebnisse unterhalb der tatsächlichen Reliabilität als auf unverhältnismäßig positive Ergebnisse hin. In zukünftigen Studien ist deshalb die Untersuchung einer größeren Kohorte anzustreben.

Die Subskalen des MSIS-29

Im Folgenden sollen die Validierung der „physischen“ und „psychischen“ Subskala genauer erläutert und in die aktuelle Diskussion zum MSIS-29 und zur Outcome-Messung bei MS eingeordnet werden. Beide Skalen des MSIS-29 sind in der Zusammenschau der Ergebnisse valide und reliabel.

Die Skala „physische Beeinträchtigung“ des MSIS-29 ist konvergent (monotrait-heteromethod) und diskriminant (heterotrait-heteromethod) valide. Außerdem ist sie fähig, zwischen Patienten unterschiedlicher Schweregrade zu unterscheiden.

Im Detail ergaben sich hochsignifikante Korrelationen zwischen der „physischen“ Subskala des MSIS-29 und dem EDSS Gesamtwert sowie zwischen den FS des EDSS und dem T 25 FW und dem 9-HPT des MSFC. Besonders hoch war die Übereinstimmung zwischen den physischen Skalen der Patientenfragebögen MSIS-29 und HALEMS. Dies entspricht den Erwartungen, da beide Fragebögen zu demselben Zeitpunkt die subjektive Sicht des Patienten zu seinem Gesundheitszustand erfassen.

Betrachtet man die Korrelation von MSIS-29 „physisch“ mit den verwendeten untersucherbasierten Outcome-Instrumenten stellt man fest, dass die Subskala „physische Beeinträchtigung“ etwas höher mit dem EDSS-Gesamtwert als mit dem T 25FW und dem 9-HPT korreliert. Während der EDSS das gesamte Spektrum der körperlichen Behinderung wiedergibt, messen der T 25FW und der 9-HPT jeweils nur Teilbereiche (Gehfähigkeit beziehungsweise Handfunktion) der körperlichen Einschränkung und sollten somit niedriger korrelieren. Der EDSS repräsentiert vor allem körperliche Behinderungen, nur das funktionelle System „Kognition“ erfasst Einschränkungen, die in der psychischen Subskala des MSIS-29 wiederzufinden sind. Eine moderate Korrelation zwischen den Gesamtwerten des MSIS-29 und des EDSS ($r=0,519$) ist also nicht verwunderlich und findet sich mit ähnlichem Wert zwischen HALEMS und EDSS ($r=0,557$). Auf Subskalenniveau wird die Unterrepräsentation von psychischen Beeinträchtigungen im EDSS deutlich. Während die

körperliche Subskala mit einem Wert von $r=0,658$ stark mit dem EDSS-Gesamtwert korreliert, gibt es zwischen psychischer Skala und dem Gesamtwert nur eine geringe Korrelation ($r=0,285$). Dass trotzdem ein signifikanter Zusammenhang besteht, lässt sich damit erklären, dass psychische und physische Beeinträchtigungen selten losgelöst voneinander auftreten. So stehen Depression, Fatigue, kognitive Dysfunktion und körperliche Behinderung in enger Wechselwirkung miteinander (Opara et al. 2010).

Für die Skala „psychische Beeinträchtigung“ ergaben sich ebenfalls hochsignifikante Korrelationen mit den Subskalen des HALEMS „Müdigkeit“, „Denken“, „Stimmung“, „Kommunikation“.

Die Untersuchung der diskriminanten Validität der „psychischen“ Subskala des MSIS-29 mit den untersucherbasierten Outcome-Instrumenten lieferte keine durchgehend befriedigenden Ergebnisse. Eine mäßige Korrelation konnte noch mit dem funktionellen System „geistige Funktionen“ des EDSS ($r=0,4$) gefunden werden. Anders als erwartet konnte keine signifikante Korrelation mit dem SDMT ($r=-0,194$) festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch ein niedriger negativer Zusammenhang mit der physischen Subskala ($r=-0,31$). Dies kann als Anzeichen gedeutet werden, dass der MSIS-29 kognitive Beeinträchtigungen nur eingeschränkt abbildet. Grund hierfür ist möglicherweise die deduktive Skalenkonstruktion beziehungsweise die Auswahl der Fragen, die ausschließlich anhand von Patienteninterviews und psychometrischer Methoden erfolgte (Hobart et al. 2001). So werden Fatigue, Depression und Kognition beim MSIS-29 in der Skala „psychische Beeinträchtigung“ zusammengefasst. Eine weitere Differenzierung zwischen diesen Beeinträchtigungsfeldern lässt die Skala nicht zu. Die mäßige beziehungsweise nicht signifikante Korrelation mit den Skalen des EDSS und dem SDMT lassen sich hiermit erklären.

In der englischen Erstvalidierung zeigte die psychische Skala des MSIS-29 starke Interaktion mit der „mental health“-Skala der Shortform-36 (SF-36; $r=-0,76$), der „thinking/fatigue“-Skala des Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS; $r=-0,73$) und dem Gesamtwert der aus zwölf Fragen bestehenden Version des General Health Questionnaire (GHQ-12; $r=0,68$) (Hobart et al. 2001). Eine Evaluation anhand eines Outcome-Instruments das kognitive Dysfunktion misst, wie zum Beispiel dem SDMT oder PASAT, erfolgte bisher nur im Rahmen des MSFC z-score (McGuigan and Hutchinson 2004), nie wurden jedoch die kognitiven Messeigenschaften des MSIS-29 untersucht. Ca. 40-60% der MS-Patienten haben

kognitive Beeinträchtigungen (Opara et al. 2010). Von den 101 Patienten, die im Rahmen dieser Studie den SDMT durchgeführt haben, lag bei 16% eine sichere kognitive Beeinträchtigung ($\text{SDMT} < -2,5$) vor. Im Rahmen des HALEMS gaben 22% der Patienten an, eine ihrer drei Hauptbeschwerden sei die „Denk- und Merkfähigkeit“. Eine hochsignifikante, wenn auch niedrige Korrelation zeigte der SDMT mit der Subskala „Denken“ des HALEMS ($r=0,36$). Dies zeigt, dass es möglich ist, mittels Patientenbefragung kognitive Einschränkungen zu detektieren. Gold et al. zeigten, dass die Validität und Reliabilität von patientenbasierten Fragebögen zum Gesundheitszustand nicht durch kognitive Dysfunktion beeinträchtigt werden (Gold et al. 2003).

Bei der Fähigkeit, Patienten nach dem Schweregrad ihrer kognitiven Einschränkungen zu unterscheiden weist die HALEMS Subskala „Denken“ ebenfalls bessere Werte auf, als die Skala „psychische Beeinträchtigung“ des MSIS-29. Zwar kann der MSIS-29 unterscheiden, ob Patienten gar keine oder leichte Einschränkungen haben, zu weiteren Diskriminierungen ist aber weder der Gesamtwert noch die Skala „psychische Beeinträchtigung“ fähig. Diese Fähigkeit besitzt allerdings der HALEMS, der in die Subskalen „Müdigkeit“, „Denken“, „Stimmung“ und „Kommunikation“ unterteilt ist. Die Subskala „Denken“ unterscheidet signifikant zwischen gesunden, leicht und schwer kognitiv beeinträchtigten Patienten.

Die Frage, ob patientenbasierte Outcome-Instrumente überhaupt fähig sind, kognitive Dysfunktion zu erkennen, und ob sie sich mit objektiven Tests decken, wurde zwar schon diskutiert, und auch Einflussfaktoren auf die Messung von Kognition, wie zum Beispiel Depression und *Response Shift*, wurden benannt (Benedict et al. 2008). Eine fortführende Untersuchung dieses Themas scheint jedoch, besonders vor dem Hintergrund der Anzahl betroffener Patienten (40-60% der MS Patienten, 16% der Probanden dieser Arbeit), weiterhin interessant.

Die Methodenvarianz (heterotrait-monomethod Korrelation) des MSIS-29 war mit $r=0,7$ etwas stärker als in vorangegangenen Studien von Ramp, sowie der Erstvalidierung von Hobart, wo sie jeweils $r=0,62$ betrug (Hobart et al. 2001; Ramp et al. 2009). Sie liegt im oberen noch tolerierbaren Bereich. Hobart erklärt die Korrelation seiner Arbeit damit, dass beide Skalen ähnliche, aber eigenständige Konstrukte messen. Die Methodenvarianz mit einer Korrelation im oberen Bereich zeigt die gegenseitige Abhängigkeit, sowie eine Redundanz in den Konstrukten der Subskalen. Das sich die Skalen gegenseitig bedingen, lässt sich inhaltlich

erklären. Eine fortgeschrittene körperliche Beeinträchtigung kann „Sorgen bezüglich der MS“ (Frage 24) und „Schlafstörungen“ (Frage 22) fördern und „keine Zuversicht zu haben“ (Frage 28), „sich angespannt und ängstlich zu fühlen“ (Frage 25) oder „sich traurig/depressiv zu fühlen“ (Frage 29) bedingen. Ebenso wirken sich Beschwerden der psychischen Subskala, wie zum Beispiel Fatigue (Frage 23: „geistig/mental müde zu fühlen“, Frage 27: „Konzentrationsprobleme“) auf die körperliche Subskala aus (zum Beispiel Frage 18: „Länger für Dinge zu brauchen.“). Die Fragen zu sozialen Folgen und Einschränkungen durch die MS (die sich in der Subskala „physische Beeinträchtigung“ wiederfinden, siehe unten) werden ebenfalls durch psychische Beeinträchtigungen beeinflusst (Frage 13: „Beeinträchtigung im sozialen und Freizeitleben zu Hause“, Frage 14: „Gezwungen sein, zu Hause zu bleiben“, Frage 16: „Gezwungen sein, Zeit für Arbeit und Alltagsaktivitäten einzuschränken“).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Konstrukte der Subskalen inhaltlich nicht vollkommen zu trennen sind und sich ihre Ergebnisse gegenseitig beeinflussen. In Hobarts Evaluation des MSIS-29 mittels Raschs Analyse von 2009 wird die Problematik diskutiert, dass nicht alle Items gleichermaßen an der Bildung einer Subskala beteiligt sind. Hintergrund ist die inhaltliche Heterogenität der den Subskalen zugrundeliegenden Fragen. So ließe sich nach Hobart und Cano die physische Subskala in die drei Untergruppen, „Leistungseinschränkung“ (activity limitation), „Symptome, die körperliche Einschränkungen hervorrufen“ (symptoms causing physical limitations) und „soziale Beeinträchtigungen“ (limitations in social functioning) unterteilen (Hobart and Cano 2009). Für die psychische Subskala sind ebenfalls Untergruppen denkbar. So ließen sich zum Beispiel die Fragen 21 („Sich allgemein unwohl zu fühlen“) und 26 („Sich gestört, ungeduldig und aufbrausend zu fühlen“) zur Gruppe „Stimmung“, die Fragen 24 („Sorgen bezüglich der MS“), 25 („Sich angespannt und ängstlich zu fühlen“), 28 („Keine Zuversicht zu haben“) und 29 („Sich traurig/depressiv zu fühlen“) zur Gruppe „Depression/Angst“ und die Fragen 22 („Schlafprobleme“), 23 („Geistig/mental müde zu fühlen“) und 27 („Konzentrationsprobleme“) zur Gruppe „Müdigkeit“ zusammenfassen.

Hobart selbst sieht die Ursache für die Einschränkungen des MSIS-29 in der *top-down*-Skalenentwicklung, also der verwendeten deduktiven Methodik. Dieser Methodik liegt die Entwicklung und Gruppierung von Subskalen aus einem großen Fragenpool unter Verwendung von psychometrischen Mitteln, wie der Faktorenanalyse zugrunde. Sie hat den Nachteil, dass die Items, die auf einen Faktor laden, nicht zwangsläufig das gleiche Konstrukt

abbilden. Alternativ ließen sich die Fragen nach thematischer Ähnlichkeit in Subskalen ordnen (Hobart and Cano 2009). Diese induktive Methodik wurde für die Skalenkonstruktion des HALEMS verwendet.

Die durchgeführte Faktorenanalyse zeigt, dass die gefundenen Dimensionen im Zwei-Faktorenmodell (Tabelle 7) mit den Subskalen körperliche und psychische Beeinträchtigung übereinstimmen. Die Abbruchkriterien sind jedoch nicht eindeutig: benutzt man das Eigenwertkriterium ist auch eine Lösung mit vier Faktoren möglich. Dieses Vier-Faktorenmodell enthält zwei Faktoren für die ersten 20 Fragen („physische Beeinträchtigung“) und zwei - für die letzten neun Fragen („psychische Beeinträchtigung“). Formal lassen sie sich mit dem Konstrukt vereinbaren. Inhaltlich gelang es nicht, den Items des körperlichen Subscore eine bestimmte Variable (zum Beispiel „Soziale Beeinträchtigung“ oder „Leistungseinschränkungen“), wie sie Hobart und Cano beschreiben, zuzuordnen (siehe oben) (Hobart and Cano 2009). Für die psychischen Beeinträchtigungen ließen sich jedoch zumindest zwei weitere Dimensionen eruieren. Fragen 21 („Sich allgemein unwohl zu fühlen“), 22 („Schlafprobleme“), 23 („Geistig/mental müde zu fühlen“), 26 („Sich gestört, ungeduldig und aufbrausend zu fühlen“) und 27 („Konzentrationsprobleme“) fassen Angaben zu „Stimmung“ und „Müdigkeit“ zusammen. Fragen 24 („Sorgen bezüglich der MS“), 25 („Sich angespannt und ängstlich zu fühlen“), 28 („Keine Zuversicht zu haben“) und 29 („Sich traurig/depressiv zu fühlen“) spiegeln die Subgruppe „Depression/Angst“ wieder. Einschränkend müssen hinsichtlich der Faktorenanalyse zwei Punkte bedacht werden. Erstens, sie basiert auf Korrelationen und bringt Items zusammen, die auf einen bestimmten Punkt der Skala laden, unabhängig von deren tatsächlichem inhaltlichen Zusammenhang (Hobart and Cano 2009). Zweitens, die Abbruchkriterien zur Ermittlung der Faktoren (Kaiser-Eigenwertkriterium, Regressionsmethode im Screeplot), sind vom Untersucher frei wählbar und richten sich nach der bestmöglichen Vereinbarkeit mit dem zu untersuchenden Konstrukt. Die Faktorenanalyse unterliegt also einem gewissen Interpretationsspielraum. Ob den Subskalen „physische“ und „psychische Beeinträchtigung“ zusätzliche Variablen zugrunde liegen, und ob eine Etablierung von weiteren Subskalen sinnvoll ist, bleibt in weiteren Studien zu untersuchen.

Die Ergebnisse der Faktorenanalyse und die Beobachtungen von Hobart und Cano sind

Indizien für eine unzureichende Differenzierung der Subskalen „physische“ und „psychische Beeinträchtigung“. In der Erstvalidierung spricht sich Hobart gegen einen Gesamtwert des MSIS-29 aus, da dadurch Ergebnisse verdeckt werden könnten. Die Möglichkeit, Therapieeffekte zu überdecken oder Beeinträchtigungen von Patienten zu übersehen, besteht jedoch schon auf Subskalenniveau. Zum Beispiel setzt sich die Skala „psychische Beeinträchtigungen“ aus Fragen zu Depression, Müdigkeit, Angst, Kognition und Stimmung zusammen. Diese Symptome lassen sich auf unterschiedliche Weise therapieren. Eine weitere Unterteilung der psychischen Beeinträchtigung in einzelne Symptomgruppen zum Beispiel in Subskalen wie im HALEMS nimmt der MSIS-29 jedoch nicht vor.

Eine Skala, die zum Beispiel nicht zwischen depressiver Störung und Fatigue-Syndrom unterscheiden kann, kann folgerichtig Therapieeffekte nicht ausreichend aufzeigen. Verbessert sich zum Beispiel durch medikamentöse Therapie die Fatigue-Symptomatik des Patienten bei gleichzeitigem Neuauftreten einer Depression, sind unter Umständen der Behandlungserfolg und/oder das neue Symptom nicht mehr sichtbar. Ein Instrument, das diese Veränderungen nicht detektiert, ist bei einer vielfältigen und unvorhersehbaren Erkrankung wie MS, für Studien und den klinischen Alltag nur wenig nützlich.

Eine kleingliedrigere Unterteilung der Skalen wäre auch zur Detektion von versteckten Symptomen, wie sie Krupp beschreibt (siehe 0) hilfreich, da diese im besonderen Maße die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen (Krupp and Rizvi 2002).

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Zuordnung der sozialen Folgen und Einschränkungen in die Skala MSIS-29 „physisch“. In der Literatur herrscht Uneinigkeit über die Anzahl und den Inhalt der Dimensionen, die einer gesundheitsorientierten Lebensqualität und deren Beeinträchtigung zugrunde liegen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert Gesundheit als Zustand kompletten physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens (Larson 1996). Ein Instrument, das die Beeinträchtigungen von Patienten mit Multipler Sklerose misst, sollte idealerweise alle Dimensionen der Gesundheit, die möglicherweise beeinträchtigt sind, abbilden.

Der MSIS-29 bildet zwar alle drei in der Begriffsdefinition „Gesundheit“ genannten Dimensionen ab. Er verwendet jedoch nur zwei Skalen, um diese darzustellen. Soziale Beeinträchtigungen werden vom MSIS-29 nicht in einer eigenen Subskala geführt. Soziale Folgen und Einschränkungen durch die Erkrankung an MS, wie „Beeinträchtigungen im

sozialen und Freizeitleben zu Hause“ (Frage 13) oder „Gezwungen sein zu Hause zu bleiben“ (Frage 14) können sowohl auf körperlichen, als auch auf psychischen Beschwerden der Patienten beruhen. Denkbar wäre demnach auch die Zuordnung in den Bereich von MSIS-29 „psychisch“. Ursache für die bestehende Zuordnung der genannten Fragen in die „physische“ Subskala ist die bereits beschriebene deduktive Skalenkonstruktion mit anschließender Faktorenanalyse. Wie oben erwähnt müssen die gefundenen Faktoren der Faktorenanalyse nicht zwangsläufig inhaltlich zusammenhängen und es besteht ein gewisser Interpretationsspielraum bei der Einordnung in das Konstrukt.

Ein eigenständiger Score für „soziale Beeinträchtigung“ erscheint sinnvoller als die bestehende Zuordnung in die physische Subskala. Er gäbe nicht nur besseren Aufschluss über die Situation des Patienten, sondern würde auch die von Hobart und Cano bemängelte Homogenität der Skala „physische Beeinträchtigung“ verbessern und genauere Ergebnisse zur körperlichen Beeinträchtigung des Patienten produzieren (Hobart and Cano 2009). Alternativ könnte komplett auf Fragen zur sozialen Beeinträchtigung des Patienten verzichtet werden, schließlich sei es die Intension des MSIS-29 psychische und physische Beeinträchtigungen zu messen (Hobart et al. 2001).

Der MSIS-29-Gesamtwert

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals der Gesamtwert des MSIS-29 berechnet. Der MSIS-29-Gesamtwert ist geeignet krankheitsspezifische Beeinträchtigung zu messen. Er zeigt große Übereinstimmung zum Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für MS.

Die interne Konsistenz (Cronbachs alpha 0,96) des MSIS-29-Gesamtwerts spricht für die Homogenität der Skala, also dafür, dass die Items im Wesentlichen das gleiche Konstrukt messen. Die hohe gegenseitige Abhängigkeit der Subskalen, die sich durch die Methodenvarianz im oberen tolerierbaren Bereich zeigt ($r=0,7$), spricht für einen Gesamtwert, der nah an den Subskalen liegt. Sowohl die Stärke, die Richtung, als auch das Muster der Korrelation mit den Domänen der verwendeten Outcome-Instrumente belegt die konvergente und diskriminante Konstruktvalidität des MSIS-29-Gesamtwerts. Weiterführend wäre die Korrelation mit dem z-scores des MSFC von Interesse gewesen. Der z-score fasst die Funktionen der Extremitäten mit den kognitiven Fähigkeiten des Patienten zusammen, wurde im Rahmen dieser Validierung jedoch nicht verwendet. Gut unterscheidet sich der MSIS-29-Gesamtwert zwischen unterschiedlich schwer behinderten Patienten. Er kann nur bedingt

zwischen unterschiedlich schwer kognitiv beeinträchtigten Patienten unterscheiden. Die hohe Korrelation zwischen den patientenbasierten Fragebögen ($r=0,88$), sowie den korrespondierenden Subskalen rechtfertigt die Berechnung eines Gesamtwerts, der als Aussage zur Gesamtbeeinträchtigung von MS-Patienten dienen kann.

Das von Hobart angeführte Argument, von der Berechnung eines Gesamtwerts sei Abstand zu nehmen, da dieser mögliche Behandlungseffekte für körperliche oder psychische Beschwerden überdecke, überzeugt (Hobart et al. 2001). Daher ist von der ausschließlichen Verwendung eines MSIS-29-Gesamtwerts ohne die entsprechenden Subskalen abzusehen. Als zusätzliches Ergebnis neben dem der „psychischen“ und „physischen“ Subskala bietet der Gesamtwert zwei Vorteile. Erstens lässt sich mit diesem Wert eine vereinfachte Datenanalyse durchführen und zweitens gewinnt der Fragebogen durch den Gesamtwert an Informationsgehalt hinsichtlich der Gesamtbeeinträchtigung des Patienten. Der Gesamtwert ist deshalb begrüßenswert, weil er den Vergleich mit anderen Tests vereinfacht (zum Beispiel EDSS-Gesamtwert, HALEMS-Gesamtwert, z-Wert des MSFC).

Hobart räumte die Möglichkeit, den MSIS-29-Gesamtwert als Maß für die Lebensqualität zu verwenden bereits bei der Erstvalidierung ein. Er betont jedoch, dass psychische und physische Beeinträchtigungen zwei von einander abhängige, aber unterschiedliche Konstrukte sind. Er lehnt einen Gesamtwert des MSIS-29 ab (Hobart et al. 2001). Gegen einen Gesamtwert sprechen auch die Ergebnisse einer Arbeit von Ramp et al., die mittels probabilistischer Ansatzweise (Rasch Analyse) errechneten, dass die Skalen nicht zu einem Gesamtwert kombinierbar sind (Ramp et al. 2009). Im Rahmen dieser Arbeit, die auf der klassischen Testtheorie basiert, ließ sich jedoch kein Ergebnis finden, das gegen den MSIS-29-Gesamtwert spricht.

Im Folgenden soll der Frage nachgegangen werden, ob sich der neu evaluierte MSIS-29 Gesamtwert dafür eignet das Konstrukt der gesundheitsbezogene Lebensqualität von MS-Patienten abzubilden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der subjektiv wahrgenommene Gesundheitszustand des Patienten, der multidimensional im Wesentlichen durch vier Punkte charakterisiert wird (Pollmann et al. 2005):

- I. durch krankheitsbedingte körperliche Beschwerden;
- II. durch die psychische Verfassung im Sinne von emotionaler Befindlichkeit, das allgemeine Wohlbefinden und die Lebenszufriedenheit;
- III. durch erkrankungsbedingte funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen wie Beruf, Haushalt und Freizeit;
- IV. durch die Ausgestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen und sozialer Interaktionen sowie erkrankungsbedingte Beeinträchtigungen in diesem Bereich.

Hinsichtlich dieser Definition besteht jedoch keine Einigkeit in der Literatur. Der MSIS-29 misst subjektiv aus der Sicht des Patienten körperliche, psychische und soziale Beeinträchtigungen. Wie sich im folgendem zeigt, finden sich die genannten Dimensionen von gesundheitsbezogener Lebensqualität im MSIS-29 wieder. Die vier Dimensionen sind jedoch unterschiedlich stark repräsentiert. Der MSIS-29 ist besonders auf körperliche Beeinträchtigungen (I. Dimension) ausgelegt (Hoogervorst et al. 2004). Nur neun Fragen gehen auf die psychische Verfassung (II. Dimension) der Patienten ein, immerhin 20 Fragen thematisieren per Definition des Fragebogens die körperliche Situation der Patienten. Mehrere dieser genannten 20 Fragen (Frage 13: „Beeinträchtigung im sozialen und Freizeitleben zu Hause“, Frage 14: „Gezwungen sein, zu Hause zu bleiben“, Frage 16: „Gezwungen sein, Zeit für Arbeit und Alltagsaktivitäten einzuschränken“, eventuell Frage 12: „Abhängigkeit von der Hilfe anderer“ und Frage 17: „Probleme sich fortzubewegen (Auto, Bus, Taxi, Zug)“) betreffen allerdings auch die soziale Beeinträchtigung der Patienten (III. und IV. Dimension). Insgesamt sind es also 15 Fragen zu körperlichen Beschwerden (I. Dimension), neun Fragen zu psychischen Beeinträchtigungen (II. Dimension) und fünf Fragen zur sozialen Situation (III. und IV. Dimension). Der MSIS-29 entspricht im Groben der Definition nach Pollmann et al.

Eine wichtige Frage, die jedoch in der Literatur noch nicht ausreichend beantwortet werden konnte, ist die Gewichtung der einzelnen Dimensionen für die Bestimmung der gesundheitsorientierten Lebensqualität. In einer der wenigen Arbeiten zum Thema konnte Rothwell zeigen, dass Patienten körperliche Beeinträchtigungen weniger relevant für ihre Lebensqualität empfinden als Einschränkungen der mentalen Gesundheit und als emotionale Rolleneinschränkungen (Rothwell et al. 1997). In einer anderen Studie zeigte sich, dass die Gehfähigkeit und Sehfunktion die wichtigsten Einschränkungen für die Lebensqualität der

Patienten sind (Heesen et al. 2008). Erschwerend kommt hinzu das zum Beispiel Patienten mit Depressionen ihre Lebensqualität deutlich niedriger bewerten als Patienten mit anderen Beschwerden, auch wenn sie objektiv weniger schwer betroffen sind (Benito-Leon et al. 2003). Für den MSIS-29 bliebe also fraglich, ob ein Gesamtwert, der sich aus allen Fragen zusammensetzt oder sich zu gleichen Teilen aus den Skalenwerten für körperliche und geistige Beeinträchtigung zusammensetzt, die gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen seinen Dimensionen adäquat messen kann.

Hobart et al. entwickelten ihren Fragebogen nach strenger psychometrischer Methode auf Grundlage von Patienteninterviews. Zwar basieren alle Items auf Aussagen von Patienten, daraus lässt sich jedoch nicht schlussfolgern, dass der Fragebogen per se die Gesamtbeeinträchtigung des Patienten wiedergibt. Inwieweit die Item-Auswahl geeignet ist, eine Gesamtbeeinträchtigung oder gesundheitsbezogene Lebensqualität darzustellen, lässt sich nur schwierig einschätzen. Sinnvoll scheint eine gleichwertige Beteiligung aller Dimensionen beziehungsweise die Einbeziehung einer patientenbasierten Gewichtung der Hauptbeschwerden wie zum Beispiel im HALEMS.

Schließlich ergibt sich, dass die Verwendung des Gesamtwerts des MSIS-29 aus klassischer testtheoretischer Sicht möglich ist, auch wenn Untersuchungen mit neueren Methoden nach Rasch dagegen sprechen (Ramp et al. 2009). Bei additiver Verwendung bietet er zusätzliche Informationen zur Gesamtbeeinträchtigung des Patienten und ist dadurch besser mit anderen Instrumenten vergleichbar. Inhaltlich sind nicht alle von Pollman postulierten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gleichwertig involviert, besonders die sozialen Beeinträchtigungen sind unzureichend abgebildet. Als zusätzliche Information kann der MSIS-29-Gesamtwert berechnet werden. Er sollte die Subskalen MSIS-29 „physisch“ und MSIS-29 „psychisch“ jedoch, wegen der Gefahr wichtige Therapieeffekte zu verdecken, nicht ersetzen.

MSIS-29 und HALEMS

Vergleicht man abschließend die verwendeten Patientenfragebögen MSIS-29 und HALEMS, so wird deutlich, dass beide insgesamt ähnliche Ergebnisse liefern. Beide Instrumente wurden in dieser Studie als valide und reliabel evaluiert. Beim MSIS-29 blieben insgesamt weniger Fragen von den Patienten unbeantwortet. Beide Fragebögen korrelieren signifikant mit den klinischen und quantitativen Tests, jedoch zeigt der HALEMS mit dem EDSS-Gesamtwert

und den modifizierten Komponenten des MSFC eine höhere Korrelation. Der HALEMS ist in sechs Subskalen unterteilt. Er ist spezifischer für einzelne Dimensionen der Erkrankung und es wird deutlich, dass diese mit quantitativen Tests einzelner Funktionsgruppen eher übereinstimmen (zum Beispiel „obere Extremität“ und 9-HPT). Bei der Unterscheidung von Patientengruppen nach dem SDMT wird dies besonders deutlich. Während die Skala MSIS-29 „psychische Beeinträchtigung“ nicht in der Lage ist die drei Gruppen zu distinguieren, gelingt dies der Skala „Denken“ des HALEMS (siehe 3.4.4.2).

Konzeptuell unterscheiden sich die beiden Fragebögen. Der MSIS-29 misst körperliche und psychische Beeinträchtigungen, der HALEMS Lebensqualität. Trotz der unterschiedlichen Entwicklung der Skalen, durch deduktive und induktive Verfahren, setzten sich beide Fragebögen im Wesentlichen aus ähnlichen Dimensionen zusammen. Neben den sechs Subskalen, die den Gesamtwert für Lebensqualität im HALEMS bilden, erhebt der Fragebogen weitere Informationen zu Symptomen, zur Lebenszufriedenheit, zu der allgemeinen Einschränkung ein normales Leben zu führen, zu der Gesundheitssituation vor einem Jahr und vor vier Wochen und zu den subjektiven Hauptbeschwerden des Patienten. Der Informationsgehalt ist folglich höher, ohne dass alle Items in die Score-Bildung einfließen. Die Kürze des MSIS-29 ist patientenfreundlicher; auf sie ist vermutlich auch die bessere Datenqualität gegenüber dem HALEMS zurückzuführen. Besonders im Rahmen des klinischen Alltags scheint ein höherer Informationsgehalt gegenüber wenigen Minuten Zeitersparnis sinnvoller, da sich versteckte Symptome oder Schwierigkeiten, die sonst wegen der Vielfältigkeit der Erkrankung übersehen werden könnten, auf diese Weise eher entdecken lassen, zumal die Compliance dadurch nur geringfügig beeinträchtigt wird.

Der MSIS-29 ist ein valides und reliables Instrument zur patientenbasierten Messung von Beeinträchtigung. Ob die deutsche Version des Fragebogen geeignet ist, Veränderungen im Verlauf der Erkrankung, sei es durch akute Schubereignisse oder sei es durch langsamen Progress, zuverlässig zu detektieren, wird derzeit über zwei Jahre im Rahmen der *Responsiveness and predictive value of patient-based outcome parameters in multiple sclerosis study*, kurz REPABO-Studie untersucht. Eine weitergehende Erprobung der deutschen Version des MSIS-29 im klinischen Alltag und in klinischen und epidemiologischen Studien mit größerer Patientenzahl ist wünschenswert. Die kritische Überarbeitung der MSIS-29 Skalen „psychische“ und „physische Beeinträchtigung“,

hinsichtlich des Inhalts und der Konstruktion, könnte helfen, die Qualität des MSIS-29 und die Sensitivität für kognitive Defizite weiter zu verbessern.

Die progressive Modifikation und die vergleichende Analyse von patienten- und untersucherbasierten Outcome-Instrumenten, mit dem Ziel der Entwicklung eines Goldstandards zur Messung von Outcome bei MS, werden weitere Jahre in Anspruch nehmen. Sie sind jedoch wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Erforschung und Therapie der Multiplen Sklerose.

5 Zusammenfassung

Zur klinischen Testung neuer Immunpräparate, Evaluation von Therapien und zur Verlaufskontrolle werden Messinstrumente benötigt, die zuverlässig den Gesundheitszustand von MS-Erkrankten messen können. Krankheitsspezifische, patientenbasierte Fragebögen, wie der Multiple Sclerosis Impact Scale 29 (MSIS-29), ergänzen die traditionellen, untersucherbasierten Instrumente in klinischen Studien und sind möglicherweise sensibler als diese. Die Validierung der deutschen Version des MSIS-29 war Gegenstand dieser Arbeit.

Konsekutiv wurden Patienten (n=117) der Multiple Sklerose Sprechstunde des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf eingeschlossen. Neben dem MSIS-29 wurde der Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS), die Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS) und ein modifizierter MSFC mit 9-Hole-Peg-Test (9-HPT), Timed-25-Foot-Walk (T 25FW) und Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) verwendet. Anhand der Mittelwerte erfolgte die Prüfung der internen und externen Validität. Außerdem wurde untersucht, ob der MSIS-29 dazu dienen kann, Patientengruppen anhand des Schweregrades ihrer Erkrankung beziehungsweise anhand des Grades ihrer kognitiven Beeinträchtigungen nach dem EDSS und SDMT zu unterscheiden.

Hohe Werte für die interne Konsistenz und die Re-Test-Reliabilität zeigen, dass der MSIS-29 die psychometrischen Standards für patientenbasierte Fragebögen erfüllt. Die konvergente und diskriminante Konstruktvalidität des MSIS-29 ließ sich durch Richtung, Ausschlag und Muster der Korrelation mit anderen untersuchbasierten und patientbasierten Outcome-Instrumenten, sowie den entsprechenden funktionellen Subdomänen belegen. Die Faktorenanalyse ergab zwei Faktoren die den Subskalen MSIS-29 „physisch“ und MSIS-29 „psychisch“ entsprechen. Am stärksten korrelierte der MSIS-29 mit dem HALEMS, am schwächsten mit dem SDMT. Der MSIS-29 korrelierte insgesamt weniger hoch mit den untersucherbasierten Instrumenten als der ebenfalls patientenbasierte HALEMS. Der MSIS-29 war geeignet zwischen Patienten mit leichter, mittlerer und schwerer Behinderung zu unterscheiden. Außerdem unterschied er zwischen nicht und leicht kognitiv eingeschränkten Patienten. Der erstmalig berechnete MSIS-29-Gesamtwert ist eine sinnvolle und valide Erweiterung der bestehenden Skalen.

Die deutsche Version des MSIS-29 ist valide und reliabel und eignet sich, psychische und physische Beeinträchtigungen bei MS-Patienten zu messen. Derzeit wird der MSIS-29 -

neben weiteren Outcome-Instrumenten - auf seine Sensitivität für Veränderung über die Zeit im Rahmen einer longitudinalen Studie der MS-Sprechstunde des UKE untersucht.

6 Literaturverzeichnis

- Absinta, M. M. A. Rocca, L. Moiola, M. Copetti, N. Milani, A. Falini, G. Comi, M. Filippi, MD (2011). "Cortical lesions in children with multiple sclerosis." *Neurology* 76(10): 910-3.
- AHRQ (2000). Outcomes Research. Fact Sheet. AHRQ Publication No. 00-P011. AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
- Amato, M. P. and E. Portaccio (2007). "Clinical outcome measures in multiple sclerosis." *J Neurol Sci* 259(1-2): 118-22.
- Balcer, L. J. (2001). "Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis." *J Neuroophthalmol* 21(4): 296-301.
- Benedict, R. H. (2005). "Effects of using same- versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis." *J Int Neuropsychol Soc* 11(6): 727-36.
- Benedict, R. H., D. Cookfair, R. Gavett, M. Gunther, F. Munschaur, N. Garg, B. Weinstock-Guttman (2006). "Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)." *J Int Neuropsychol Soc* 12(4): 549-58.
- Benedict, R. H., J. A. Duquin, S. Jurgensen, R. A. Rudick, J. Feitcher, F. E. Munschauer, M. A. Panzara and B. Weinstock-Guttman (2008). "Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire." *Mult Scler* 14(7): 940-6.
- Benito-Leon, J., J. M. Morales, J. Rivera-Navarro and A. J. Mitchell (2003). "A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life." *Disabil Rehabil* 25(23): 1291-303.
- Bowling, A. C. (2011). "Complementary and alternative medicine and multiple sclerosis." *Neurol Clin* 29(2): 465-80.
- Bronnum-Hansen, H., N. Koch-Henriksen, E. Stenager. (2004). "Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis." *Brain* 127(Pt 4): 844-50.
- Buljevac, D., H. Z. Flach, W. C. J. Hop, D. Hijdra, J. D. Laman, H. F. J. Savelkoul, F. G. A. van der Meché, P. A. van Doorn, R. Q. Hintzen (2002). "Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations." *Brain* 125(Pt 5):

952-60.

- Cella, D. F., K. Dineen, B. Amason, A. Reder, K.A. Webster, G. Karabatsos, C. Chang, PhD; S. Lloyd, F. Mo, J. Stewart, D. Stefoski, (1996). "Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument." *Neurology* 47(1): 129-39.
- Cohen, J. A., G. R. Cutter, J. S. Fischer, A. D. Goodman, F. R. Heidenreich, A. J. Jak, J. E. Kniker, M. F. Kooijmans, J. M. Lull, A. W. Sandroock, J. H. Simon, N. A. Simonian, J. N. Whitaker, (2001). "Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial." *Arch Neurol* 58(6): 961-7.
- Compston, A. (2006). "Making progress on the natural history of multiple sclerosis." *Brain* 129(Pt 3): 561-3.
- Compston, A. (1997) "Genetic epidemiology of multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(6):553-561
- Compston, A., A. Coles (2008). "Multiple sclerosis." *Lancet* 372(9648): 1502-17.
- Confavreux, C. and S. Vukusic (2006 a). "Age at disability milestones in multiple sclerosis." *Brain* 129(Pt 3): 595-605.
- Confavreux, C. and S. Vukusic (2006 b). "Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept." *Brain* 129(Pt 3): 606-16.
- Confavreux, C., S. Vukusic, P. Adeleine, (2003). "Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process." *Brain* 126(Pt 4): 770-82.
- Confavreux, C., S. Vukusic, T. Moreau, P. Adeleine, (2000). "Relapses and progression of disability in multiple sclerosis." *N Engl J Med* 343(20): 1430-8.
- Cutter, G. R., M. L. Baier, R. A. Rudick, D. L. Cookfair, J. S. Fischer, J. Petkau, K. Syndulko, B. G. Weinshenker, J. P. Antel, C. Confavreux, G. W. Ellison, F. Lublin, A. E. Miller, S. M. Rao, S. Reingold, A. Thompson, E. Willoughby (1999). "Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure." *Brain* 122 (Pt 5): 871-82.
- DGN, Deutsche Gesellschaft der Neurologie (2008). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 4: 654 ff.
- Drake, A. S., B. Weinstock-Guttman, S. A. Morrow, D. Hojnacki, F.E. Munschauer, R.H. Benedict (2010). "Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test."

Mult Scler 16(2): 228-37.

- Ebers, G. C. (2008). "Environmental factors and multiple sclerosis." *Lancet Neurol* 7(3): 268-77.
- Ebers, G. C. and D. A. Dyment (1998). "Genetics of multiple sclerosis." *Semin Neurol* 18(3): 295-9.
- Feinstein, A. (2002). "An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis." *Neurology* 59(5): 674-8.
- Fischer, J. S., R. A. Rudick, G. R. Cutter, S. C. Reingold (1999). "The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force." *Mult Scler* 5(4): 244-50.
- Fisher, E., R. A. Rudick, G. R. Cutter, M. Baier, D. Miller, B. Weinstock-Guttman, M. K. Mass, D. S. Dougherty, N. A. Simonian (2000). "Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients." *Mult Scler* 6(6): 373-7.
- Fiske, D. W. and D. T. Campbell (1959). "Convergent and Discriminant Validation by the Multitrait Multimethod Matrix." *Psychological Bulletin* 56(2): 81-105.
- Fitzpatrick, R., C. Davey, M. J. Buxton, D. R. Jones (1998). "Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials." *Health Technol Assess* 2(14): i-iv, 1-74.
- Giovannoni, G. (2011). "Promising emerging therapies for multiple sclerosis." *Neurol Clin* 29(2): 435-48.
- Gold, S. M., C. Heesen, H. Schulz, U. Guder, A. Mönch, J. Gbadamosi, C. Buhmann, K. H. Schulz (2001). "Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS)." *Mult Scler* 7(2): 119-30.
- Gold, S. M., H. Schulz, A. Mönch, K.-H. Schulz, C. Heesen (2003). "Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures." *Mult Scler* 9(4): 404-10.
- Goldman, M. D., R. W. Motl, R. A. Rudick, (2010). "Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis." *Ther Adv Neurol Disord* 3(4): 229-39.
- Graber, J. J. and S. Dhib-Jalbut (2011). "Biomarkers of disease activity in multiple

sclerosis." J Neurol Sci.

- Grauer, O., M. Offenhausser, J. Schmidt, K. V. Toyka, R. Gold (2001). "[Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations]." *Nervenarzt* 72(8): 577-89.
- Gray, O., G. McDonnell, S. A. Hawkins (2009). "Tried and tested: the psychometric properties of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) in a population-based study." *Mult Scler* 15(1): 75-80.
- Haines, J. L., Y. Bradford, M. E. Garcia, A. D. Reed, E. Neumeister, M. A. Pericak-Vance, J. B. Rimmner, M. M. Menold, E. R. Martin, J. R. Oksenberg, L. F. Barcellos, R. Lincoln, S. L. Hauser (2002). "Multiple susceptibility loci for multiple sclerosis." *Hum Mol Genet* 11(19): 2251-6.
- Hanafy, K. A. and J. A. Sloane (2011). "Regulation of remyelination in multiple sclerosis." *FEBS Lett*.
- Heesen, C., J. Bohm, C. Reich, J. Kasper, M. Goebel, S. M. Gold (2008). "Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable." *Mult Scler* 14(7): 988-91.
- Heesen, C. R., C. Borchers, S. M. Gold, K. H. Schulz (2007). "Patientenbasierte Scoringssysteme bei Multipler Sklerose - Untersuchung zur Validierung der United Kingdom Disability Scale (UNDS) und des Patient Generated Index (PGI)." *Neurol Rehabil* 13(1): 17-29.
- Hein, T. and W. Hopfenmuller (2000). "[Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]." *Nervenarzt* 71(4): 288-94.
- Hermann, B. P., B. Vickrey, R. D. Hays, J. Cramer, O. Devinsky, K. Meador, K. Perrine, L. W. Myers, G. W. Ellison (1996). "A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis." *Epilepsy Res* 25(2): 113-8.
- Hobart, J. and S. Cano (2009). "Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: the role of new psychometric methods." *Health Technol Assess* 13(12): iii, ix-x, 1-177.
- Hobart, J., D. Lamping, R. Fitzpatrick, A. Riazi, A. Thompson (2001). "The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure." *Brain* 124(Pt 5): 962-73.
- Hobart, J. C., A. Riazi, D. Lamping, R. Fitzpatrick, A. Thompson (2005). "How

responsive is the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)? A comparison with some other self report scales." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(11): 1539-43.

- Hohlfeld, R. (1997). "Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives." *Brain* 120 (Pt 5): 865-916.
- Hoogervorst, E. L., J. N. Zwemmer, B. Jelles, C. H. Polman, B. M. J. Uitdehaag (2004). "Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): relation to established measures of impairment and disability." *Mult Scler* 10(5): 569-74.
- Hurwitz, B. J. (2011). "Analysis of current multiple sclerosis registries." *Neurology* 76(1 Suppl 1): S7-13.
- Kakalacheva, K., C. Munz, J. D. Lünemann (2011). "Viral triggers of multiple sclerosis." *Biochim Biophys Acta* 1812(2): 132-40.
- Kalkers, N. F., E. Bergers, J. A. Castelijns, M. A. A. van Walderveen, J. C. J. Bot, H. J. Adèr, C. H. Polman, F. Barkhof (2001 a). "Optimizing the association between disability and biological markers in MS." *Neurology* 57(7): 1253-8.
- Kalkers, N. F., L. Bergers, V. de Groot, R.H.C. Lazeron, M.A.A. van Walderveen, B.M.J. Uitdehaag, C.H. Polman, F. Barkhof (2001 b). "Concurrent validity of the MS Functional Composite using MRI as a biological disease marker." *Neurology* 56(2): 215-9.
- Kappos, L., M. S. Freedman, C. H. Polman, G. Edan, H.-P. Hartung, D. H. Miller, X. Montalbán, F. Barkhof, E.-W. Radü, L. Bauer, S. Dahms, V. Lanius, C. Pohl, R. Sandbrink (2007). "Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study." *Lancet* 370(9585): 389-97.
- Kesselring, J. (2005). *Multiple Sklerose*, Kohlhammer.
- Kita, M. (2011). "FDA-approved preventative therapies for MS: first-line agents." *Neurol Clin* 29(2): 401-9.
- Kopp, I. A. and W. Lorenz (2002). "Gesamtergebnis diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Medizin (Outcome) - Ein Paradigmenwechsel." *Gynäkologe* 35(11): 1073-1077.
- Kremenchutzky, M., G. P. Rice, J. Baskerville¹, D. M. Wingerchuk, G. C. Ebers (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.

- Krupp, L. B. and S. A. Rizvi (2002). "Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis." *Neurology* 58(8 Suppl 4): S32-9.
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." *Neurology* 33(11): 1444-52.
- Larson, J. S. (1996). "The World Health Organization's definition of health: social versus spiritual health." *Social Indicators Research* 38(9): 181-192.
- Lassmann, H. (2008). "Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis." *J Neurol Sci* 274(1-2): 45-7.
- Leocani, L. and G. Comi (2008). "Neurophysiological markers." *Neurol Sci* 29 Suppl 2: S218-21.
- Leray, E., J. Yaouanq, E. Le Page, M. Coustans, D. Laplaud, J. Oger, G. Edan (2010). "Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis." *Brain* 133(Pt 7): 1900-13.
- Lill, C.M., F. Zipp (2012). "Genetisches Profil der Multiplen Sklerose: Risikogene und die „dunkle Materie“." *Nervenarzt* 2012 doi: 10.1007/s00115-011-3438-9: 1-7.
- Lublin, F. D. (2007). "The incomplete nature of multiple sclerosis relapse resolution." *J Neurol Sci* 256 Suppl 1: S14-8.
- 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, G. Edan, D. Goodkin, H.-P. Hartung, F. D. Lublin, H. F. McFarland, D. W. Paty, C. H. Polman, S. C. Reingold, M. Sandberg-Wollheim, W. Sibley, A. Thompson, S. Van Den Noort, B. Y. Weinshenker, J. S. Wolinsky (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." *Ann Neurol* 50(1): 121-7.
- McGuigan, C. and M. Hutchinson (2004). "The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) is a reliable and sensitive measure." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(2): 266-9.
- McSharry, C. (2011). "Multiple sclerosis: axonal loss linked to MS disability." *Nat Rev Neurol* 6(6): 300.
- Medana, I. M. and M. M. Esiri (2003). "Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases." *Brain* 126(Pt 3): 515-30.

- Miller, D. H. (1998). "Multiple sclerosis: use of MRI in evaluating new therapies." *Semin Neurol* 18(3): 317-25.
- Montalban, X., M. Tintore, J. Swanton, F. Barkhof, F. Fazekas, M. Filippi, J. Frederiksen, L. Kappos, J. Palace, C. Polman, M. Rovaris, N. de Stefano, A. Thompson, T. Yousry, A. Rovira, D. H. Miller (2010). "MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes." *Neurology* 74(5): 427-34.
- Moosbrugger, A. K. H. (2007 a). "Klassische Testtheorie. Testtheorie und Fragebogenkonstruktion." Berlin, Heidelberg, Springer: 99-112.
- Moosbrugger, A. K. H. (2007 b). "Qualitätsanforderungen an einen psychologischen Test. Testtheorie und Fragebogenkonstruktion." Berlin, Heidelberg, Springer: 7-26.
- Oksenberg, J. R., S. E. Baranzini, L. F. Barcellos, S. L. Hauser. (2001). "Multiple sclerosis: genomic rewards." *J Neuroimmunol* 113(2): 171-84.
- Opara, J. A., K. Jaracz, W. Broła (2010). "Quality of life in multiple sclerosis." *J Med Life* 3(4): 352-8.
- Pascual, A. M., I. Bosca, F. Coret, M. Escutia, A. Bernat, B. Casanova (2008). "Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale." *Eur J Neurol* 15(3): 284-8.
- Plünnecke, A., C. Anger (2009). "Deutschland und die USA im Vergleich: Viele Hochkompetente trotz Akademikermangel." *Wirtschaft und Berufserziehung* 61(9): 21-24.
- Pollmann, W., C. Busch, R. Voltz (2005). "[Quality of life in multiple sclerosis. Measures, relevance, problems, and perspectives]." *Nervenarzt* 76(2): 154-69.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J. A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F. D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A. J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker, J. S. Wolinsky (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria." *Ann Neurol* 69(2): 292-302.
- Poser, C. M., D. W. Paty, L. Scheinberg, W. I. McDonald, F. A. Davis, G. C. Ebers, K. P. Johnson, W. A. Sibley, D. H. Silberberg, W. W. Tourtellotte (1983). "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols." *Ann Neurol* 13(3): 227-31.

- Ramp, M., F. Khan, R. A. Misajon, J. F. Pallant (2009). "Rasch analysis of the Multiple Sclerosis Impact Scale MSIS-29." *Health Qual Life Outcomes* 7: 58.
- Rao, S. M., G. J. Leo, L. Bernardin, F. Unverzagt (1991). "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction." *Neurology* 41(5): 685-91.
- Reske, D. and H. F. Petereit (2004). "[Differential diagnosis of chronic inflammatory diseases of the central nervous system. Cerebrospinal fluid diagnosis and immunological parameters]." *Nervenarzt* 75(10): 945-52.
- Riazi, A., J. C. Hobart, D. L. Lamping, R. Fitzpatrick, A. J. Thompson (2002). "Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): reliability and validity in hospital based samples." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73(6): 701-4.
- Rosati, G. (2001). "The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update." *Neurol Sci* 22(2): 117-39.
- Rothwell, P. M., Z. McDowell, C. K. Wong, P. J. Dorman (1997). "Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis." *BMJ* 314(7094): 1580-3.
- Rovaris, M., C. Confavreux, R. Furlan, L. Kappos, G. Comi, M. Filippi (2006). "Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges." *Lancet Neurol* 5(4): 343-54.
- Rudick, R. A., G. Cutter, S. Reingold (2002). "The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials." *Mult Scler* 8(5): 359-65.
- Sawcer S (2008). "The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects." *Brain* 131(12): 3118–3131
- Schilling, S., R. A. Linker, F. König, M. Koziolok, M. Bähr, G. Müller, W. Paulus, J. Gärtner, W. Brück, A. Chan, R. Gold (2006). "[Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]." *Nervenarzt* 77(4): 430-8.
- Schumacher, G. A., G. Beebe, R. F. Kibler, L. T. Kurland, J. F. Kurtzke, F. McDowell, B. Nagler, W. A. Sibley, W. W. Tourtellotte, T. L. Willmon (1965). "Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis." *Ann N Y Acad Sci* 122: 552-68.

- Sharrack, B. and R. A. Hughes (1999). "The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis." *Mult Scler* 5(4): 223-33.
- Sharrack, B., R. A. Hughes, S. Soudain, G. Dunn (1999). "The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis." *Brain* 122 (Pt 1): 141-59.
- Stankoff, B., S. Mrejen, et al. (2007). "Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis." *Neurology* 68(10): 779-81.
- Stuke, K., P. Flachenecker, U. K. Zettl, W. G. Elias, M. Freidel, J. Haas, D. Pitschnau-Michel, S. Schimrigk, P. Rieckmann (2009). "Symptomatology of MS: results from the German MS Registry." *J Neurol* 256(11): 1932-5.
- Swanton, J. K., K. Fernando, C. M. Dalton, K. A. Miszkiet, A. J. Thompson, G. T. Plant, D. H. Miller (2006). "Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(7): 830-3.
- Swanton, J. K., A. Rovira, M. Tintore, D. R. Altmann, F. Barkhof, M. Filippi, E. Huergab, K. A. Miszkiet, G. T. Plant, C. Polman, M. Rovaris, A. J. Thompson, X. Montalban, D. H. Miller, (2007). "MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study." *Lancet Neurol* 6(8): 677-86.
- Tintore, M., A. Rovira, J. Río, C. Nos, E. Grivé, J. Sastre-Garriga, I. Pericot, E. Sánchez, M. Comabella, X. Montalban (2003). "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode." *Neurology* 60(1): 27-30.
- Trochim, W. M. (2006). The Research Methods Knowledge Base - The Multitrait-Multimethod Matrix. <http://www.socialresearchmethods.net/kb/mtmmmat.php>.
- van der Linden, F. A., J. J. Kragt, M. Klein, H. M. van der Ploeg, C. Polman, B. Uitdehaag (2005). "Psychometric evaluation of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) for proxy use." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(12): 1677-81.
- van Winsen, L. M., J. J. Kragt, E. Hoogervorst, C. Polman, B. Uitdehaag (2010). "Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement." *Mult Scler* 16(5): 604-10.
- Voumvourakis, K. I., D. K. Kitsos, S. Tsiodras, G. Petrikos, E. Stamboulis (2010). "Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis." *Mayo Clin Proc* 85(11): 1023-30.
- Ware, J. E., Jr. and C. D. Sherbourne (1992). "The MOS 36-item short-form health

survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection." *Med Care* 30(6): 473-83.

- Weiner, H. L. (2009). "The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease?" *Ann Neurol* 65(3): 239-48.
- Weinshenker, B. G. (1994) "Natural history of multiple sclerosis." *Ann Neurol* 36:6–11
- Wiendl, H., B. C. Kieseier, R. Gold, R. Hohlfeld, M. Bendszus, H. P. Hartung (2006). "[Revision of McDonald's new diagnostic criteria for multiple sclerosis]." *Nervenarzt* 77(10): 1235, 1237-45.
- Willer, C. J., D. A. Dymment, N. J. Risch, A. D. Sadovnick, G. C. Ebers, The Canadian Collaborative Study Group (2003). "Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(22): 12877-82.

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Multitrait-Multimethod-Matrix (Trochim 2006)

Abbildung 2: Schweregrad nach EDSS-Gesamtwert

Abbildung 3: MSIS-29 Faktorenanalyse – Screeplot mit Eigenwertlinie

Abbildung 4: Korrelation zwischen MSIS-29 und HALEMS Gesamtwert.

Abbildung 5a-d: Korrelation zwischen EDSS Gesamtwert und Skalen der Fragebögen

Tabellen

Tabelle 1: Krankheitsverlauf nach dem Geschlecht

Tabelle 2: Hauptbeschwerden der Stichprobe nach HALEMS

Tabelle 3: Übersicht zur Stichprobe

Tabelle 4: Übersicht zum MSIS-29: Mittelwerte, interne Konsistenz, Boden- und Deckeneffekte und Re-Test-Reliabilität des MSIS- 29 Gesamtwert und seiner **Subskalen**

Tabelle 5: Übersicht zum HALEMS: Mittelwerte, interne Konsistenz, Boden- und Deckeneffekte und Re-Test-Reliabilität des HALEMS-Gesamtwertes und seiner Subskalen

Tabelle 6: MSIS-29 Faktorenanalyse Vier-Faktoren-Lösung – Faktorladung und Kommunalitäten

Tabelle 7: MSIS-29 Faktorenanalyse Zwei-Faktoren-Lösung – Faktorladung und Kommunalitäten

Tabelle 8: Korrelation von MSIS-29 und HALEMS (Gesamtwerte und Mittelwerte der Subskalen)

Tabelle 9: Korrelation von MSIS-29 (Gesamtwert und Mittelwerte der Subskalen) mit untersucherbasierten Instrumenten (EDSS Gesamtwert, Standardabweichungen im SDMT, 9-HPT, T 25FW)

Tabelle 10: Diskriminante Validität anhand der Korrelation zwischen EDSS Funktionelle Systeme und MSIS-29 Subskalen.

Tabelle 11: Multitrait-Multimethod-Matrix

Tabelle 12: MSIS-29 in Abhängigkeit vom Schweregrad der MS nach EDSS n=110

Tabelle 13: MSIS-29 in Abhängigkeit vom Schweregrad kognitiver Beeinträchtigung nach Standardabweichungen im SDMT

Tabelle 14: MSIS-29 in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tabelle 15: MSIS-29 in Abhängigkeit vom Bildungsgrad

6.2 Abkürzungsverzeichnis

9-HPT	- 9-Hole Peg Test
CIS	- Klinisch isoliertes Syndrom (<i>clinical isolated syndrome</i>)
DIS	- Disseminierung im Raum (<i>dissemination in space</i>)
DIT	- Disseminierung in der Zeit (<i>dissemination in time</i>)
DSS	- Disability Status Scale
EDSS	- Expanded Disability Status Scale
FAMS	- Functional Assessment of Multiple Sclerosis
FS	- Funktionelle Systeme
HALEMS	- Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei Multipler Sklerose
IRT	- Item Response Theorie
KTT	- Klassische Testtheorie
MHC	- Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>major histo compatibility complex</i>)
MMA	- Multitrait-Multimethod-Analyse
MRT	- Magnetresonanztomografie
MS	- Multiple Sklerose
MSFC	- Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIS-29	- Multiple Sclerosis Impact Scale 29
n	- Anzahl der Fälle
PASAT	- Paced Auditory Serial-Addition Test
PPMS	- Primär-progrediente Multiple Sklerose (<i>primary progressive multiple sclerosis</i>)
PRMS	- Progredient-schubförmige Multiple Sklerose (<i>progressive relapsing multiple sclerosis</i>)
PTT	- Probabilistische Testtheorie
REPABO	- Responsiveness and predictive value of patient-based outcome parameters in multiple sclerosis
RRMS	- Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (<i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>)
SD	- Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SDMT	- Symbol Digit Modalities Test
SF-36	- Short Form-36

SPMS	- Sekundär-progrediente Multiple Sklerose (<i>secondary progressive multiple sclerosis</i>)
T 25FW	- Timed 25-Foot-Walk
UKE	- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
UNDS	- United Kingdom Disability Scale
WHO	- World Health Organization
ZNS	- Zentralnervensystem

7 Anhang

7.1 Multiple Sclerosis Impact Scale 29

MS Beeinträchtigungsskala (MSIS-29)

	gar nicht	ein bisschen	mäßig	ziemlich	sehr
Wie schwer fiel es Ihnen in den letzten zwei Wochen ...					
1. körperlich anstrengende Dinge zu tun?	0	0	0	0	0
2. Dinge fest anzufassen (z.B. Hahn aufdrehen)?	0	0	0	0	0
3. Dinge zu tragen?	0	0	0	0	0
Hatten Sie in den letzten zwei Wochen...					
4. Probleme mit dem Gleichgewicht?	0	0	0	0	0
5. Schwierigkeiten, sich in der Wohnung zu bewegen?	0	0	0	0	0
6. das Gefühl ungeschickt zu sein?	0	0	0	0	0
7. ein Steifigkeitsgefühl?	0	0	0	0	0
8. schwere Arme und/oder Beine?	0	0	0	0	0
9. Zittern der Arme oder Beine?	0	0	0	0	0
10. Krämpfe der Extremitäten?	0	0	0	0	0
11. das Gefühl, dass ihr Körper nicht tat, was sie wollten?	0	0	0	0	0
12. Beeinträchtigung im sozialen und Freizeitleben zu Hause?	0	0	0	0	0
13. Probleme mit den Händen bei Alltagstätigkeiten?	0	0	0	0	0
14. Probleme sich fortzubewegen (Auto, Bus, Taxis, Zug)?	0	0	0	0	0
15. länger gebraucht, Dinge zu tun?	0	0	0	0	0
16. Schwierigkeiten, Dinge spontan zu machen?	0	0	0	0	0
17. das Gefühl, ganz schnell zur Toilette zu müssen?	0	0	0	0	0
18. sich allgemein unwohl gefühlt?	0	0	0	0	0
19. Schlafprobleme?	0	0	0	0	0
20. sich geistig/mental müde gefühlt?	0	0	0	0	0
21. Sorgen bezogen auf ihre MS?	0	0	0	0	0
22. sich angespannt und ängstlich gefühlt?	0	0	0	0	0
23. sich ungeduldig und aufbrausend gefühlt?	0	0	0	0	0
24. Konzentrationsprobleme?	0	0	0	0	0
25. keine Zuversicht?	0	0	0	0	0
26. sich traurig/depressiv gefühlt?	0	0	0	0	0

Waren Sie in den letzten zwei Wochen... (Ex-Fragen 12, 14, 16)

	gar nicht	ein bisschen	mäßig	ziemlich	sehr
27. davon abhängig, dass andere Dinge für sie erledigten?	0	0	0	0	0
28. gezwungen, zu Hause zu bleiben?	0	0	0	0	0
29. gezwungen die Zeit für Arbeit oder Alltagsaktivitäten einzuschränken?	0	0	0	0	0

7.2 Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei Multipler Sklerose

Lebensqualitätsfragebogen (HALEMS 10.0)

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

Name:

Datum:

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

erheblich besser schlechter	deutlich besser	besser	gleich	etwas schlechter	deutlich schlechter	massiv
1	2	3	4	5	6	7

2. Im Vergleich zur Lage **vor 4 Wochen**, wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?

erheblich besser schlechter	deutlich besser	besser	gleich	etwas schlechter	deutlich schlechter	massiv
1	2	3	4	5	6	7

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

Gehen

Funktion von Armen und Händen

Kribbeln, Taubheitsgefühle

Schmerzen

Blasenkontrolle

Darmkontrolle

Sehstörungen

Müdigkeit

Denken und Merkfähigkeit

Sprechen

Schlucken
 schlechte Stimmung
 Sexualität

andere:

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

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

Fragen, die für sie nicht zutreffen bitte durchstreichen.

Mißempfindungen

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

Müdigkeit

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

Denken

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

Sehen

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

16. Ich kann gehen: (an guten Tagen)

☐ ohne Gehhilfe ☐ mit Gehhilfe

☐ gar nicht

- ☐ bis zu 10, 20, 50, 100, 200, 300, 500, 1000 m (*Zutreffendes ankringeln*)
☐ km
☐ unbegrenzt

Gehstrecke vor 1 Jahr:m/km vor 2 Jahrenm/km

Beweglichkeit / untere Extremität

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

Beweglichkeit / obere Extremität

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

Blase / Darm

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

Kommunikation

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
29. Ich fühle mich von meine Freunden innerlich entfernt	1	2	3	4	5
30. Ich erhalte Unterstützung von Freunden oder Nachbarn.	1	2	3	4	5
31. Ich erhalte Unterstützung von meiner Familie.	1	2	3	4	5
32. Es ist schwierig, in der Familie von meiner Krankheit zu sprechen.	1	2	3	4	5
33. Meine Krankheit beeinträchtigt den Kontakt zu anderen Menschen (Freunde, Verwandte, Familie).	1	2	3	4	5
34. Ich fühle mich ausgeschlossen.	1	2	3	4	5
35. Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.	1	2	3	4	5

Stimmung

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
36. Ich bin deprimiert über meinen Gesundheitszustand.	1	2	3	4	5
37. Meine Krankheit macht mir Angst.	1	2	3	4	5
38. Ich kann mein Leben genießen.	1	2	3	4	5
39. Ich sehe einen Sinn in meinem Leben.	1	2	3	4	5
40. Ich habe Lust, etwas zu tun.	1	2	3	4	5
41. Haben sie sich in den letzten 2 Wochen an den meisten Tagen und die meiste Zeit des Tages deprimiert oder	1	2	3	4	5

bedrückt gefühlt?

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 42. Haben sie in den letzten 2 Wochen kein Interesse,
gehabt irgendetwas zu tun oder haben sie keine Freude
an Dingen gehabt, die ihnen sonst Spaß gemacht haben? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|

Gesamtbild

43. Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.

gar nicht ein wenig mäßig ziemlich sehr

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

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

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

gar nicht ein wenig mäßig ziemlich sehr

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7.3 Expanded Disability Status Scale

EDSS

FUNKTIONELLE SYSTEME

1. Motorische Funktionen Wert:.....

0 = normal

1 = abnorme Befunde ohne Behinderung

2 = minimale Behinderung, Patient klagt über Ermüdbarkeit oder KG 4 in 1-2 Muskelgruppen

3 = leichte oder mittelschwere Paraparese oder Hemiparese (KG 3-1), mittelschwere Tetraparese (KG 3) oder Monoplegie

5 = Paraplegie (KG 0 oder 1, Hemiplegie oder ausgeprägte Tetraparese (KG 2-1)

6 = Tetraplegie

Hüpfen auf einem Fuß: re:..... li:.....

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

2. Zerebelläre Funktionen Wert:.....

0 = normal

1 = abnorme Befunde ohne Behinderung

2 = leichte Ataxie (keine Funktionsstörung), erkennbarer Tremor

3 = mäßige Rumpf- oder Extremitätenataxie (benötigt Stock, Abstützen an Wänden, Funktionsstörung)

4 = schwere Extremitätenataxie (geht alleine nur einige Schritte, sitzt nicht ohne Stütze, Funktion konstant erschwert)

5 = Unfähigkeit zu koordinierten Bewegungen infolge Ataxie

3. Hirnstammfunktionen Wert:.....

0 = normal

1 = abnorme Untersuchungsbefunde

2 = mäßiger Nystagmus (nicht primär, aber BRN) oder anderweitig leichte Behinderung

3 = ausgeprägter Nystagmus, deutliche Paresen von äußeren Augenmuskeln, mäßige Funktionsstörung anderer Hirnnerven

4 = deutliche Dysarthrie oder andere ausgeprägte Funktionsstörung

5 = Unfähigkeit zu sprechen oder zu schlucken

4. Sensorium Wert:.....

0 = normal

1 = Abschwächung von Vibrationssinn oder Zahlen-Erkennen an einer oder 2 Extremitäten

2 = leichte Verminderung von Berührungs-, Schmerz- oder Lageempfinden und/oder mäßige Abschwächung des Vibrationssinns an 1 oder 2 Extremitäten; oder Verminderung entweder des Vibrationssinns oder des Zahlenerkennens allein an 3 oder 4 Extremitäten

3 = mäßige Verminderung von Berührungs-, Schmerz- oder Lageempfinden

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

5. Blasen- Mastdarmfunktionen Wert:..... Korrigiert*:.....

0 = normal *Konversion nach Kappos: 6=5, 5=4
 1 = leichter Harnverhalt, leichter Harndrang
 2 = mäßig ausgeprägter Harn- und/oder Stuhlverhalt; mäßig ausgeprägter imperativer Harn- bzw. Stuhlrand; seltene Harninkontinenz
 3 = häufige Urininkontinenz (intermitt. Selbstkatheterisierung 1-2/tgl., manuelle Blasen- bzw. Darmentleerung)
 4 = beinahe konstante Katheterisierung oder intermitt. >2mal/tgl. und konstante Verwendung von Hilfsmitteln zur Stuhleentleerung
 5 = Verlust der Blasenfunktion
 6 = Verlust von Blasen- und Darmfunktion

6. Sehfunktionen (Visus korrigiert) Wert:..... Korrigiert*:.....

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

7. Geistige Funktionen Wert:.....

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

LEISTUNGSSKALA

0,0 = Normale neurologische Untersuchung.

1,0 = Keine Behinderung, minimale Abnormitäten in einem funktionellen System (FS) (d.h. Grad 1).

1,5 = Keine Behinderung, minimale Abnormitäten in mehr als einem FS (mehr als einmal Grad 1).

2,0 = Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1).

2,5 = Minimale Behinderung in 2 FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1).

3,0 = Mäßiggradige Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere 0 oder 1) oder leichte Behinderung in 3 oder 4 FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder 1), aber voll gehfähig.

3,5 = Voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder 2 FS Grad 3; oder 5 FS Grad 2 (andere 0 oder 1).

4,0 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 h pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung. (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1)

4,5 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung. (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1)

5,0 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z.B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1 oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die für Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen)

5,5 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität unmöglich zu machen. (FS Äquivalente wie Stufe 5.0)

6,0 = Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant, der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (FS Äquivalente: Kombination von mehr als zwei FS Grad 3 plus)

6,5 = Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen. (FS Äquivalente wie Stufe 6.0). *Wer signifikant mehr als 100 m mit beidseitiger Unterstützung geht wird dennoch bei 6.0 eingestuft.*

7,0 = Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ihn ohne Hilfe. (FS Äquivalente Kombination von mehr als 2 FS Grad 4 plus, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein)

7,5 = Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt evtl. motorisierten Rollstuhl. (FS Äquivalente wie 7.0)

8,0 = Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden. Pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme. (FS-Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen)

8,5 = Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich. (FS-Äquivalente wie 8.0)

9,0 = Hilflloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren. (FS-Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus)

9,5 = Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren. (FS-

Äquivalente sind Kombinationen von Grad 4 und schlechter)
10 = Tod infolge MS.

8 Lebenslauf

9 Danksagung

Ich möchte mich bei Christoph Heesen für die Betreuung dieser Arbeit, die Überlassung des Themas und die umfassende Hilfe bei Rückfragen bedanken. Meinen Dank für die Erläuterung statistischen Fragestellungen möchte ich Julia Stephan und Jana Pöttgen aussprechen. Bei Nina Schäffler möchte ich mich für die Präsentation der Ergebnisse im Rahmen des 26th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis und die Erarbeitung der englischsprachigen Publikation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Ratgeberinnen Isabelle Busch und Maria Cäcilia Schweinberger.

Ich möchte diese Arbeit meiner Schwester Anna und meinen Eltern widmen, die mich immer unterstützt haben und dadurch das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

10 Eidesstattliche Versicherung

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

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

Unterschrift: