

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS)

Direktor Prof. Dr. med. Manuel Friese

Evaluation der Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS) als Scoring-Instrument für Schübe bei Multipler Sklerose

Dissertation

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

vorgelegt von:

Lisa Biedermann
aus Schwerin

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.11.2020**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Heesen

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Holger Schulz

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Eine Krankheit mit 1000 Gesichtern – Thematik und Zielsetzung	1
1.2 Das Krankheitsbild Multiple Sklerose.....	2
1.2.1 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.2.2 Epidemiologie	3
1.2.3 Klinik.....	3
1.2.4 Schub, Krankheitsverlauf und Prognose.....	5
1.2.5 Diagnostik	6
1.2.6 Therapeutische Ansätze.....	7
1.3 Scoring-Systeme und ihre Probleme	9
1.4 Fragestellung und Hypothese	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.2 Patientenkollektiv.....	12
2.3 Beurteilungsinstrumente.....	14
2.3.1 MS-Datenbank.....	14
2.3.2 Expanded Disability Status Scale.....	14
2.3.3 Multiple Sclerosis Functional Composite	16
2.3.4 Seiltänzergang.....	17
2.3.5 Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS	18
2.3.6 Hamburg Relapse Assessment Scale.....	19
2.4 Statistische Analyse	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Patientenkollektiv.....	23
3.2 Übersicht soziodemografischer und scoringbezogener Parameter	24
3.3 Gesamteinschätzung.....	28
3.3.1 EDSS	28
3.3.2 HALEMS	30
3.3.3 Krankheitsprogression.....	30
3.3.4 Schubeinschätzung Arzt versus Patient.....	31
3.3.5 HARAS.....	35
3.4 Gesamtscores der Bewertungsinstrumente HARAS, HALEMS und EDSS.....	43
3.5 Beschwerden im Schub.....	44
3.5.1 Syndrome bei Schüben	45

4 Diskussion.....	57
5 Zusammenfassung / Abstract.....	74
6 Abkürzungsverzeichnis	76
7 Literaturverzeichnis	77
8 Anhang.....	86
9 Danksagung	99
10 Lebenslauf.....	100
11 Eidesstattliche Erklärung	101

1 Einleitung

1.1 Eine Krankheit mit 1000 Gesichtern – Thematik und Zielsetzung

„Welche ‚Gesichter‘ habe ich bislang schon gesehen? Waren es ‚nur‘ die guten, da es ein guter Verlauf ist? Wie viele Gesichter werde ich noch sehen? Wieso kann sich diese Krankheit immer wieder anders zeigen? Was soll/kann/muss ich tun, damit sie mir in Zukunft ein ‚freundliches‘ Gesicht zeigt? Ich sehe in der Krankheit die ‚große Unbekannte‘. Sie kommt, ohne eingeladen worden zu sein, und zeigt sich oder auch nicht. Wäre sie personifiziert, würde ich sie als feige, hinterhältig, egoistisch und gemein beschreiben. Sie macht mich wütend, denn es ist nun mal nicht in Ordnung, einfach unangemeldet und derart präpotent in mein Leben zu platzen. Es gibt Momente, in denen ich versuche, sie so gut ich kann einfach nur anzunehmen. Womöglich verhält sie sich zurückhaltender, wenn ich mich ihr gegenüber netter verhalte?“

K. R., weiblich

Diese Worte einer Multiple-Sklerose-Betroffenen aus dem Buch „Diagnose Multiple Sklerose – Unser gemeinsamer Weg zu Lebensqualität mit MS“ von Siegrid Fuchs und Franz Fazekas, versuchen, die Unvorhersehbarkeit und Vielfältigkeit der Erkrankung und ihren Einfluss auf die Betroffenen darzustellen (Fuchs und Fazekas 2009).

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Die meist in Schüben auftretende neurologische Funktionsstörung ist eine der führenden Ursachen für Behinderungen des jungen Erwachsenenalters (Milo und Kahana 2010) – also eines Alters, in dem Gesundheit als Selbstverständlichkeit angesehen wird. Die vielfältige klinische Präsentation und die unterschiedlichen Verläufe machen die Deutung der Symptome oft unzuverlässig und langwierig. Schübe entstehen unerwartet und treffen den Erkrankten meist in ganz alltäglichen Lebenssituationen mit einschneidenden Konsequenzen.

Eine präzise Interpretation neurologischer Defizite und ihrer Veränderung ist Grundvoraussetzung für einen richtigen Umgang mit der Erkrankung. Es besteht großes Interesse an der Entwicklung eines validen Bewertungsmaßes der Krankheitszeichen. Die Erfassung der Krankheitsaktivität bei MS-Studien ist eine Herausforderung, und die bisher geläufigen Messinstrumente zeigen alle klare Grenzen auf (van Munster und Uitdehaag 2017).

Die Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS), ein MS-spezifischer Selbsteinschätzungsfragebogen zur Schubverlaufsdokumentation, stellt einen neuen Ansatz zur Messung der Krankheitsaktivität dar. In dieser Arbeit sollen Qualität und Aussagekraft dieses Bewertungsinstrumentes genauer untersucht und beurteilt werden. Alle diesbezüglichen Bestrebungen dienen dem Ziel, Menschen wie Frau K. R. in ihrem Umgang mit der chronischen Erkrankung bestmöglich zu unterstützen.

1.2 Das Krankheitsbild Multiple Sklerose

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Einleitend muss gesagt werden, dass es bisher keine zufriedenstellende Erklärung der Ursachen der Multiplen Sklerose gibt. Es steht fest, dass die MS eine komplexe Erkrankung mit vielen verschiedenen klinischen und pathologischen Phänotypen ist und es ebenso viele Theorien gibt, um die MS zu erklären. Viele Hinweise sprechen für eine autoimmune Reaktion mit einer abnormen Immunantwort des Organismus. Es gelang, Antikörper gegen verschiedene körpereigene Antigene zu identifizieren (Hohlfeld et al. 2016).

Allgemein akzeptiert ist die Vorstellung eines entzündlichen, durch T-Zellen und ihre Mediatoren getriggerten Verlustes an Axonen und ihren Myelinscheiden (Zhang 1994). Hierdurch entstehende charakteristische Läsionen (Entmarkungsherde) lassen sich im gesamten zentralen Nervensystem nachweisen. In diesen Arealen kommt es zu einer zunehmenden Gliafaserbildung (Gliose) mit Umbau- und Vernarbungsprozessen bis hin zur Atrophie (Kidd 1999).

Einigkeit herrscht in Expertenkreisen ebenfalls darüber, dass die Entstehung einer MS durch exogene Faktoren wie Umwelt und Lebensstil beeinflusst wird (Franklin und Nelson 2003). Besonders Rauchen und virale Infektionen, wie die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, konnten mit der MS in Verbindung gebracht werden (Belbasis et al. 2015).

Auch die genetische Prädisposition spielt eine Rolle (Oksenberg et al. 1999). So konnte das Krankheitsbild im Vergleich eineiiger zu zweieiigen Zwillingen in zehnfach höherer Rate bei eineiigen Zwillingen beobachtet werden. Familiäre und ethnische Häufungen von MS-Fällen wurden ebenfalls als Beleg für die genetische Komponente identifiziert (Bansil et al. 1995).

1.2.2 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose ist in unseren Breiten die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS). Wie viele Menschen aber wirklich betroffen sind, ist nicht bekannt und beruht auf Hochrechnungen.

Im Jahr 2008 veröffentlichte die World Health Organisation (WHO) die Ergebnisse einer zweijährigen, umfangreichen Studie. Mehr als 100 Länder wurden bezüglich des Vorkommens von Multipler Sklerose befragt. Wie bereits zuvor bekannt, konnte auch hier gezeigt werden, dass die MS eine globale Erkrankung ist. Die Prävalenz variiert stark mit der höchsten Rate in Nordamerika und Europa (> 100/100.000 Einwohner) und dem geringsten Vorkommen in Ostasien und Subsahara-Afrika (2/100.000 Einwohner) (Leray et al. 2016). Die WHO schätzt hierbei die weltweite Anzahl von 2,3 Millionen Menschen, bei denen MS diagnostiziert wurde (Browne et al. 2014). Davon leben fast 50 % der Betroffenen in Europa – in einer Region, in der das medizinische Dokumentationssystem deutlich weniger lückenhaft ist als in der restlichen Welt, wie zum Beispiel in Russland oder Bolivien (World Health Organisation 2008).

Die Multiple Sklerose hat, im Vergleich zu vielen anderen neurologischen Erkrankungen, einen relativ geringen Einfluss auf die Lebenserwartung. Studien haben gezeigt, dass die durchschnittliche Lebensdauer knapp sechs bis sieben Jahre unter der der Normalbevölkerung liegt (Marrie et al. 2015; Sadovnick et al. 1992).

Nur wenige chronische Erkrankungen manifestieren sich bereits in jungen Jahren – die Multiple Sklerose ist eine davon. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 20 bis 40 Jahren. Aber auch ein Auftreten bereits im Kindes- und Jugendalter ist nicht selten. Von allen MS-Fällen treten 3 % bis 5 % bei Patienten unter 16 Jahren auf (Boiko et al. 2002).

Die Multiple Sklerose betrifft derzeit Frauen doppelt bis dreimal so häufig wie Männer (Pugliatti et al. 2006). Diese Geschlechtsverteilung scheint einem konstanten Wandel zu unterliegen. Eine Reihe von Studien konnte aufdecken, dass die Frauenquote innerhalb der letzten 100 Jahre zugenommen hat und weiter zunimmt (Bove und Chitnis 2013; Sellner et al. 2011).

1.2.3 Klinik

Bei etwa 90 % der MS-Fälle zeigt sich als erstes Anzeichen ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) (Tullman 2013). Dieses Syndrom macht sich häufig als isolierte Sehstörung in Form von verschwommenem Sehen (Retrobulbärneuritis) oder als Sensibilitätsstörung über mehr als 24 Stunden Dauer bemerkbar (Marcus und Waubant

2013). Ebenso kann sich ein Krankheitsbeginn aber auch durch Erschöpfung (Fatigue) oder Schwindel darstellen (Feinstein et al. 1992).

Die Bandbreite klinischer Symptomatik ist vielfältig. Teils sind die Krankheitszeichen sehr deutlich, teils werden sie vom Patienten kaum wahrgenommen. Die Ausprägung der Symptome hängt stark von der jeweiligen Lokalisation und Schwere der axonalen Schädigung ab (Calabrese et al. 2012). Auch wenn der Befall in nahezu allen Arealen des Zentralnervensystems auftreten kann, so zeigt sich doch, dass Verteilung und Form charakteristischen Mustern folgen. Zu den Prädilektionsstellen zählen in erster Linie die Sehnerven sowie Cerebellum, Zervikalmark und periventrikuläres Marklager (McDonald und Ron 1999). Gehäuft und auch in Kombination auftretende Symptome sind spastische Paresen, Extremitäten- und Gangataxien, zentrale Visusminderung, Doppelbilder, Parästhesie, Dysarthrie sowie Blasen- und Sexualstörungen (Schmidt 2012). Tabelle 1 stellt die typischen klinischen Beschwerden der Erkrankung und die Häufigkeit ihres Auftretens dar.

Tabelle 1: Häufigkeit neurologischer Symptome der MS nach Stuke (Stuke et al. 2009)

Symptom	Häufigkeit	KHD < 2 Jahre	KHD > 15 Jahre
	<i>n</i> = 16554	<i>n</i> = 1052	<i>n</i> = 4747
Fatigue	6726	167 (41%)	1461 (68%)
Spastik	7012	68 (17%)	1796 (76%)
Miktionsstörung	6573	79 (21%)	1619 (74%)
Ataxie/Tremor	6384	96 (24%)	1181 (57%)
Schmerzen	6548	100 (25%)	902 (42%)
Depression	6632	96 (24%)	806 (38%)
Kognitive Störung	6239	76 (20%)	823 (41%)
Sexuelle Störung	4951	28 (8%)	409 (27%)
Defäkationsstörung	6040	18 (5%)	613 (31%)
Okulomotorische Störung	6542	60 (15%)	506 (24%)
Dysarthrie/Dysphonie	6189	18 (5%)	410 (20%)
Dysphagie	6183	5 (1%)	256 (13%)
Sonstige Paroxysmen	5980	8 (2%)	75 (4%)
Epileptische Anfälle	6215	6 (2%)	76 (4%)

KHD (Krankheitsdauer) = Zeit seit Beginn der Symptome

Die erste Spalte gibt die Gesamtzahl der im Datensatz erfassten Patienten an.

Die Zahlen in der Spalte „Häufigkeit“ geben die absolute Anzahl der Patienten mit diesem bestimmten Symptom an. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Einträge pro Symptom in der Spalte „*n*“.

Die Spalten KHD < 2 Jahre bzw. KHD > 15 Jahre stellen die Anzahl der aufgezeichneten Symptome nach Erkrankungsdauer der Patienten dar. Die Prozentangaben beziehen sich auf jene Patienten mit der entsprechenden Krankheitsdauer für die Daten, die zu diesem Symptom verfügbar waren.

Die Angaben in Tabelle 1 stammen aus einem deutschen MS-Register, in das Daten von 86 MS-Zentren mit 16.554 Patienten einfließen und ausgewertet wurden. Es zeigte sich, dass der Einfluss der Krankheit auf die Lebensqualität durch die hohe Anzahl an Personen mit „unsichtbaren“ Symptomen wie Erschöpfung, kognitiver Dysfunktion und Depression geprägt ist (Stuke et al. 2009).

Neben den oben aufgelisteten Symptomen gibt es viele weitere Möglichkeiten der klinischen Manifestation, die unterschiedlich schwer diagnostizierbar sind. Es können jedoch nicht alle Beschwerden, die ein MS-Betroffener aufweist, der Multiplen Sklerose angelastet und eventuell sogar als Schub deklariert werden, eine Abgrenzung fällt hier allerdings häufig schwer.

1.2.4 Schub, Krankheitsverlauf und Prognose

Krankheitsschübe sind ein wichtiges Charakteristikum der MS. Schon aus Überlieferungen der Wikingerzeit wird von plötzlich eintretender Blindheit mit Sprachstörung berichtet, die sich dann nach einigen Tagen wieder zurückbildete (Poser 1995).

Ein Schub ist definiert als akutes Auftreten neurologischer Ausfälle oder reaktivierter Krankheitszeichen über mehr als 24 Stunden. Zudem müssen die Symptome einer mehr oder weniger vollständigen Regredienz unterliegen (Remission). Zwischen zwei Ausfällen muss ein Zeitraum von mindestens einem Monat vergehen, und andere Ursachen, die die Symptome ebenfalls erklären könnten, wie beispielsweise Fieber oder Infektionen, müssen ausgeschlossen sein (McDonald et al. 2001).

Von den Betroffenen weisen 85 %, zumindest zu Beginn der Erkrankung, einen Verlauf in Schüben auf, bei dem sich die Beschwerden innerhalb von sechs bis acht Wochen zurückbilden (Vollmer 2007). Bei Symptomen, die sich innerhalb eines halben Jahres nicht rückläufig zeigen, liegt die Rückbildungswahrscheinlichkeit unter 5 % (Ellison et al. 1994).

Die Klassifikation der MS unterliegt einem kontinuierlichen Wandel. Zum derzeitigen Stand der Forschung wird die MS nach Lublin wie folgt unterteilt.

Tabelle 2: Einteilung der MS (Lublin et al. 2014)

Klinischer Verlauf – Phänotyp	Subklassifikation
Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)	nicht aktiv aktiv
Schubförmig remittierender Verlauf (RRMS)	nicht aktiv aktiv
Primär progredienter Verlauf (PPMS) oder Sekundär progredienter Verlauf (SPMS)	nicht aktiv und ohne Progression nicht aktiv, aber mit Progression aktiv und ohne Progression aktiv, aber mit Progression

Aktiv = jährlicher Nachweis einer Schubaktivität oder MRT-Aktivität

Progression = jährliche klinische Einschätzung

Das CIS gilt als die erste klinische Präsentation der Erkrankung, trotz des Fehlens von Zeichen der zeitlichen Dissemination (Ntranos und Lublin 2016).

Nach durchschnittlich 15 bis 20 Jahren kommt es bei 90 % der Patienten zu einem Übergang der schubförmigen in die sekundär progrediente Form (Trojano et al. 2003).

Die Variabilität des Verlaufs lässt jedoch eine konkrete Aussage zur Prognose der MS kaum zu. Fest steht, dass sich ein schubförmiger Verlauf prognostisch günstiger verhält als ein chronisch-progredienter Verlauf. Jedoch lässt zum Beispiel die Anzahl der Schübe in den ersten zwei Erkrankungsjahren nur sehr eingeschränkte Rückschlüsse auf die Prognose der Erkrankung zu (Amato und Ponziani 2000). Um ein frühzeitiges Erkennen der Erkrankung zu ermöglichen, bedarf es einer regelmäßigen Überarbeitung und Anpassung insbesondere der diagnostischen Kriterien.

1.2.5 Diagnostik

Bis heute ist die Multiple Sklerose größtenteils eine reine Ausschlussdiagnose. Es wurden unzählige Bemühungen unternommen, die MS als Erkrankung rechtzeitig und treffsicherer erkennen zu können. Von einem „Test“ auf Multiple Sklerose ist man jedoch noch weit entfernt.

Die im Jahr 1965 veröffentlichten Schuhmacher-Kriterien definierten erstmals zu erfüllende klinische Merkmale für die Diagnose MS (Schumacher et al. 1965). Seither wurden diese Kriterien mehrfach überarbeitet, modifiziert und an neue Erkenntnisse adaptiert.

Die Konsensusgruppe um Charles M. Poser publizierte etwa 20 Jahre später die lange Zeit anerkannten und angewandten Poser-Kriterien. Diese Kriterien berücksichtigten ergänzend zu den klinischen Kriterien technische Untersuchungsergebnisse, wie Liquorbefunde und elektrophysiologische Nachweise der räumlichen Verteilung der Entmarkungsherde (Poser et al. 1983).

Die in den Folgejahren stark zunehmende Bedeutung der bildgebenden Diagnostik in der Neurologie bedingt eine kontinuierliche Reevaluation. Eine Modifikation der alten Diagnoseleitlinien wurde auf Grundlage der Ergebnisse kranialer Magnetresonanztomografie (MRT) eingeleitet. Sie bilden die 2000/2001 vorgestellten und wiederholt, zuletzt 2017, angepassten McDonald-Kriterien. Die Diagnosestellung fordert seither eine zeitliche und örtliche Dissemination (Thompson et al. 2018). Das heißt, dass die Beschwerden zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Lokalisationen im ZNS nachweisbar sein müssen.

Durch stetige Weiterentwicklung, technische Fortschritte und Hinterfragung des Altbekannten ist es gelungen, die Treffsicherheit der Diagnose zu erhöhen. Die schnellere Diagnosestellung ermöglicht einen frühen Therapiebeginn und damit einen Versuch, das Fortschreiten der Erkrankung so gut wie möglich zu verzögern. Vermutlich kann ein früher Therapiebeginn mit einem besseren klinischen Verlauf assoziiert sein (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2004).

1.2.6 Therapeutische Ansätze

Die Multiple Sklerose ist nach dem derzeitigen Stand wissenschaftlicher Erkenntnis nicht heilbar, aber es gibt eine Reihe von Behandlungsansätzen. Die Therapieoptionen der MS können grundsätzlich in drei Gruppen eingeteilt werden.

Den ersten Pfeiler bildet die symptomatische Therapie mit dem Bestreben einer Verbesserung der Lebensqualität. Hierzu zählen zum Beispiel alle nicht-medikamentösen Therapien wie Ergo- oder Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung. Aufgrund der nicht zu unterschätzenden psychischen Komponente der Erkrankung rückt die Psycho- und Soziotherapie immer mehr in den Vordergrund. Ebenfalls zur symptomatischen Therapiegruppe zählen die nicht MS-spezifischen medikamentösen Behandlungen. Vor allem Spastik, Fatigue, Depression oder Schmerz kann unterstützend entgegengewirkt werden (Kamm et al. 2014; Sa et al. 2011).

Den zweiten Pfeiler bildet die Schubtherapie. Standardmedikament des akuten Schubes sind Glukokortikoide. In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe von hochdosiertem Methylprednisolon, als sogenannte Stoßtherapie, über drei bis fünf Tage ein beschleunigtes Abklingen von Schubsymptomen bewirkt (Buckley

et al. 1982; Burton et al. 2012; Milligan et al. 1987; Myhr und Mellgren 2009). Aktuell gibt es keinen Hinweis dafür, dass die Schubtherapie auch einen positiven Einfluss auf die Langzeitprognose hat (Burton et al. 2012). Die kurzfristige Wirkung beruht vermutlich auf den entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiödematösen Eigenschaften von Steroiden. Diese erwünschten Eigenschaften müssen jedoch mit den nicht zu unterschätzenden Nebenwirkungen abgewogen werden. Als einige unerwünschte und eventuell folgenreiche Reaktionen seien Stimmungsschwankungen, Blutzuckerentgleisung, Hypertonus und Magenbeschwerden bis zur gastrointestinalen Blutung zu nennen (Andersson und Goodkin 1998).

Bei Symptompersistenz über mehr als zwei Wochen nach Steroid-Stoßtherapie kann weiterführend eine Plasmapherese erwogen werden. Aus Kohortendaten konnte bei kortisonrefraktären MS-Schüben mittels Plasmapherese eine Beschwerdebesserung in über 70 % der Fälle beobachtet werden (Trebst et al. 2009).

Den dritten Pfeiler bildet die sogenannte verlaufsmodifizierende Langzeittherapie, die grundsätzlich nach milder/moderater und (hoch-)aktiver Verlaufsform unterteilt wird. Die Grundlage dieses Pfeilers stellt die Modulation und Suppression des Immunsystems dar. Insbesondere für die milden bis moderaten Verläufe sind hier, mit über 15 Jahren am längsten auf dem Markt, die beiden Vertreter Interferon-beta und Glatirameracetat zu erwähnen. Nachweislich reduzieren sie die mittlere jährliche Frequenzrate von Schüben um etwa 30 % (Havla et al. 2012).

Zu den neueren Immunmodulatoren zählt unter anderem Teriflunomid. In seinen Zulassungsstudien konnte ein Rückgang der Schubrate pro Jahr um bis zu 31,5 %, sowie eine Verlangsamung des Fortschreitens der Behinderung und eine Verringerung der Läsionen im MRT verzeichnet werden (O'Connor et al. 2011). Aber auch Dimethylfumarat konnte in zwei Zulassungsstudien eine jährliche Reduktion der Schubrate um 49 % zeigen (Fox et al. 2012; Gold et al. 2012).

Bei (hoch-)aktiver schubförmig verlaufender MS kommen die Immuntherapeutika Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab und seit neuestem auch Daclizumab zum Einsatz.

Natalizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, konnte sich besonders durch Senkung der Schubfrequenz bei hochaktiven RRMS beweisen (O'Connor et al. 2004).

Immunsuppressive Vertreter wie Azathioprin, Mitoxantron oder Cyclosporin hemmen unselektiv das Immunsystem und wirken sich somit ebenfalls positiv auf Schubrate und Progression der Erkrankung aus (Hemmer et al. 2006).

Die Entscheidung zur Therapie hängt von vielen Faktoren ab und sollte mit der individuellen Situation des Patienten harmonieren. Die dominierenden Beschwerden

bestimmen die symptomatische Therapie; Verlauf und Abwägen von Wirkung und Nebenwirkung entscheiden über die Schubtherapie. Die Lebensplanung (z .B. Kinderwunsch) hat einen starken Einfluss auf die Wahl der Dauertherapie. Auch wenn keine der heutigen Behandlungsmöglichkeiten kausale Ansätze hat, so kann häufig durch rechtzeitige und adäquate Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden.

1.3 Scoring-Systeme und ihre Probleme

Scoring-Systeme sind in der Medizin weit verbreitete Messverfahren. Besonders dort, wo schnelles, einheitliches und systematisiertes Handeln notwendig ist, wie beispielsweise in der Notfall- oder Intensivmedizin, kommen Scoring-Systeme vermehrt zum Einsatz.

Definiert ist ein Scoring-System nach Sachs als ein „Punktevergabe-System zur summarischen Beurteilung einer Veränderung von Ausprägungen ordinaler Merkmale nach einer Behandlung für den Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben“ (Sachs 1993, S 206).

Die überwiegende Anzahl der Scoring-Systeme funktioniert mithilfe von Punktesystemen, wobei jedem Parameter oder jeder Antwortmöglichkeit ein Punktwert zugeordnet wird. Das Vorhandensein klinischer Symptome oder von Diskrepanzen eines Parameters vom Vergleichswert wird mit einer Zahl versehen. Das Prinzip von Scores besteht darin, durch die Summierung der einzelnen Punktwerte den Ausprägungsgrad eines Zustandes zu beschreiben und vergleichbar zu machen. Der Zahlenwert kann Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose, des Krankheitsverlaufs, Therapieerfolgs oder etwa der Prognose geben (Schuster 1991).

Hier stellt sich allerdings die Frage, ob diese Systeme auch geeignet sind, um über den individuellen Patienten zu urteilen. Wie kann sichergestellt werden, dass das Scoring-Instrument misst, was es zu messen vorgibt?

Wie alle Messverfahren unterliegen auch Scoring-Systeme systemischen Fehlern und Störfaktoren. Für die korrekte Anwendung müssen diese Fehler und Störfaktoren bekannt sein und entsprechend berücksichtigt werden. Allgemeine Limitationen sind beispielsweise die patientenspezifischen oder altersbedingten Einschränkungen (Peter und Welte 1997).

Allgemeine und unspezifische Instrumente werden überwiegend verwendet, um verschiedene Gruppen zu vergleichen. Krankheitsspezifische Instrumente sind

ausgerichtet auf bestimmte Gesundheitsprobleme und sind sensitiver dafür, kleine Veränderungen zu erkennen und zu quantifizieren (Patrick und Deyo 1989).

Die MS ist durch ihre vielfältigen und unspezifischen Symptome und chronischen Verläufe gekennzeichnet. In klinischen Studien zeigen sich, insbesondere durch die Komplexität der MS-Population, Schwierigkeiten in der Messung der Progression der Erkrankung (Goldman et al. 2010).

Mit dem Erkenntniswachstum über die MS steigen auch die Qualität der Studienlage und das Bewusstsein für die Erkrankung. Viele neue Messinstrumente und Behandlungsansätze werden regelmäßig veröffentlicht. Für den Patienten scheint in erster Linie eine Verbesserung, respektive Stabilisierung der Erkrankung, und eine Reduktion der Schübe maßgeblich zu sein (D'Souza et al. 2008). Um zum Beispiel die Wirksamkeit einer Intervention erfassen zu können, ist es wichtig, ein robustes, valides, zuverlässiges und universell einsetzbares Messinstrument zu haben (Cohen et al. 2012).

Zu den wichtigsten und im Alltag der MS etablierten Scoring-Instrumenten zählt die EDSS (Expanded Disability Status Scale). Sie wird zusammen mit den weiteren verwendeten Beurteilungsinstrumenten in Kapitel 2.3 erläutert.

1.4 Fragestellung und Hypothese

Einige Merkmale können „einfach“ gemessen werden, wie zum Beispiel das Gehvermögen. Viele andere Merkmale müssen umständlich erschlossen werden. So ist es eine komplexe Aufgabe, neuropsychiatrische Komponenten wie Fatigue und Depression zu erfassen und einer objektiven Bewertung zugänglich zu machen.

In der vorliegenden Arbeit soll mithilfe einer Stichprobe MS-erkrankter Patienten untersucht werden, was verschiedene Rating-Inventare im Schub darzustellen vermögen. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf dem neuen, speziell zur Schubverlaufsdokumentation entwickelten Fragebogen HARAS (Hamburg Relapse Assessment Scale). Bewertet werden soll dieser mittels der validierten Standardinstrumente EDSS (Expanded Disability Status Scale), MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) und HALEMS (Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS).

Es wurde folgende Hypothese untersucht:

Hypothese:

Der HARAS-Fragebogen ist in der Lage, die Entwicklung und Rückbildung von Schubbeschwerden besser abzubilden als Standardinstrumente.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retro- und prospektive Studie einer Stichprobe von an Multipler Sklerose erkrankten Patienten der MS-Tagesklinik und Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Das zu untersuchende Inventar und die Grundlage dieser Arbeit bildet die Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS). Das ist ein Fragebogen, entwickelt mit dem Ziel, den Verlauf der MS-Erkrankung insbesondere im Schub zu erfassen. Erarbeitet wurde das hier verwendete Tool in der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Der zweiseitige Bogen setzt sich aus zehn Fragen zusammen, die anhand vorgegebener Antwortmöglichkeiten vom Patienten in der MS-Ambulanz beantwortet werden. Das Ausfüllen des Fragebogens findet im Regelfall während der klinischen Vorstellung bei Auftreten eines Schubes und der Verlaufskontrollen statt. Die Untersuchungen und Tests wurden durch das Fachpersonal der MS-Sprechstunde durchgeführt. Pro Teilnehmer wurden jeweils Informationen zu drei Zeitpunkten erhoben. Diese setzten sich aus der primären Vorstellung bei Neuauftreten eines Schubes sowie aus den Verlaufskontrollen zwei und sechs Wochen nach Schubbeginn zusammen.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden weibliche und männliche Betroffene ohne Alterseinschränkung eingeschlossen.

Da der HARAS-Fragebogen schon zu Beginn dieser Arbeit klinisch im Einsatz war, konnten retrospektive Daten aus dem Zeitraum von Oktober 2011 bis Februar 2013 gewonnen werden. Das für die Studie infrage kommende Patientengut wurde, für den retrospektiven Anteil, aus den elektronischen Akten sowie Papierakten der MS-Ambulanz ausgewählt. Mehr als zwei Drittel (70 %) der Daten wurden damit aus der Archivdokumentation erhoben. Knapp ein Drittel (30 %) der benötigten Informationen konnte prospektiv erhoben werden. Für die retrospektive Datenerhebung wurden die Daten aller Patienten der MS-Ambulanz, die seit Oktober 2011 vorstellig wurden, gesichtet. Die Informationen wurden elektronischen Arztbriefen und Papierakten entnommen. Davon wurde der Anteil der Patienten selektioniert, der während dieser Zeit einen

Schub erlitt. Anschließend wurde in den Patientenakten nach dem Vorliegen eines ausgefüllten HARAS-Fragebogens recherchiert. Nicht berücksichtigt wurde der Immuntherapiestatus des Patienten.

Patienten, die obige Kriterien erfüllten, wurden in eine dafür angelegte Datenbank eingepflegt. Es erfolgte die Erfassung der zugehörigen demografischen und MS-spezifischen Daten, der entsprechenden Ergebnisse der Rating-Inventare EDSS, HARAS und HALEMS und der Testergebnisse des MSFC. Eine detaillierte Beschreibung der Messinstrumente folgt in Kapitel 2.3. Es werden somit objektive und raterbasierte Verfahren sowie Messgrößen, die auf Patienteneinschätzungen basieren, sogenannte patient-reported outcome measures (PROMS), erhoben.

Die Instrumente werden im Folgenden vorgestellt und befinden sich in der verwendeten Version im Anhang Nummer 2-7. Diese Datenerhebung wurde zwei (T14) und sechs (T42) Wochen nach Erstvorstellung ebenfalls durchgeführt. Der prospektiven Kohorte wurde zusätzlich ein Dokumentationsbogen beigefügt. Bei Vorstellung eines Patienten mit begründetem Verdacht auf ein Schubgeschehen, wurde der Krankenakte das in Anhang 1 abgebildete Formular beigefügt. Es werden unter anderem das Erstellungsdatum der in dieser Studie relevanten Bewertungsscores zum Zeitpunkt Null sowie zwei und sechs Wochen nach Erstvorstellung erfasst. Der Vordruck dient der besseren Überschaubarkeit der Vollständigkeit der Rating-Inventare. Er sollte eine kontinuierliche Erhebung der notwendigen Angaben und eine regelgerechte Einbestellung der Patienten zu den Nachkontrollterminen unterstützen. Die Folgevorstellung T14 musste sich im Zeitraum von zehn bis 21 Tagen nach T0 befinden. Die Verlaufskontrolle T42 wurde im Zeitraum von 30 bis 54 Tagen nach T0 toleriert.

Ausschlusskriterien

Primär exkludiert wurden Patienten, bei denen mehr als fünf fehlende Angaben pro Tool vorlagen, sowie Patienten, bei denen der HARAS-Fragebogen zu Schubbeginn nicht ausgefüllt wurde. Da die Grundvoraussetzung das Vorhandensein eines Schubes ist, wurden Patienten mit primär chronisch-progredientem Verlauf ebenfalls nicht eingeschlossen.

2.3 Beurteilungsinstrumente

Zur Beurteilung neurologischer Defizite bei MS wird eine Reihe von Rating-Inventaren eingesetzt. Die folgenden Instrumente bilden die Grundlage dieser Arbeit und sollen an dieser Stelle vorgestellt werden. Sie wurden, je nach Design, durch den Arzt oder den Patienten am Vorstellungstag ausgefüllt bzw. durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden kodiert, pseudonymisiert und in eine hierfür erstellte Datenmaske übertragen. Fehlende und nicht plausible Antworten wurden mit „keine Angaben“ kodiert und von der Auswertung ausgeschlossen.

2.3.1 MS-Datenbank

Die Erhebung der Basisdaten erfolgte mittels Angaben aus dem in der MS-Ambulanz etablierten Dokumentationsprotokoll zur MS-Datenbank (siehe Anhang 2). Dieses Formular wurde der Patientenakte bei Vorstellung in der Ambulanz regulär beigelegt. Es werden personenbezogene Daten (Geburtsdatum, Geschlecht) und krankheitsbezogene Fakten (Erstdiagnose, Verlaufsform, maximale Gehstrecke, Beeinträchtigung und Progression aus Arzt- und Patientensicht, Schubfrequenz, eventuelle Therapie) sowie Ergebnisse durchgeführter Rating-Inventare (T7.5, TTW, SDMT, 9HPT, Kernfragen HALEMS) zusammengefasst. Zur Sicherstellung der Übereinstimmung der Angaben wurden vorliegende Arztbriefe zum Vergleich der Aussagen herangezogen. Die Angaben wurden anteilig aus den vorliegenden Fragebögen übernommen, wie zum Beispiel die Frage nach der Progression der Erkrankung aus Patientensicht. Diese Frage findet sich im HALEMS wieder.

Um Vergleiche zum Beispiel des Progress-Ratings zwischen Arzt und Patient anstellen zu können, wurde den einzelnen Antwortmöglichkeiten ein Zahlenwert zugeordnet (erheblich besser = 1, deutlich besser = 2, besser = 3, gleich = 4, schlechter = 5, deutlich schlechter = 6, massiv schlechter = 7).

Die maximale Gehstrecke konnte mit einer frei wählbaren Streckenangabe dokumentiert werden. Bei einer unbegrenzten Gehstrecke wurde der Wert für weitere statistische Auswertungen mit 10.000 m gleichgesetzt.

2.3.2 Expanded Disability Status Scale

Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) ist der am weitesten verbreitete und am besten evaluierte Bewertungsmaßstab im Bereich der Multiplen Sklerose (siehe Anhang 3).

In zahlreichen Studien konnten Validität und Reliabilität des Instruments nachgewiesen werden (Amato et al. 1988; Fischer et al. 1999; Francis et al. 1991; Hobart 2000). Der Bogen wurde in dieser Form 1983 von J. F. Kurtzke erarbeitet und dient der Quantifizierung des Behinderungsgrades MS-erkrankter Patienten (Kurtzke 1983). Er ist auf alle MS-Betroffenen anwendbar, unabhängig von Schwere und Typ der Erkrankung.

Die Grundlage bildet die Statureinschätzung folgender funktioneller Systeme (FS) nach Kurtzke:

1. motorische Funktionen (körperliche Ermüdbarkeit, Lähmungserscheinung)
2. zerebelläre Funktionen (Tremor, Ataxie)
3. Hirnstammfunktionen (Nystagmus, Sprach- und Schluckstörung)
4. Sensorium (Berührungs-, Schmerz- und Lageempfinden)
5. Blasen- und Mastdarmfunktionen (Harn- und Stuhlverhalt)
6. Sehfunktionen, Visus korrigiert (Skotom, Visus)
7. geistige Funktionen (Wesensveränderung, Demenz)

Die Beurteilung geschieht durch den behandelnden Arzt auf Basis einer neurologischen Untersuchung (Fremdeinschätzung). Jedem der sieben FS wird ein Wert zwischen null und fünf bzw. sechs zugeteilt. Je schwerer das neurologische Defizit, desto größer der Wert. Dabei entspricht der Wert Null jeweils einem unauffälligen Normalzustand.

Nach der Bewertung der funktionellen Systeme folgt eine Einschätzung der Mobilität. Dies geschieht durch Messung der, ohne Pause, zurücklegbaren Gehstrecke. Aus praktikablen Gründen wird bei gering eingeschränkten Patienten eine Schätzung der Entfernung vorgenommen. Aus der Kombination der Punkte der FS und der Gehstrecke wird in einer Leistungsskala der Gesamtscore erhoben. Er hat eine Spannweite von 0.0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10.0 (Tod infolge MS). Die Abstufung erfolgt in 0.5-Schritten. Volle Gehfähigkeit (> 500 m ohne Hilfe) wird durch Werte kleiner als 4.0 angegeben. Darüber hinaus kommt es zu einer graduellen Abnahme der Mobilität. Es handelt sich hier um ein ordinalskaliertes Analysemodell. Herkömmlicherweise wurde bei kleinen Stichproben der Median, anstelle des arithmetischen Mittels, zur valideren Berechnung gewählt.

2.3.3 *Multiple Sclerosis Functional Composite*

Der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ist ein standardisierter, dreiteiliger Test zur Erfassung neurologischer Funktionen in Form eines Leistungsinventars. Er dient einer quantitativen Einschätzung der Bewegungsabläufe der oberen und unteren Extremität sowie der kognitiven Fähigkeiten des Patienten (Cutter 1996). Hierzu werden die drei folgenden einfachen und objektiven Tests verwendet:

Nine-Hole Peg Test:

Die Beeinträchtigung der manuellen Geschicklichkeit ist eine häufig gemeldete Behinderung bei Menschen mit MS. Der Nine-Hole Peg Test (9-HPT) wird als ein Goldstandardmaß der manuellen Geschicklichkeit angesehen und ist in der MS-Forschung und klinischen Praxis weit verbreitet (Feys et al. 2017).

Bei dem Test wird der Patient angewiesen, neun kleine Stifte einzeln nacheinander mit einer Hand in die Löcher eines Steckbrettes zu sortieren und anschließend wieder zu entfernen. Gemessen wird die Zeit, die der Patient benötigt, um die Stifte aus dem Behälter in das Steckbrett und wieder zurück in den Behälter zu sortieren. Es erfolgen zwei Durchläufe pro Hand. Der Test sollte zuerst mit der dominanten und anschließend mit der adominanten Hand durchgeführt werden. Anschließend wird der Mittelwert aus beiden Messungen, jeweils für die rechte und für die linke Hand, in Sekunden errechnet. Zudem wird notiert, welche Seite die dominante ist. Es muss darauf geachtet werden, dass das Steckbrett auf einer festen Unterlage steht und alle vier Durchläufe hintereinander durchgeführt werden, um identische Bedingungen mit hoher Reproduzierbarkeit zu schaffen.

Symbol Digit Modalities Test:

Zur Messung der kognitiven Funktionen wurde im MSFC primär der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) eingesetzt. Dieser Test misst in erster Linie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die Informationen werden dem Probanden akustisch in Form von Zahlen über ein Tonbandgerät präsentiert (Gronwall 1977). Alternativ wird der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) eingesetzt, der patientenfreundlicher ist. Er ist in Anhang 4 zu sehen und wird in dieser Form auch in der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf angewandt. Der Test wurde als einfaches, kostengünstiges und patientenfreundliches Screening-Instrument zur Aufdeckung zerebraler Dysfunktionen entwickelt (Smith 1991).

Der SDMT verbindet und objektiviert Aufmerksamkeit, visuelles Scannen und Reaktionsvermögen (Sheridan et al. 2006). Im Gegensatz zum PASAT arbeitet der

SDMT visuell. Dem Patienten wird ein Arbeitsblatt vorgelegt, auf dem sich eine Verschlüsselungsleiste, bestehend aus neun Symbolen mit zugeordneten Zahlen, befindet. Er wird dann aufgefordert, sich die Kombinationen aus Zahl und Symbol einzuprägen. Die Aufgabe besteht darin, in den anschließenden 90 Sekunden möglichst vielen wahllos aufeinanderfolgenden Symbolen die zugehörigen Zahlen zuzuordnen. Es darf jederzeit mit der Verschlüsselungsleiste verglichen werden. Bei motorisch eingeschränkten Personen kann die Zuordnung auch verbal erfolgen, um eine Ergebnisverfälschung durch Schwierigkeiten beim Schreiben zu vermeiden. Das Testergebnis ergibt sich aus der Anzahl der richtig zugeordneten Kombinationen. Diesem Wert wird in einer Tabelle die Standardabweichung (SD) von der Normalbevölkerung (alters- und ausbildungsabhängig) zugeordnet. Liegt eine Abweichung von ≥ 1.5 SD unterhalb der Bildungs- und Altersnorm vor, kann dies ein Indiz für ein kognitives Defizit darstellen. Je stärker die Abweichung, desto schwerer das Defizit (Scherer et al. 2004).

25-Foot-Walk:

Unter den verfügbaren Instrumenten zur Bewertung der Motorik der unteren Extremität gilt der 25-Foot-Walk, auch T7.5 genannt, als eine der besten Messungen in seinem Feld (Goldman et al. 2013). Aufgrund seiner leichten Anwendbarkeit ist der T7.5 der am häufigsten verwendete standardisierte Test der Gehfunktionsmessung bei MS-Patienten, sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung (Bethoux und Bennett 2011).

Bei dem T7.5 wird der Patient aufgefordert, eine vorgegebene Strecke von 7.5 m (entspricht 25 Fuß) schnellstmöglich zu gehen, ohne zu rennen. Für reproduzierbare Testbedingungen wurde in der MS-Ambulanz eine gerade Flurstrecke von entsprechender Länge abgesteckt. Der Durchlauf wird zweimal mittels Stoppuhr gemessen, und der Durchschnittswert wird gebildet. Der T7.5 gibt in erster Linie Auskunft über den Grad der Gehfähigkeit des Probanden.

2.3.4 Seiltänzerengang

Bei diesem Test wird eine vorgegebene Strecke von 3.5 m im Seiltänzerengang, also einen Fuß vor den anderen auf einer gedachten Linie, zurückgelegt (TTW = Timed Tandem Walk). Der Durchlauf wird einmal mit offenen und einmal mit geschlossenen Augen durchgeführt, ähnlich dem T7.5 wiederholt, und es wird ein Mittelwert errechnet. Der TTW dient der Einschätzung von Gangunsicherheiten und Gleichgewichtssinn. In

einer Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass der TTW als ein früher Indikator für motorische und zerebelläre Einschränkungen geeignet ist (Stellmann et al. 2014).

2.3.5 *Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS*

Der Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HALEMS), auch bekannt als Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS (HAQUAMS), ist ein subjektives Rating-Instrument zur Selbsteinschätzung von Schubgeschehen und Lebensqualität. Er wurde von Gold im Jahr 2001 speziell für Multiple-Sklerose-Erkrankte entwickelt (Gold et al. 2001) und ist in hiesiger Ambulanz seit über zehn Jahren in routiniertem Gebrauch. In dieser Studie wurde die aktuellste Version 10.0 eingesetzt, die in Anhang 5 abgebildet ist.

Diese Fassung besteht aus 44 Items, die durch den Patienten eigenständig als Paper-Pencil-Test beantwortet werden. Bis auf zwei Ausnahmen (Frage 3 und Frage 16) sind alle Antworten in einer Likert-Skala (validierte Ordinalskala) dargestellt. Alle Items basieren auf Fragen zu Lebensqualität, Beschwerden und Zufriedenheit des Patienten. In den Fragen 1 und 2 wird der Patient aufgefordert, seine aktuelle Gesundheits-situation im Vergleich zur Situation vor einem Jahr bzw. vor vier Wochen zwischen „erheblich besser“ und „massiv schlechter“ einzuordnen.

Frage 3 fordert den Patienten auf, seine drei Hauptbeschwerden nach Wichtigkeit zu ordnen. Alle folgenden Fragen beziehen sich weitestgehend auf den Zustand der letzten sieben Tage. Der HALEMS kann hier grundsätzlich in die folgenden neun Bereiche eingeteilt werden: Missempfinden, Müdigkeit, Denken, Sehen, Gehvermögen und Beweglichkeit/untere Extremität, Beweglichkeit/obere Extremität, Blase/Darm, Kommunikation und Stimmung. Die Funktionalität der unteren Extremität wird detaillierter mit Fragen nach der maximal möglichen Gehstrecke an guten Tagen und vor einem/zwei Jahren erhoben. Der Patient soll subjektiv die Gehstrecke einschätzen, die er zurücklegen kann. Gibt der Patient die Entfernung als unbegrenzt an, wurde für die statistische Auswertung diesem Ausdruck ein Wert von 10 000 m gleichgesetzt.

Den Abschluss des Fragebogens bildet eine Selbsteinschätzung der Gesamtlebensqualität sowie die Frage nach Einschränkungen des normalen Lebens durch die Erkrankung. Pro Item besteht die Möglichkeit, auf einer Skala einen bis fünf Punkte zu vergeben. Die Antwortmöglichkeiten nach Likert lauten wie folgt: 1 = gar nicht, 2 = ein wenig, 3 = mäßig, 4 = ziemlich oder 5 = sehr. Ausgewertet werden die Einzelfragen, der Gesamtscore sowie sechs Subscores. Letzteres besteht aus den Mittelwerten der Fragen nach Müdigkeit (Fragen 6–9), Kognition (Fragen 10–13), Beweglichkeit/untere

Extremität (Fragen 17–20), Beweglichkeit/obere Extremität (Fragen 21–25), Kommunikation (Fragen 29–35) und Stimmung (Fragen 36–40).

Der Gesamtscore berechnet sich aus dem Mittelwert der sechs Subscores. Durch die Negativformulierung der Fragen spiegelt ein hoher Score eine geringe Lebensqualität wider. Eine Ausnahme bilden die Fragen 30, 31, 35, 39, 40 und 43, hier liegt eine positive Fragestellung vor. Diese Fragen wurden für die Berechnungen umgepolt.

Der HALEMS konnte in Studien eine hohe Retest-Reliabilität, Validität und interne Konsistenz aufweisen (Gold et al. 2010).

2.3.6 *Hamburg Relapse Assessment Scale*

Die Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS) ist ein MS-spezifischer Selbsteinschätzungsfragebogen zur Dokumentation und Analyse von Schub und Schubverlauf (siehe Anhang 6). Der Fragebogen stammt aus dem klinischen Kontext der MS-Ambulanz der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf. Er wurde gemeinsam vom ärztlichen und pflegerischen Team nach der Grundform von C. Heesen entwickelt. Die erste Fassung wurde etwa ein halbes Jahr vor Studienbeginn erstmals im Rahmen der Dokumentation der MS-Schübe in der MS-Ambulanz eingesetzt. Der Bogen besteht aus zehn geschlossenen Fragen mit vorgegebenen Antwortalternativen, inklusive einer Symptomliste mit jeweils 15 Unterpunkten. Pro Frage stehen drei bzw. fünf Antwortmöglichkeiten zur Verfügung. Es soll jeweils diejenige ausgewählt werden, die die Situation am ehesten beschreibt. Alle Angaben beziehen sich auf das Auftreten neuer oder das Wiederaufflammen bereits bekannter klinischer Symptome.

Frage 1 beschäftigt sich mit dem zeitlichen Auftreten des Schubes. Hier soll aus der Vorgabe von fünf Zeitpunkten gewählt werden, wie lange die Veränderung schon besteht. Die Angabe der Veränderung wird anschließend in neu, alt oder in eine Kombination aus beiden unterteilt. Es schließt sich eine Symptomliste an, in der der Proband angeben soll, welche Tendenz, von „deutlich besser“ bis „deutlich schlechter“ (fünfgliedrige Likert-Skala), verschiedene funktionelle Systeme genommen haben. Da viele Patienten nicht umgehend beim ersten Auftreten subjektiver Beschwerden in die Tagesklinik kommen und zudem dieser Fragebogen auch für Nachsorgetermine eingesetzt werden kann, ist in dieser Liste der Verlauf der Beschwerden bis zum aktuellen Zeitpunkt darstellbar.

Als Ausgangszustand der Beschwerden wird die Situation vor dem Schub angesehen. Bei „unveränderten“ Beschwerden zum Zeitpunkt der Verlaufskontrollen T14 und T42 wird angenommen, dass ein ähnlicher Zustand wie vor dem Schubereignis vorliegt.

Es besteht die Option, mit einer separaten Kennzeichnung darzustellen, welche von den geschilderten Beschwerden neu aufgetreten sind. Hat ein Patient in der Rubrik ausschließlich ein Kreuz gesetzt, ohne weitere Angaben der Entwicklung, wurde für die Auswertung dieser Beschwerde die Qualität als „etwas schlechter“ eingeordnet.

In Frage 4 folgt eine Selbsteinschätzung zum Verlauf der Erkrankung bis zum aktuellen Zeitpunkt. Es kann zwischen einer fünfgliedrigen Abstufung von „deutlich schlechter“ bis „deutlich besser“ gewählt werden. Anschließend werden die Einschränkungen im Alltag evaluiert.

Da die Patienten eine andere Sichtweise der Veränderungen ihres Körpers haben als ihre behandelnden Ärzte, wird in Frage 6 analysiert, inwieweit der Patient, unabhängig von fachmännischer Sicht, der Meinung ist, dass es sich bei den Beschwerdeveränderungen um einen Schub handelt. Für die Auswertung dieser Frage wurde neben der fünfgliedrigen Skala eine dreigliedrige Skala eingesetzt. Es wurden die Antworten „nein“ und „wahrscheinlich nein“ zu „nein“ zusammengefasst, die Antwortmöglichkeiten „sicher“ und „wahrscheinlich ja“ zu „ja“. Dies geschah, um einen direkten Vergleich mit der Fremdeinschätzung durch den Arzt zu ermöglichen, dessen Antwortmöglichkeiten auf dem MS-Datenblatt dreigliedrig sind.

Ähnlich wie in Frage 6 wird in der nächsten Frage die Einschätzung der Schwere der Beschwerden erhoben. Die letzten drei Fragen kommen erst während der nächsten Wiedervorstellung, planmäßig zwei Wochen später, zum Einsatz. Hier soll der Patient Angaben über eine möglicherweise erfolgte Therapie und ihre subjektive Beeinflussung auf den Verlauf machen. Wurden diese Fragen schon zu T0 beantwortet, wurden die Antworten nicht gewertet, da nicht darauf geschlossen werden kann, ob der Patient sich auf die aktuelle Schubtherapie bezieht.

Wie auch bei EDSS und HALEMS wurde für den HARAS ein Gesamtscore („HARAS-Gesamt“) entwickelt. Er bildet sich aus den einzelnen Angaben der Tabelle zu Frage 3 des HARAS („Beschwerden aktuell“). Den Antwortmöglichkeiten wurden Zahlenwerte zugeordnet, die anschließend für alle 14 Aussagen zu einem Summenscore zusammengezählt wurden, der durch die Anzahl der Angaben geteilt wurde (= Mittelwertbildung). Die Aussagen wurden wie folgt gescored: „Neu aufgetreten“ = 1, „Deutlich besser“ = 2, „Etwas besser“ = 3, „Unverändert“ = 4, „Etwas schlechter“ = 5, „Deutlich schlechter“ = 6.

In der retrospektiven Datenerhebung wurde beobachtet, dass gehäuft die Rückseite des HARAS-Fragebogens nicht ausgefüllt wurde. Dies führte in 20 Fällen dazu, dass die Patienten aus der Statistik herausfielen. Aus diesem Grund wurde in der prospektiven Phase der Hinweis „Bitte wenden“ auf der ersten Seite eingebaut.

Ebenfalls wurde das Ambulanz-Team darauf hingewiesen, bei Rücknahme auf Vollständigkeit des Bogens zu achten.

Schubklassifikation nach Symptomen

Zur Veranschaulichung der verschiedenen Schubqualitäten wurden Patientengruppen nach ihren Hauptsymptomen unterteilt. Die Aussagen der Beschwerdetabelle des HARAS-Fragebogens zum ersten Befragungszeitpunkt T0 bilden die Basis der Gruppierungen. Die Patienten, die neu aufgetretene Symptome oder eine Beschwerdeverschlechterung angaben, wurden in symptomspezifische Gruppen eingeteilt. Ein Proband mit verschiedenen dominierenden Beschwerden wurde in mehrere Gruppen aufgenommen. Die Symptomgruppen wurden für die fünf häufigsten Beschwerden gebildet, wobei die mentale Funktion noch einmal in drei Subkategorien unterteilt wurde. Es wurden nur Probanden berücksichtigt, die zu allen drei Terminen erschienen sind (longitudinale Daten). Die dadurch entstandenen kleinen Fallzahlen erfordern eine mediane Berechnung anstelle der Mittelwerte, um eine Verfälschung durch Ausreißer zu minimieren. Die Befunde der drei Schubinstrumente, HARAS, HALEMS und EDSS, wurden miteinander verglichen. Die im HARAS erhobenen Beschwerden wurden entsprechenden Domänen im HALEMS und EDSS zugeordnet (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung der Schübe nach Hauptbeschwerde

	HARAS	HALEMS	EDSS
Motorik	Gehen Spastik/steife Beine	Fragen 17–20	1. Motorische Funktionen
Sensorium	Missempfinden/Kribbeln Taubheitsgefühl Schmerzen	Fragen 4–5	2. Sensorium
Sehfunktion	Sehstörung	Fragen 14–15	6. Sehfunktionen
Hirnstamm	Doppelbilder Schwindel		3. Hirnstammfunktionen
Geistige Funktion	Müdigkeit Konzentration/Gedächtnis Stimmung	Fragen 6–9 Fragen 10–13 Fragen 36–40	7. Geistige Funktionen

Alle drei Scoring-Instrumente (HARAS, HALEMS, EDSS) sind in unterschiedlichen Bewertungsdimensionen erstellt. Für eine bessere Übersicht und Darstellung der Ergebnisse wurden die oben genannten Rating-Inventare unmittelbar parallel betrachtet. Berücksichtigt werden muss hierbei die unterschiedliche Aussagekraft der konkreten Zahlenwerte. So ist es nicht möglich, den Abfall von einem Punkt im HARAS mit der Abnahme um den Wert eins im HALEMS gleichzusetzen. Zur Bedeutung der Graphen siehe Legende Abbildung 5.

Der EDSS hat eine eigene Achse auf der rechten Seite des Diagramms, da er nicht wie HARAS und HALEMS von 1 bis 5, sondern von 0 bis 10 skaliert ist. Zudem muss berücksichtigt werden, dass HALEMS und EDSS eine Momentaufnahme darstellen, während der HARAS einen Verlauf erfasst.

Zur Einschätzung der Aussagen bezüglich der Verlaufsdyamik der Armkoordination wurden die Messwerte des Nine-Hole Peg Tests herangezogen. Die Mobilität wurde mittels 25-Foot-Walk sowie Seiltänzerengang vergleichend erhoben. Die Angaben zur Kognition wurden zusätzlich mit den Ergebnissen des SDMT verglichen.

2.4 Statistische Analyse

Initial wurde jedes Rating-Inventar kodiert, um anschließend alle Daten der statistischen Dokumentation zugänglich zu machen. Die Auswertung erfolgte mit SPSS Statistic 18 für Windows 7 (SPSS wurde in dieser Version unter PASW Statistics geführt). Es wurden hiermit deskriptive Statistiken (Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen) und Korrelationen berechnet.

Die Visualisierung der Daten in Form von Tabellen und Abbildungen wurde mittels SPSS und Excel durchgeführt. Für die querschnittlichen Daten wurde generell das arithmetische Mittel gebildet, für longitudinale Daten der Median. Ein gestrichelter Linienabschnitt in einer grafischen Darstellung bedeutet, dass Probanden der Gruppe im Verlauf nicht mehr verfügbar waren (Drop-outs). Das ist ebenfalls an den „n“ zugeordneten Werten nachvollziehbar.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von initial 203 rekrutierten Patienten, bei denen ein ausgefüllter HARAS-Fragebogen zum Vorstellungszeitpunkt der ersten Konsultation (T0) ausgefüllt wurde, konnte ein Kollektiv von 124 Probanden mit nahezu komplettem Datensatz analysiert werden. Weitere 24 Probanden mussten nachträglich ausgeschlossen werden, da sich die Folgevorstellung außerhalb der vorgegebenen Zeitspanne für Wiedervorstellungstermine befand. Das heißt, die Verlaufstermine befanden sich nicht in den initial festgelegten Zeitfenstern. Wobei der zweite Vorstellungstermin T14 zwischen zehn und 21 Tagen und der dritte Zeitpunkt T42 zwischen 30 und 54 Tagen nach Erstvorstellung stattfinden sollte. 100 Probanden konnten somit in die Auswertung eingeschlossen werden.

Tabelle 4 fasst die Hauptgründe und Anzahl ausgeschlossener Probanden zusammen. Zum Wiedervorstellungszeitpunkt nach zwei Wochen (T14) konnten Datensätze von 48 Probanden erhoben werden. Den letzten Termin nach sechs Wochen (T42) nahmen insgesamt 26 Probanden wahr. Aufgrund fehlender Wiedervorstellung und zu großer zeitlicher Abweichung vom festgelegten Termin T14 beziehungsweise T42 wurde ein Großteil des ursprünglichen Kollektivs ausgeschlossen. Des Weiteren wurden einzelne Probanden mit überdurchschnittlich vielen fehlenden Daten (> 5 Angaben je Fragebogen) nicht in die Auswertung eingeschlossen.

Tabelle 4: Patientenkollektiv vor und nach Selektion

Primär eingeschlossene Patienten	203
ausgeschlossen aufgrund:	
- keine Folgevorstellung in diesem Schub	48
- Abstand zwischen Folgevorstellungen nicht eingehalten	24
- mehr als fünf fehlende Angaben pro Fragebogen	10
- nicht ausgefüllte zweite Seite im HARAS	19
- kein EDSS erhoben	2
Final eingeschlossene Patienten	100

Angaben in absoluten Zahlen (*n*)

Das Patientenkollektiv wies schlussendlich eine Geschlechterverteilung mit für die MS typischem Schwerpunkt beim weiblichen Geschlecht auf. Zum ersten Vorstellungs-

termin bestand die Studiengruppe aus 74 Frauen und 26 Männern, mit einer Verteilung von annähernd 3 : 1.

Bei Studienbeginn war die jüngste Probandin 17 Jahre, die älteste Probandin 84 Jahre alt. Das mittlere Lebensalter betrug 35.5 Jahre mit einer Streuung von ± 10.7 Jahren. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter der Stichprobe lag bei 28.2 Jahren.

Als Erkrankungsdauer wurde die Zeitspanne vom Jahr der Diagnosestellung bis zum Studienbeginn gewertet. In einigen Fällen überschneiden sich diese beiden Zeitpunkte, da die Diagnosestellung und der aktuelle Schub im selben Jahr liegen oder der aktuelle Schub zur Diagnose führte. Die Erkrankungsdauer betrug im Mittel 8.6 Jahre, mit einer Spannweite von neu diagnostiziert bis bestehend seit 52 Jahren.

Drei Viertel der betrachteten Stichprobe wies einen schubförmigen Verlauf (RRMS) auf (75 Pat., 75 %). Bei weiteren 11 Probanden (11 %) bestand der begründete Verdacht auf eine MS-Erkrankung. Ein klinisch isoliertes Syndrom zeigten sechs Studienteilnehmer (6 %). Weitere acht Patienten (8 %) zeigten einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf. Die primär chronisch-progrediente Form der MS ist in dieser Patientenklientel, aufgrund fehlender Schübe, von Anfang an ausgeschlossen worden.

3.2 Übersicht soziodemografischer und scoringbezogener Parameter

Die folgenden drei Tabellen sollen einen ersten Überblick über die Studiengruppe geben. Die Gruppen wurden nach den drei Untersuchungszeitpunkten aufgegliedert. Die erste Tabelle (Tabelle 5) beinhaltet die Daten aller Patienten, die schlussendlich Inhalt dieser Arbeit geworden sind. Tabelle 6 ist eine Übersicht über die Patienten, die zu den ersten beiden Untersuchungsterminen T0 und T14 vorstellig wurden, mit entsprechend geringerer Gruppengröße. Die Angaben der Tabelle 7 ergeben sich aus den 26 Patienten, die zu allen drei Verlaufskontrollterminen vorstellig wurden. Abgebildet werden demografische Angaben und eine erste Übersicht über die Scores der Vergleichsinstrumente, mit denen der HARAS in dieser Arbeit verglichen werden soll. Die Ergebnisse des HARAS werden in einem separaten Abschnitt ausführlich vorgestellt.

Tabelle 5: Demografische und scoringbezogene Angaben zu T0

	T0 (n = 100)	
	n	%
Geschlecht		
weiblich	74	74
männlich	26	26
Krankheitsverlauf		
CIS	6	6
V.a. MS	11	11
RRMS	75	75
SPMS	8	8
PPMS	0	0
	Jahre	SD
Alter	35.52	0.73
Krankheitsdauer	8.59	8.87
	\bar{X}	SD
EDSS-Gesamtscore	3.09	1.38
Motorisches FS	1.46	1.33
Zerebelläres FS	1.26	1.19
Hirnstammfunktion	0.75	1.00
Sensorium	1.52	1.04
Blasen-, Mastdarmfunktion	0.54	0.89
Sehfunktion	0.83	1.10
Geistige Funktion	0.66	0.96
HALEMS-Gesamtscore	2.15	0.78
Müdigkeit	2.47	1.28
Denken	2.09	1.14
Untere Extremität	2.24	1.21
Obere Extremität	1.54	0.84
Kommunikation	1.99	0.74
Stimmung	2.44	0.89
Beeinträchtigung	2.59	0.82
Progression – Arzt	4.97	0.52
Progression – Patient	5.02	0.80
Schubfrequenz	2.43	0.67
	\bar{X}	SD
max. Gehstrecke (m)	6433	4362
T7.5 (s)	5.08	2.11
TTW (s)	9.59	5.45
SDMT (SD)	-0.60	1.07
9-HPT-rechts (s)	20.66	8.32
9-HPT-links (s)	23.68	24.13

Tabelle 6: Demografische und scoringbezogene Angaben zu T0 und T14

	T0 (n = 48)		T14 (n = 48)	
	n	%		
Geschlecht				
weiblich	34	71		
männlich	14	29		
Krankheitsverlauf				
CIS	4	8		
V.a. MS	5	15		
RRMS	36	71		
SPMS	3	6		
PPMS	0	0		
	Jahre	SD		
Alter	35.12	8.93		
Krankheitsdauer	8.13	8.04		
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
EDSS-Gesamtscore	3.20	1.29	2.73	1.12
Motorisches FS	1.71	1.20	1.48	1.15
Zerebelläres FS	1.46	1.13	1.27	1.05
Hirnstammfunktion	0.65	0.89	0.48	0.74
Sensorium	1.67	1.10	1.40	0.98
Blasen-, Mastdarmfunktion	0.60	0.94	0.58	0.94
Sehfunktion	0.94	1.01	0.81	0.98
Geistige Funktion	0.75	1.00	0.69	0.95
HALEMS-Gesamtscore	2.22	0.81	2.07	0.77
Müdigkeit	2.44	1.24	2.46	1.19
Denken	2.04	1.07	2.07	1.14
Untere Extremität	2.36	1.23	2.13	1.11
Obere Extremität	1.67	0.88	1.69	0.99
Kommunikation	2.00	0.70	1.96	0.60
Stimmung	2.49	0.94	2.42	0.91
Beeinträchtigung	2.71	0.65	2.63	0.70
Progression – Arzt	5.02	0.60	3.88	1.02
Progression – Patient	4.98	0.94	4.13	1.23
Schubfrequenz	2.33	0.72	2.38	0.70
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
max. Gehstrecke (m)	6585	4305	6444	4255
T7.5 (s)	4.90	1.73	5.86	6.55
TTW (s)	10.67	5.91	9.18	4.00
SDMT (SD)	-0.53	0.97	-0.29	1.05
9-HPT-rechts (s)	21.22	7.73	24.12	31.91
9-HPT-links (s)	26.56	32.09	24.56	33.80

Tabelle 7: Demografische und scoringbezogene Angaben zu T0, T14 und T42

	T0 (n = 26)		T14 (n = 26)		T42 (n = 26)	
	n	%				
Geschlecht						
weiblich	17	65				
männlich	9	35				
Krankheitsverlauf						
CIS	2	8				
V.a. MS	2	8				
RRMS	21	77				
SPMS	2	8				
PPMS	0	0				
	Jahre	SD				
Alter	36.57	8.14				
Krankheitsdauer	7.92	7.46				
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
EDSS-Gesamtscore	3.17	1.08	2.73	1.02	2.75	1.21
Motorisches FS	1.85	1.16	1.58	1.07	1.50	1.14
Zerebelläres FS	1.62	1.17	1.27	1.04	1.23	1.07
Hirnstammfunktion	0.81	0.94	0.65	0.80	0.85	0.88
Sensorium	1.85	1.05	1.42	0.95	1.12	0.95
Blasen-, Mastdarmfunktion	0.65	1.02	0.73	1.00	0.69	1.09
Sehfunktion	1.04	1.15	0.96	1.04	1.00	1.17
Geistige Funktion	0.69	0.93	0.69	0.93	0.85	0.88
HALEMS-Gesamtscore	2.19	0.77	1.96	0.67	2.08	0.69
Müdigkeit	2.53	1.28	2.38	1.21	2.17	0.96
Denken	2.08	1.09	2.04	1.09	2.02	1.02
Untere Extremität	2.29	1.15	2.03	1.01	2.08	0.96
Obere Extremität	1.58	0.75	1.57	0.88	1.51	0.74
Kommunikation	2.01	0.61	1.93	0.56	2.08	0.61
Stimmung	2.45	0.97	2.34	0.81	2.38	0.88
Beeinträchtigung	2.73	0.53	2.65	0.56	2.46	0.99
Progression – Arzt	4.92	0.63	3.65	0.85	3.50	1.21
Progression – Patient	4.85	1.16	3.81	0.98	3.77	1.29
Schubfrequenz	2.23	0.65	2.31	0.62	2.27	0.53
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
max. Gehstrecke (m)	6060	4258	5740	4250	5244	4127
T7.5 (s)	4.84	1.19	4.82	0.85	4.71	1.24
TTW (s)	11.85	7.12	9.98	4.65	9.84	5.36
SDMT (SD)	-0.50	0.87	-0.02	0.98	-0.22	1.16
9-HPT-rechts (s)	20.60	6.89	18.98	5.44	18.96	5.48
9-HPT-links (s)	21.83	9.12	18.74	7.89	19.46	7.10

3.3 Gesamteinschätzung

Die gesamten Daten dieser Arbeit wurden über einen Zeitraum von 22 Monaten erhoben. Bei den Patienten, die über ein Jahr verfolgt werden konnten, wurden ein bis vier Schübe dokumentiert, mit einem Mittel von $\bar{X} = 1.3$. Etwas mehr als die Hälfte der Probanden (54 %) gab an, weniger als einen Schub pro Jahr zu erleiden, knapp ein Drittel (35 %) leidet im Durchschnitt unter ein bis zwei Schüben pro Jahr.

Nahezu alle Probanden (94 %) erhielten hochdosierte Glukokortikoide im akuten Schub. 89 Patienten (89 %) erhielten eine intravenöse Kortisontherapie von 3 x 1 g. Drei Patienten (3 %) wurde die doppelte Dosis von 3 x 2 g verabreicht. Einmalig (1 %) wurde die Stoßtherapie außer Haus durchgeführt, und in einem Fall (1 %) erfolgte eine orale Therapie. Zwei Probanden (2 %) erhielten ihre Kortisondosis erst zum zweiten Vorstellungstermin und fallen daher nicht in die 94 %, die die Kortisondosis zu T0 erhielten. Zu einer zweiten Gabe hochdosierter Steroide wurde sich bei 13 Patienten (13 %) entschieden. Generell verzichtet wurde auf die Stoßtherapie, aufgrund von Patientenwunsch oder negativer Nutzen-Nebenwirkungs-Bilanz, bei sechs Patienten (6 %).

Aus dem kompletten Patientenkollektiv erhielten 61 Teilnehmer (61 %) keine Basistherapie. Von den 39 verbleibenden Patienten erhielten 29 (74 %) einen Immunmodulator (davon: Interferon-beta = 69 %, Glatirameracetat = 17 %, Natalizumab = 14 %). Ein Proband (3 %) erhielt den Immunsuppressor Mitoxantron. Bei weiteren neun Patienten (23 %) waren keine Angaben zur Art der Therapie zu eruieren.

3.3.1 EDSS

Die Erhebung des EDSS versucht, den Schweregrad der Erkrankung abzubilden. Die Einzelergebnisse der Funktionssysteme wurden bereits in den Tabellen 5 bis 7 abgebildet.

Bei Erstvorstellung im Schub zeigte sich ein durchschnittlicher Behinderungsgrad (Gesamt-EDSS) von 3.09. Dies entspricht in der Leistungsskala einer eher geringen bis mäßig schweren Behinderung in einem funktionellen System (FS) oder leichten Behinderung in drei bis vier FS bei freiem Gehvermögen. Die Spannbreite innerhalb des Patientenkollektivs lag bei einem Minimum von 1.0 (geringfügige Störung in einem FS) und einem Maximum von 8.0 (weitgehend auf das Bett beschränkt, kann im Rollstuhl sitzen; pflegt sich weitgehend selbstständig mit meist gutem Gebrauch der Arme). Das Patientenkollektiv kann anhand des EDSS grundsätzlich in Patienten ohne Einschränkung des Gehvermögens (EDSS < 4.0) eingeteilt werden, das für 79 der 100

Patienten zutraf, sowie in Patienten mit Problemen der unteren Extremität (EDSS ≥ 4.0) mit insgesamt 21 Probanden. Letztere lagen überwiegend bei Werten zwischen 4.0 und 6.0. Nur jeweils ein Patient wurde mit 6.5, 7.0 und 8.0 gescort. Die Bedeutung der Einzelscores der Leistungsskala ist Anhang 3 zu entnehmen.

Zwei Wochen nach der primären Schubvorstellung stellte sich ein EDSS-Abfall auf 2.73, also eine geringe Beschwerdebesserung, ein. Der Anteil der uneingeschränkt gehfähigen Patienten (EDSS < 4.0) nahm um fünf Patienten (10 %) zu. Der Patient mit der schwersten Beeinträchtigung konnte gerade noch eine Gehstrecke von 20 m zurücklegen (entspricht EDSS 6.5).

Zum Vorstellungstermin T42 wurde ein EDSS von 26 Patienten erhoben. Im Vergleich zur Baseline T0 für diese Patientengruppe zeigte sich eine unveränderte Anzahl von mobilitätsuneingeschränkten Patienten (77 %, 20 Patienten) mit einem EDSS über 4.0. Zwei Wochen zuvor waren in derselben Gruppe 23 Patienten mit uneingeschränktem Gehvermögen. Der mobilitätseingeschränkte Anteil betrug beim letzten Termin sechs Patienten (23 %). Der am stärksten davon Betroffene konnte noch 200 m frei gehen (EDSS 5.0).

Weitere Einzelergebnisse werden in Zusammenhang mit dem HARAS dargestellt.

3.3.2 HALEMS

Die Ergebnisse des HALEMS-Fragebogens wurden bereits anteilig vorgestellt. Insbesondere die Subscores und die sich daraus bildenden Gesamtscores wurden in den Tabellen 5 bis 7 zusammengefasst abgebildet und werden aus diesem Grund nicht erneut referiert.

Äquivalent zu den Angaben des Progress-Ratings in der MS-Datenbank bezieht sich die erste Frage des HALEMS auf die Verlaufsbeurteilung. Im Vergleich zur Situation vor einem Jahr beschrieben 75 der selektierten 100 Probanden (75 %) ihre aktuelle Lage als verschlechtert. Hiervon empfand der Großteil seinen Status als etwas schlechter (29 Pat., 41 %) oder deutlich schlechter (31 Pat., 44 %). Von zehn Probanden (15 %) wurde sogar eine massive Verschlechterung, im Vergleich zum Vorjahr, angegeben. Eine bessere Gesundheitssituation wurde von sieben Probanden (7 %) festgestellt, bei zwei von ihnen sogar als erheblich besser angegeben. Für 16 Patienten (16 %) war keine spürbare Änderung eingetreten.

Der Vergleich des Status vier Wochen vor dem aktuellen Schubereignis ergab erwartungsgemäß ähnliche Ergebnisse wie der Status ein Jahr zuvor. Der Großteil (83 %) der Probanden schätzte weiterhin ihre aktuelle Lage als schlechter ein. Sie verteilten sich auf 39 % mit etwas, 48 % mit deutlicher Verschlechterung und 13 % mit massiver Verschlechterung. Eine Verbesserung in den letzten vier Wochen beobachteten von den 100 Probanden insgesamt elf Teilnehmer (11 %), davon mit der Unterteilung besser bei acht Teilnehmern (72 %), deutlich besser bei zwei Teilnehmern (18 %) und erheblich besser bei einem Teilnehmer (10 %).

Weitere Ergebnisse des HALEMS-Fragebogens werden vergleichend in Zusammenhang mit den Ergebnissen des HARAS dargestellt.

3.3.3 Krankheitsprogression

Im Verlauf der Untersuchung haben 99 Ärzte und 97 Patienten eine Einschätzung zur Progression der MS-Erkrankung abgegeben (Angaben gemäß MS-Datenbank, siehe Anhang 2). Aufgrund fehlender Spezifizierung gibt es keinen genauen Hinweis, auf welchen Zeitraum sich die Angaben beziehen, es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Bezug auf den Verlauf des vergangenen Jahres genommen wird. Die Antworten konnten aus sieben Vorgaben ausgewählt werden (erheblich besser – deutlich besser – besser – gleich – schlechter – deutlich schlechter – massiv schlechter). Die Übereinstimmungen in Fremd- und Selbsteinschätzung sind in der Kreuztabelle (Tabelle 8) mit den drei Antwortkategorien besser – gleich – schlechter zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 8: Progression aus Fremd- und Selbsteinschätzung

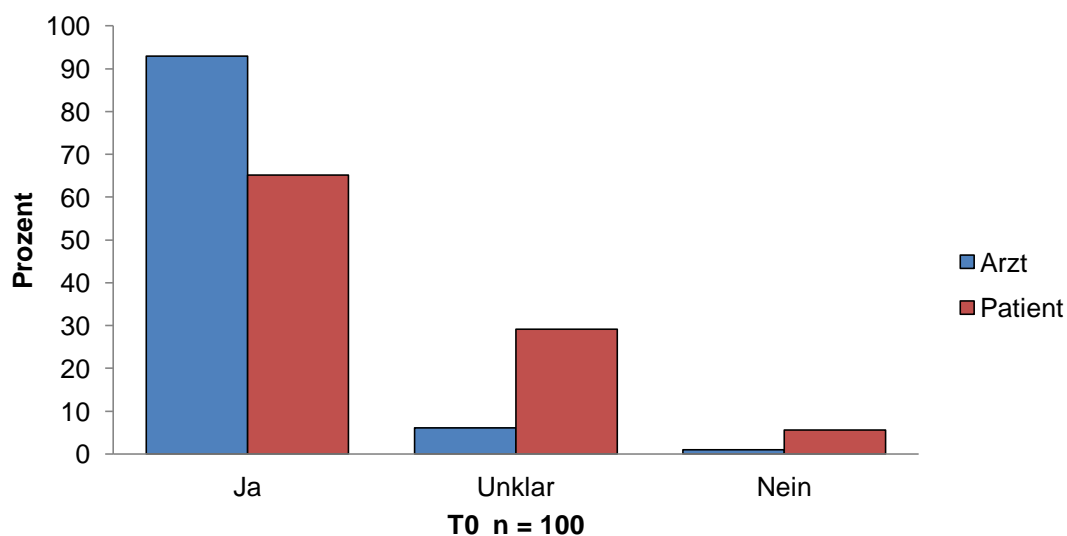
		Progression aus Arztsicht		
		besser	gleich	schlechter
Progression aus Patientensicht	besser	1	0	0
	gleich	0	7	4
	schlechter	2	4	79

Angaben in absoluten Zahlen (*n*)

Aus der Kreuztabelle lässt sich ablesen, dass, mit Ausnahme von zehn Fällen (10 %), Arzt und Patient das bisherige Fortschreiten der Erkrankung bis zum Zeitpunkt T0 übereinstimmend eingeschätzt haben. Beide Seiten gaben im Mittel „schlechter“ (Score 5.0) an.

3.3.4 Schubeinschätzung Arzt versus Patient

Es folgt ein Vergleich der Schubeinschätzung durch den Arzt (Fremdeinschätzung) auf der einen und den Patienten (Selbsteinschätzung) auf der anderen Seite. Die Antworten der Patienten liefert der HARAS (Frage 6: „Glauben Sie, dass es sich um einen Schub handelt?“). Die ärztliche Einschätzung erfolgte zum jeweiligen Vorstellungstermin und wurde in der MS-Datenbank dokumentiert. Die Abbildungen 1 bis 3 stellen die unterschiedlichen Ausprägungen der drei Antwortmöglichkeiten pro Untersuchungstermin grafisch dar.

**Abbildung 1:** Schubeinschätzung durch Arzt und Patient zu T0

Zur ersten Visitation waren 92.9 % der Ärzte der Meinung, dass bei dem betreffenden Patienten aktuell ein Schub vorliegt. 6.1 % waren sich dessen nicht sicher, und 1 % deutete die aktuelle Klinik nicht als einen Schub. Aus Patientensicht waren es 65.2 %, die ihre Symptome als Schub definierten. Ein Anteil von 29.2 % empfand die aktuelle Situation als schwer zu beurteilen, und 5.6 % glaubten nicht, dass es sich um ein Schubereignis handelt.

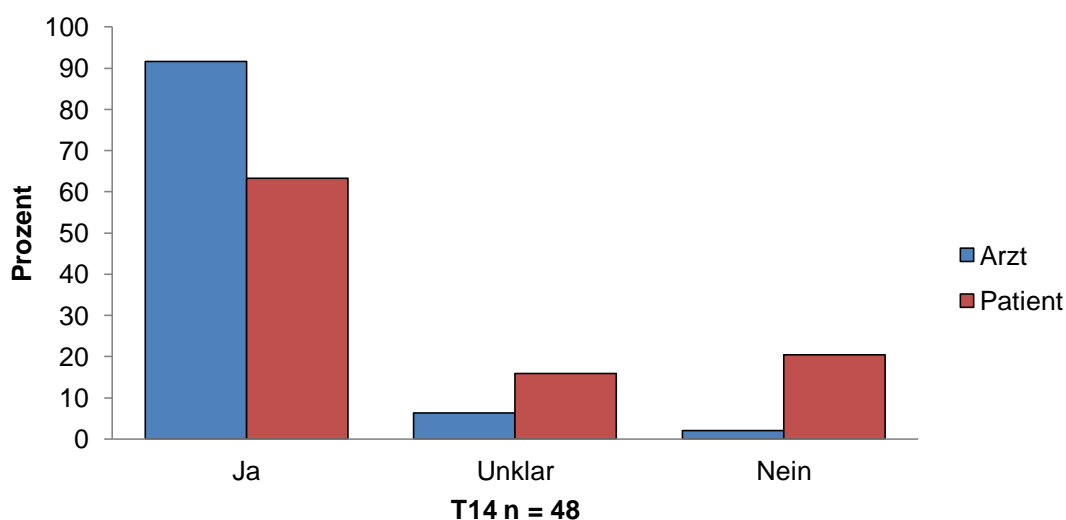


Abbildung 2: Schubeinschätzung durch Arzt und Patient zu T14

Abbildung 2, die graphische Darstellung der Schubeinschätzung von Arzt und Patient zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, zeigt eine ähnliche Tendenz wie zwei Wochen zuvor. 91.7 % der Ärzte deuteten die jeweiligen Symptome des Patienten als einen Schub. 6.3 % der Beschwerden wurden als nicht eindeutig beschrieben und 2.1 % der Symptome wurden nicht als ein Schub eingeschätzt.

Patientenseitig schätzten 63.3 % ihre Symptome als Schub ein. Die aktuelle Situation als unklar beurteilten 15.9 %, und 20.4 % der Patienten gingen nicht von einem Schubereignis aus.

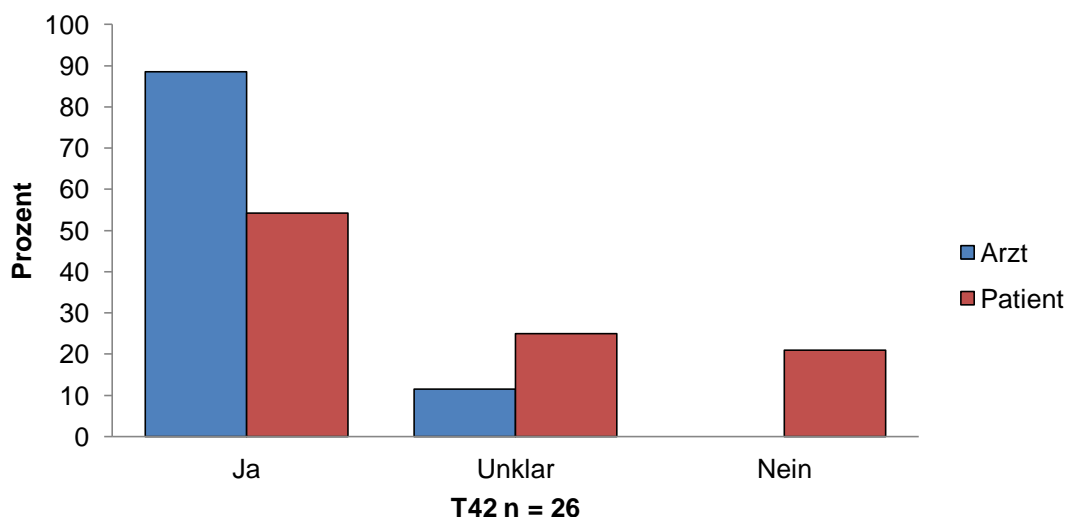


Abbildung 3: Schubeinschätzung durch Arzt und Patient zu T42

Zum Sechs-Wochen-Termin wurden durch die ärztliche Einschätzung in 88.5 % der Fälle die Beschwerden als Schub gewertet. Bei 11.5 % waren die Symptome nicht sicher als Schub definierbar. Zu diesem Zeitpunkt gab kein Arzt an, dass es sich eher nicht um einen Schub handele.

54.2 % der befragten Probanden schätzten ihre Beschwerden als Schub ein. Ein Viertel (25.0 %) empfand die aktuelle Situation als schwer zu beurteilen, und 20.9 % verneinten einen Schub.

Um herauszufinden, ob die oben gezeigte Übereinstimmung mehr als nur zufälliger Natur ist, wurde mittels Chi-Quadrat-Test die Wahrscheinlichkeit der Zusammenhänge ermittelt.

Tabelle 9: Schubbestehen aus Arzt- und Patientensicht

		Schubbestehen aus Patientensicht			Gesamt
		ja	unklar	nein	
Schubbestehen aus Arztsicht	ja	56	22	4	82
	unklar	1	4	0	5
	nein	0	0	1	1
	Gesamt	57	26	5	88

Angaben in absoluten Zahlen (*n*)

Tabelle 9 zeigt die entsprechende Kreuztabelle. Daraus ergibt sich ein Chi-Quadrat nach Pearson mit 0.0001. Damit stimmen Arzt und Patient in hohem Maße in ihrer Beurteilung zum Vorliegen eines Schubes überein.

3.3.5 HARAS

In den Tabellen 10 bis 12 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Antworten der HARAS-Fragebogen der jeweiligen Patientengruppen zu den drei Vorstellungszeitpunkten zusammengefasst.

Tabelle 10: Übersicht Ergebnisse HARAS zu T0

	T0 (n = 100)	
	\bar{X}	SD
HARAS-Gesamtscore	3.37	0.36
Beschwerdetabelle:		
Gehen	3.47	0.94
Spastik/steife Beine	3.30	0.72
Koordination Arm	3.21	0.62
Missempfindungen, Kribbeln	3.69	0.90
Taubheitsgefühl	3.53	0.77
Schmerzen	3.46	0.74
Blasenkontrolle	3.09	0.43
Sprechen, Schlucken	3.12	0.41
Sehstörung	3.55	0.81
Doppelbilder	3.13	0.53
Schwindel	3.42	0.62
Müdigkeit	3.53	0.82
Konzentration, Gedächtnis	3.38	0.63
Stimmung	3.34	0.78
1. Schubbeginn	2.78	0.98
4. Verlauf der Beschwerden	3.74	1.13
5. Alltagseinschränkung	2.73	1.35
6. Schubeinschätzung ¹	3.85	0.95
7. Schwere der Beeinträchtigung ²	2.34	0.72
9. Veränderung nach Therapie	–	–
10. Zusammenhang zur Therapie	–	–

¹ Frage 6: Glauben Sie, dass es sich um einen Schub handelt?

² Frage 7: Wie würden Sie den Schweregrad der neuen Beeinträchtigung beurteilen?

Tabelle 11: Übersicht Ergebnisse HARAS zu T0 und T14

	T0 (n = 48)		T14 (n = 48)	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
HARAS-Gesamtscore	3.38	0.41	3.05	0.50
Beschwerdetabelle:				
Gehen	3.35	1.14	2.90	1.12
Spastik/steife Beine	3.42	0.92	3.00	0.83
Koordination Arm	3.25	0.79	2.90	0.69
Missempfindungen, Kribbeln	3.63	1.00	2.90	1.02
Taubheitsgefühl	3.42	0.82	2.88	1.02
Schmerzen	3.56	0.82	3.19	0.92
Blasenkontrolle	3.10	0.56	3.06	0.56
Sprechen, Schlucken	3.10	0.43	3.15	0.46
Sehstörung	3.56	0.87	3.08	0.90
Doppelbilder	3.04	0.58	3.15	0.68
Schwindel	3.48	0.65	3.08	0.85
Müdigkeit	3.60	0.82	3.21	0.80
Konzentration, Gedächtnis	3.33	0.60	3.19	0.67
Stimmung	3.40	0.79	3.04	0.90
1. Schubbeginn	2.85	1.0	3.61	0.91
4. Verlauf der Beschwerden	3.86	1.26	2.22	1.38
5. Alltagseinschränkung	2.77	1.33	2.62	1.39
6. Schubeinschätzung ¹	3.78	1.03	3.52	1.36
7. Schwere der Beeinträchtigung ²	2.39	0.69	2.02	0.69
9. Veränderung nach Therapie	–	–	2.02	1.17
10. Zusammenhang zur Therapie	–	–	1.83	0.96

¹ Frage 6: Glauben Sie, dass es sich um einen Schub handelt?² Frage 7: Wie würden Sie den Schweregrad der neuen Beeinträchtigung beurteilen?

Tabelle 12: Übersicht Ergebnisse HARAS zu T0, T14 und T42

	T0 (n = 26)		T14 (n = 26)		T42 (n = 26)	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
HARAS-Gesamtscore	3.36	0.37	2.98	0.41	2.80	0.46
Beschwerdetabelle:						
Gehen	3.23	1.07	2.96	1.08	2.68	0.90
Spastik/steife Beine	3.31	0.79	2.96	0.72	2.88	0.88
Koordination Arm	3.19	0.75	2.88	0.52	2.76	0.66
Missempfindungen, Kribbeln	3.50	1.03	2.65	1.06	2.76	0.97
Taubheitsgefühl	3.35	0.80	2.69	1.01	2.64	0.81
Schmerzen	3.58	0.86	3.15	0.93	2.96	0.79
Blasenkontrolle	3.04	0.20	3.04	0.34	2.80	0.50
Sprechen, Schlucken	3.12	0.33	3.15	0.46	2.88	0.53
Sehstörung	3.70	0.79	2.96	0.66	2.48	0.77
Doppelbilder	3.04	0.53	3.15	0.73	2.76	0.78
Schwindel	3.58	0.70	2.96	0.92	2.96	0.61
Müdigkeit	3.65	0.80	3.15	0.73	2.92	0.81
Konzentration, Gedächtnis	3.38	0.64	3.08	0.74	2.88	0.33
Stimmung	3.35	0.69	2.92	0.89	2.80	0.87
1. Schubbeginn	2.92	0.98	3.88	0.77	4.13	0.54
4. Verlauf der Beschwerden	3.91	1.19	1.92	1.10	2.04	1.10
5. Alltagseinschränkung	2.63	1.12	2.42	1.06	2.44	1.04
6. Schubeinschätzung ¹	3.75	1.02	3.67	1.27	3.42	1.38
7. Schwere der Beeinträchtigung ²	2.25	0.72	1.88	0.61	1.78	0.60
9. Veränderung nach Therapie	–	–	1.75	0.79	–	–
10. Zusammenhang zur Therapie	–	–	1.74	0.96	1.71	0.96

¹ Frage 6: Glauben Sie, dass es sich um einen Schub handelt?² Frage 7: Wie würden Sie den Schweregrad der neuen Beeinträchtigung beurteilen?

Die Patienten stellten sich im Mittel mit verschlechterten oder neuen Symptomen, bestehend seit mehr als 24 Stunden bis zu zwei Wochen, in der Ambulanz vor. Dies ergibt sich aus Frage 1 des HARAS („Seit wann sind die Beschwerden verschlechtert oder neu hinzugekommen?“). Diese Zeitangabe verschob sich zum zweiten Vorstellungstermin um etwa einen Punkt. Dies entspricht der Aussage, dass die Beschwerden im Zeitraum zwischen zwei Wochen und weniger als drei Monaten aufgetreten sind. Zum Sechs-Wochen-Termin waren es meist mehrere Wochen bis zu drei Monaten. In den Abbildungen 4 bis 6 werden die entsprechenden Anteile der Beschwerdedauer, aufgegliedert auf die drei Untersuchungsgruppen, dargestellt.

Abbildung 4 stellt die Antwort aller Probanden der Arbeit dar und liegt zum ersten Untersuchungstermin vollständig vor. Abbildung 5 beinhaltet alle Antworten der Patienten, die nur zu den ersten beiden Terminen vorstellig wurden und bildet daher nur T0 und T14, mit reduzierter Gruppenanzahl, ab. Die kleinste Gruppe mit 26 Teilnehmern ist in Abbildung 6 zusammengefasst, wobei hier die Patienten zusammengefasst sind, die zu allen drei Terminen vorstellig wurden.



Abbildung 4: Dauer des Beschwerdebestehens zu T0

Die Schubbeschwerden waren zu 38 % von neuer Qualität, zu 34 % aus Vorschüben bekannt, und mit 28 % lag eine Kombination aus beidem vor.

Am häufigsten wurden Missempfinden/Kribbeln, gefolgt von Problemen mit dem Gehen und Müdigkeit als Symptome angekreuzt. Die initial ausgeprägten Beschwerden wurden im Mittel als Parästhesien (3.69), Sehstörungen (3.55), Müdigkeit (3.53) und Taubheitsgefühlen (3.53) angegeben.

Neben der in der Beschwerdetabelle (Frage 3, HARAS Seite 1, Anhang 6) des HARAS-Fragebogens vorgegebenen Auswahl wurden im Freitext ebenso Probleme mit dem Hören, Hüft- und Rückenschmerzen, Übelkeit, Kältegefühl, Obstipation und Kopfschmerzen beklagt. Die größte Besserung von T0 zu T14 zeigte sich in der Kategorie Missempfinden/Kribbeln. Die zweitbeste Symptomregredienz nahmen Taubheitsgefühle, gefolgt von Besserungen des Gehvermögens. Eine geringe Verschlechterung in den ersten zwei Wochen trat beim Sprechen/Schlucken (+ 0.03 Punkte) und bei Doppelbildern (+ 0.02 Punkte) ein. Zum letzten

Untersuchungszeitpunkt zeigte sich im Mittel bei allen Beschwerden eine Besserung. Individuell betrachtet, traten vereinzelt bei Patienten ebenfalls Verschlechterungen der Symptome auf.

Über den kompletten Sechs-Wochen-Zeitraum zeigten die Sehstörungen (- 1.07 Punkte), gefolgt von Missempfinden (- 0.93 Punkte) und Taubheit (- 0.89 Punkte) die größten Veränderungen.

88 Teilnehmer teilten ihre Einschätzung zu der Frage „Wie ist der Verlauf der Beschwerden bis heute?“ zum ersten Untersuchungszeitpunkt T0 mit. Hier wurde im Mittel ein Wert von 3.74 gescort, was bedeutet, dass die Mehrheit der Befragten keine Veränderung oder nur eine leichte Verschlechterung im Beschwerdeverlauf bemerkte. Die Antworten verteilten sich, wie im Folgenden dargestellt. Zwölf Probanden (14 %) sahen generell eine Verbesserung, davon gaben sieben (8 %) eine geringe und fünf Probanden (6 %) eine deutliche Besserung an. 19 Studienteilnehmer (22 %) sahen keine Veränderung, und insgesamt 57 Probanden (65 %) beschrieben ihren Beschwerdeverlauf als Verschlechterung. Darunter waren 32 (36 %) mit einer leichten und 25 Patienten (28 %) mit einer deutlichen Verschlechterung.

Zum zweiten Vorstellungstermin T14 wurde diese Frage positiver beantwortet. Von den 45 Antworten wurde 29 Mal (64 %) eine Besserung angegeben, wobei neun Patienten (20 %) eine geringe Besserung und 20 Patienten (44 %) eine deutliche Besserung angaben. Sechs Probanden (13 %) beschrieben keine Veränderung, und zehn Probanden (23 %) schätzten ihren Verlauf als sich verschlechternd ein. Dies unterteilte sich in sechs Probanden (14 %) mit leichter Verschlechterung und 4 Probanden (9 %) mit deutlicher Verschlechterung.

Zum letzten Vorstellungstermin T42 konnten noch 25 Antworten zu dieser Frage erhoben werden. 19 Probanden (76 %) beschrieben eine Besserung, unterteilt in zehn Teilnehmer (40 %) mit geringer Besserung und neun Teilnehmer (36 %) mit deutlicher Besserung. Drei Probanden (12 %) gaben keine Veränderung und ebenfalls drei Probanden (12 %) gaben eine Verschlechterung an, wovon zweimal (8 %) eine leichte und einmal (4 %) eine deutliche Verschlechterung angegeben wurde.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich eine Abnahme des mittleren Scores, im Sinne einer Verbesserung, um 1.7 Punkte und lag zu T42 bei einem Score von 2.04 (entspricht einer „geringen Besserung“).

In der Frage nach der Ausübung der üblichen Lebensaktivitäten gab der überwiegende Teil (83 %) der Studienteilnehmer an, dass sie zumeist noch in der Lage sind, ihren alltäglichen Lebensaktivitäten, wie Beruf, Kinderbetreuung oder Haushalt, nachkommen zu können ($\bar{x} = 2.73$). Rund 19 % der Patienten konnten diese

Lebensaktivitäten ohne merkliche Einschränkungen ausüben. 33 % antworteten „ja, aber mit geringen Einschränkungen“ und 21 % mit deutlichen Einbußen. Massiv beeinflusst in ihrem täglichen Leben waren 10 %. Den verbleibenden 17 % war es zurzeit überhaupt nicht möglich, den Alltag bestimmende Aufgaben zu erfüllen.

Zum Vorstellungstermin T14 verschoben sich die Angaben in Richtung Wiedererlangen der Selbstständigkeit. Sechs Wochen später gaben nur noch 4 % statt anfänglich 17 % der Befragten an, ihren täglichen Aufgaben gar nicht nachkommen zu können. Massiv eingeschränkt waren 8 %, deutlich eingeschränkt 36 %, und 32 % waren gering eingeschränkt. Von den Probanden kamen 20 % ihren Lebensaktivitäten ohne merkliche Einschränkung nach.

Mit Frage 7 wurde ermittelt, dass der überwiegende Anteil der Patienten die Intensität der neu hinzugekommenen Beeinträchtigung zu Schubbeginn als schwer (48 %) oder als mäßig (38 %) empfand. Lediglich 14 % litten zu diesem Zeitpunkt nur unter geringen Einbußen durch die Beeinträchtigungen.

Zum Wiedervorstellungstermin T14 war eine Abnahme der Beeinträchtigung zu verzeichnen. Etwa die Hälfte der Teilnehmer (54 %) empfand diese Beeinträchtigung jetzt nur noch als mäßig. Die anderen Angaben verteilten sich fast gleichmäßig auf die Antwortoptionen schwer (24 %) und gering (22 %). Zum letzten Termin waren 9 % der Meinung, schwer, 61 % mäßig und 30 % gering beeinträchtigt zu sein.

Ein weiteres wichtiges Charakteristikum des HARAS ist seine Fähigkeit, Verlaufsveränderungen abzubilden. Insbesondere mit der Frage 9 des HARAS-Fragebogens wird eruiert, wie sich der Verlauf seit Therapiebeginn verändert hat. Diese Frage bezieht sich insbesondere auf den Wiedervorstellungszeitpunkt T14, war jedoch auch zu den anderen beiden Terminen, T0 und T42, von Interesse. In der Auswertung wurde der Schwerpunkt auf die Antworten zum Zeitpunkt T14 gelegt. Von den 100 Probanden die in die Studie eingeschlossen werden konnte, gaben 19 Patienten (19 %) schon zum Zeitpunkt T0 eine Einschätzung zu der Verlaufsveränderung ab. Es war nachvollziehbar, dass davon vier Probanden den HARAS erst zum Ende ihrer dreitägigen Therapie oder bis vier Tage danach erhalten hatten. Die verbleibenden 15 Teilnehmer haben diese Frage am ersten Tag ihrer Schubtherapie beantwortet. Die Angaben wurden nicht gewertet, weil sie sich nicht auf den Schubverlauf der aktuellen Therapie beziehen können.

Zum Zeitpunkt T14 wurde diese Frage von 43 der 48 Probanden (90 % der Teilnehmer) beantwortet. Die Gründe für fehlende Angaben sind nicht bekannt. Bei den vollständig ausgefüllten Bögen gaben 18 Probanden (42 % der 43 Probanden) eine deutliche Besserung seit der Therapie vor zwei Wochen an. 14 Mal (33 %) wurde die

Veränderung als geringfügig besser eingeschätzt. Keinen Unterschied bemerkten fünf Teilnehmer (12 %). Eine leichte Verschlechterung wurde von vier (9 %) und eine deutliche Verschlechterung von zwei Patienten (5 %) angekreuzt.

Zum Sechs-Wochen-Termin konnten 22 HARAS-Bögen erhoben werden. Zwei Probanden dieser Gruppe erhielten eine zweite Dosis Glukokortikoide, bei Beantwortung der Fragen befanden sie sich somit im 14-tägigen Abstand. Die restlichen 20 Patienten haben Angaben über eine Schubtherapie gemacht, die meist länger als sechs Wochen her war. Die überwiegende Mehrzahl (77 %) gab hier eine geringe oder deutliche Besserung an. Knapp 18 % beschrieben den Zustand als unverändert, und die restlichen 5 % gaben sogar eine leichte Verschlechterung an.

Als Plausibilitätskontrolle wurde nachgesehen, ob Patienten, die zur Verlaufskontrolle zwei Wochen nach Stoßtherapie eine deutliche Besserung oder Verschlechterung angaben, dies auch innerhalb der einzelnen Beschwerden in der Tabelle zu Frage 3 (HARAS Seite 1, Anhang 6) taten. 20 Probanden konnten erfasst werden, die eine der beiden Maximalvarianten der Veränderung angekreuzt hatten. Zwei Probanden davon beschrieben die Veränderung 14 Tage nach Therapie als deutliche Verschlechterung. Auch in der Beschwerdetabelle konnte diese Aussage bei den zwei Probanden wiedergefunden werden und zeichnete sich ebenfalls im Anstieg des HARAS-Gesamtscores ab. Einer der Probanden war sehr schwer betroffen und gab in neun von 13 Beschwerdekategorien eine deutliche Verschlechterung an. Bei den 18 Patienten mit deutlicher Besserung fand sich äquivalent in der HARAS-Beschwerdetabelle eine Abnahme der Beschwerden. Der HARAS-Gesamtscore, also die durchschnittliche Bewertung der Angaben in der Beschwerdetabelle, fiel im Mittel um - 0.41 Punkte besser aus. Lediglich in zwei Fällen war ein Anstieg zu verzeichnen, diese Probanden gaben jedoch bei einzelnen Beschwerden durchaus eine Besserung an.

Der Zusammenhang zwischen Verbesserung der Beschwerden und der erhaltenen Therapie soll mittels HARAS-Frage 10 eruiert werden. Wie bereits die vorherige Frage, ist diese ausgelegt, um zu den Folgeterminen beantwortet zu werden. 15 Probanden (15 %) machten bereits zum Zeitpunkt T0 Angaben. Auch in dieser Gruppe waren wieder die vier Teilnehmer vertreten, die den HARAS erst zum Ende bzw. kurz nach der Therapie erhalten haben. Sie gaben alle an, einen Zusammenhang zwischen Verbesserung und Therapie zu sehen. Zum ersten Kontrolltermin T14 wurde die Frage von 40 der 48 Probanden ausgefüllt. Hiervon waren 22 Probanden (55 %) der Meinung, dass die Verbesserung ihrer Symptome in Zusammenhang mit der durchgeführten Therapie steht. Unsicher waren sich 15 Patienten (38 %). Drei

Betroffene (8 %) sahen keine Beziehung zwischen Medikament und Veränderung ihres Zustandes.

Zum letzten Untersuchungstermin T42 machten 21 Patienten Angaben zur Frage des Zusammenhanges zwischen Verbesserung und Therapie. Der Großteil (13 Pat., 62 %) war auch hier der Ansicht, die Therapie hätte zur Symptomlinderung beigetragen. Ein Drittel (7 Pat., 33 %) war sich un schlüssig, und ein Patient (5 %) war sich sicher, dass Therapie und Verbesserung nicht in einem Zusammenhang stehen.

Aus dem Kollektiv der 21 Probanden, die Frage 10 zum Zeitpunkt T42 beantworteten, erhielten zwei eine erneute, zweite Stoßtherapie. Die Eskalationstherapie sah ein Proband als Ursache für die Beschwerdeverbesserung, der zweite war sich diesbezüglich unsicher.

3.4 Gesamtscores der Bewertungsinstrumente HARAS, HALEMS und EDSS

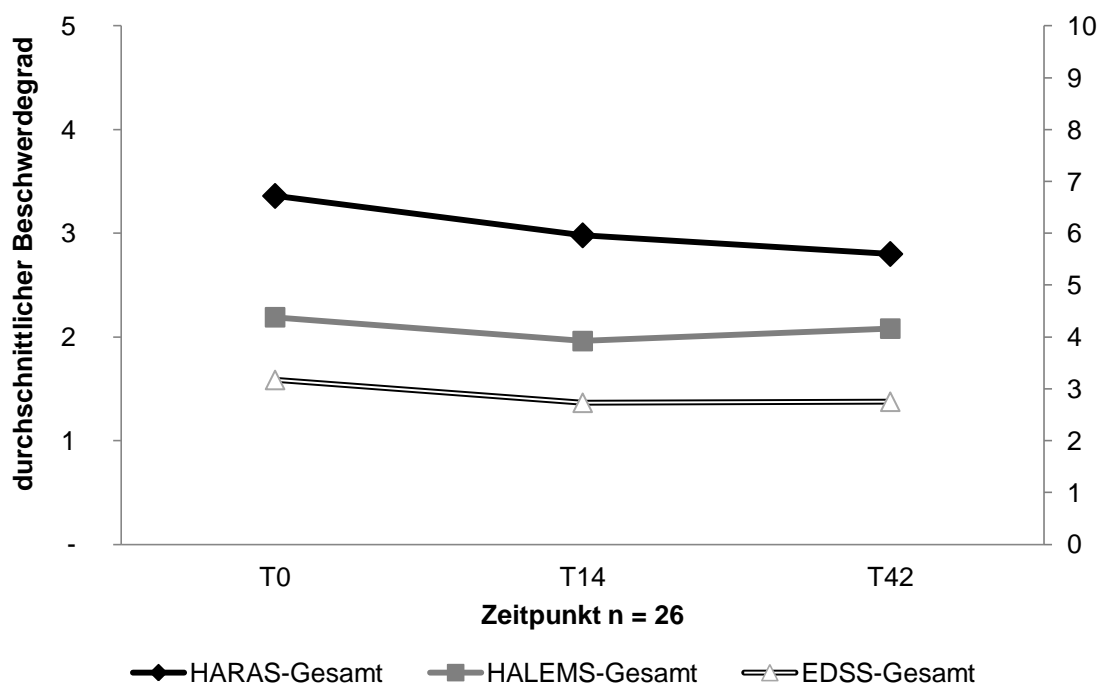


Abbildung 5: Gesamtscores HARAS, HALEMS und EDSS über alle drei Zeitpunkte

Anmerkung: Die vertikale Achse für HARAS und HALEMS befindet sich links, für die EDSS rechts. Im HARAS entsprechen aufgrund der Verlaufsbeschreibung die Werte 1 und 2 einer Beschwerdeabnahme, 3 bedeutet unveränderter Beschwerdeverlauf, 4 und 5 sind verschlechterte Zustände. Im HALEMS erfolgt eine Symptomkategorisierung durch Vergabe der Werte 1 für „gar nicht“ bis 5 für „sehr“. Die Skala im EDSS bildet Beeinträchtigungen über eine Skala von 0.0 bis 10.0 ab (siehe Anhang 3).

Abbildung 5 stellt den Verlauf der Gesamtscores der drei Rating-Inventare HARAS, HALEMS und EDSS gegenüber. Die Antworten wurden von den 26 Probanden erhoben, von denen zu allen drei Untersuchungsterminen komplette Datensätze erfasst werden konnten.

Eine fallende Kurve bedeutet, dass sich über den zeitlichen Verlauf der sechs Wochen eine Beschwerdeabnahme zeigte. Der HARAS ist das einzige der drei Rating-Inventare, das über die komplette Beobachtungsdauer einen Abfall seiner Werte, also eine Beschwerdebesserung, dokumentiert. Der mittlere Score pro Zeitpunkt lag bei $T0 = 3.36$; $T14 = 2.98$ und $T42 = 2.80$.

Der HALEMS zeigt nach einem anfänglichen Abfall einen erneuten Wiederanstieg des Gesamtscores, im Sinne einer Verschlechterung ($T0 = 2.19$, $T14 = 1.96$, $T42 = 2.08$). Ähnlich verhält sich der EDSS mit nur einer geringen Abnahme des Durchschnittswertes von 3.17 auf 2.73 und dann gleichbleibendem Verlauf ($T42 = 2.75$).

3.5 Beschwerden im Schub

Die Abbildung 6 stellt eine Übersicht der Beschwerdebeeinträchtigungen und ihren Verlauf über die drei Untersuchungszeitpunkte dar. Die Angaben entstammen der Tabelle des HARAS-Fragebogens (Frage 3, HARAS Seite 1, Anhang 6).

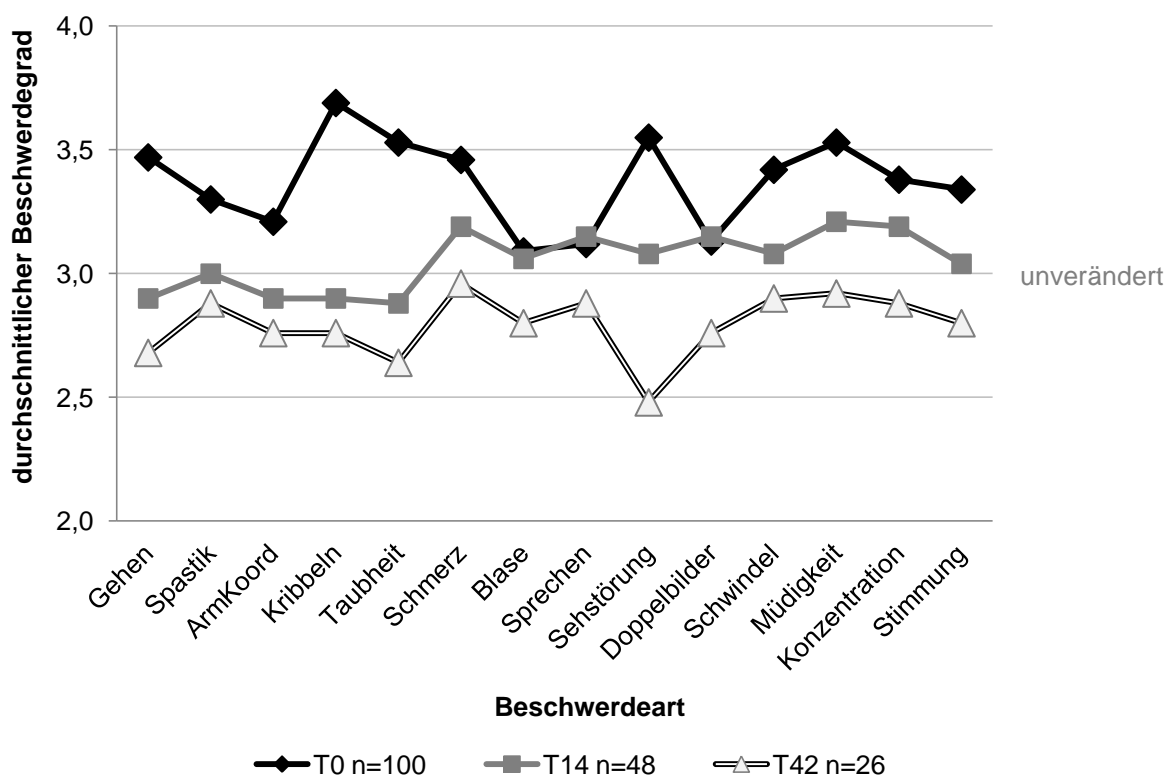


Abbildung 6: Durchschnittliche Beschwerdeeeinschätzung im HARAS

Je größer der Wert, als umso stärker wird die Beschwerde empfunden. Sensorische Beeinträchtigungen (Kribbeln, Taubheit, Schmerz) sowie Beschwerden beim Sehen, Gehen und in den geistigen Funktionen (Müdigkeit, Konzentration, Stimmung) wurden generell als am stärksten eingestuft. Mit einer Bewertung von 3.0 wurden die Beschwerden als „unverändert“ angegeben. Ein Wert von 4.0 steht für ein „etwas schlechteres“ Befinden in der jeweiligen Funktion. Die äquivalente Tabelle der longitudinalen Daten kann in Anhang 8 nachvollzogen werden.

Auch im HALEMS wurden die oben genannten Beschwerden als dominierend angegeben. Als häufigstes Symptom wurden von 30 der 100 Befragten Kribbeln und

Taubheitsgefühle genannt, gefolgt von Sehstörungen (28 Patienten) und Behinderungen beim Gehen (25 Patienten).

3.5.1 *Syndrome bei Schüben*

Es erfolgte die Einteilung des Studienkollektivs nach Hauptbeschwerde des Schubes. Grundlage bilden die fünf Gruppen mit dem höchsten Beschwerdegrad (aus Abbildung 6). Die longitudinalen Daten von HARAS, HALEMS und EDSS sind für die Gruppen grafisch nebeneinander abgebildet. Da nicht jeder Proband Beschwerden in den einzelnen Gruppen aufwies, fallen diese Gruppen entsprechend mit kleinerer Fallzahl aus.

Motorik

Die Gruppe mit dominierend motorischen Problemen besteht aus 49 Probanden, hiervon erschienen zwölf zu allen drei Terminen.

Wie in Abbildung 7 gezeigt, stellte sich im HARAS ein Scoreabfall von 4.0 bei dem ersten auf 3.0 bei dem zweiten Termin dar. Dies entspricht einem initial „etwas schlechteren“ motorischen Bild. Zu den späteren zwei Zeitpunkten stellte sich klinisch überwiegend der Ausgangszustand wieder ein. Im HALEMS zeigten sich in den ersten zwei Wochen identische Werte. Nach einer Besserung der motorischen Beschwerden zum zweiten Untersuchungstermin, wurde hier jedoch nach sechs Wochen im Mittel „unverändert“ durch die Probanden angegeben ($T_0 = 3.25$, $T_{14} = 2.25$, $T_{42} = 3.00$).

Der EDSS verhält sich im Verlauf nahezu konstant.

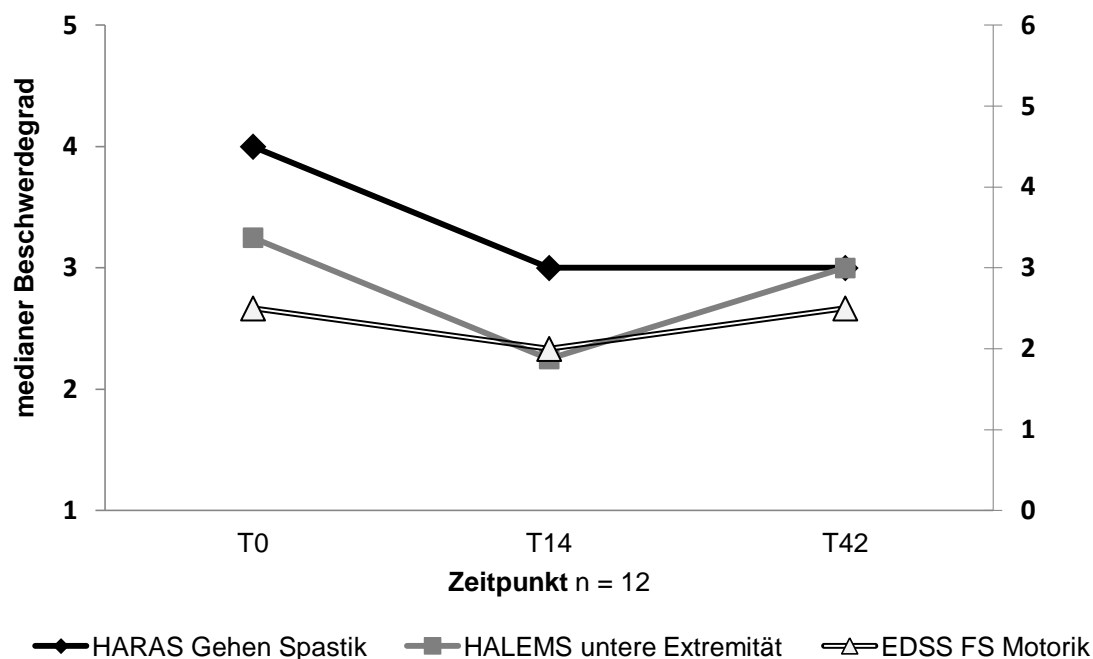


Abbildung 7: Patientengruppe Motorik

Als weitere Instrumente zur Bewertung der Motorik werden die Ergebnisse des 25-Foot-Walk (T7.5) und des Timed Tandem Walk (TTW) sowie des maximalen Gehvermögens herangezogen (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Mediane Messwerte von T7.5 und TTW und der maximalen Gehstrecke

	T0 (n = 12)		T14 (n = 12)		T42 (n = 12)	
	Median	SD	Median	SD	Median	SD
T7.5 (s)	5.15	1.17	5.00	0.87	4.35	1.04
TTW (s)	12.40	9.00	12.00	6.19	10.20	6.61
max. Gehstrecke (m)	3000.00	4268.73	3000.00	4410.14	2000.00	3422.24

Bei den funktionellen Tests zeigt sich im Verlauf eine Abnahme der zur Absolvierung der jeweiligen Übungen benötigten Zeit. Der mediane T7.5 fällt im Verlauf der gesamten Beobachtungsdauer um 0.8 Sekunden. Der TTW wurde nach sechs Wochen um etwa 2.2 Sekunden schneller durchgeführt.

Ein möglicher Trainingseffekt wird in der Diskussion weiterführend besprochen.

Die maximal mögliche Gehstrecke, erhoben durch subjektive Angaben durch die Patienten, betrug im Median 3000 m, wobei in den ersten zwei Wochen nach Schubbeginn keine Veränderung zu beobachten war. Nach sechs Wochen hingegen wurde eine mediane maximale Gehstrecke von nur noch 2000 m angegeben. In vier Fällen wurde zu T42 eine geringere Gehstrecke angegeben als zum Schubtermin T0.

Werden diese vier in diesem Punkt sich verschlechterten Probanden isoliert betrachtet, fällt auf, dass weder in HARAS (Frage 3), HALEMS (Fragen 17–20), EDSS (Frage 1) noch in den Gehtests (TTW, T7.5) diese Verschlechterung zu verzeichnen ist. Die anderen Instrumente waren entweder unverändert oder zeigten sogar eine Besserung des Gehvermögens.

Sensorium

70 Patienten gaben zum Zeitpunkt T0 Missempfinden/Kribbeln, Taubheitsgefühle oder Schmerzen als sich verschlechternde Symptome ihres Schubes an, davon stellten sich 17 Patienten (24 %) zu allen drei Beobachtungszeitpunkten vor (siehe Abbildung 8). Im HARAS-T0 wurde im sensorischen Bereich im Median mit 4.0 („etwas schlechter“) gescort. Dieser Wert fiel zum nächsten Kontrolltermin um eine Note (3.0 = „unverändert“). Das bedeutet, dass die Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen bei einem Großteil der Patienten innerhalb der ersten zwei Wochen wieder rückläufig waren. Im HALEMS wurden die Parästhesien initial mit 3.0 („mäßig“) angegeben. Nach zwei Wochen zeigte sich hier ein Absinken auf 2.75 im Sinne einer leichten Linderung der Schmerzen oder geringeren Beeinträchtigung durch Kribbeln und Taubheitsgefühle. Nach weiteren sechs Wochen kam es zu einem weiteren Abfall um 0.75 Punkte, der zu einer Beschwerdebesserung mit der Beschreibung „ein wenig“ führte. Der EDSS blieb bei den ersten zwei Beobachtungsterminen konstant bei der Aussage, es liegen leichte Verminderungen im Berührungs-, Schmerz- oder Lageempfinden vor. Zum letzten Termin wurde allgemein eine leichte Besserung dokumentiert.

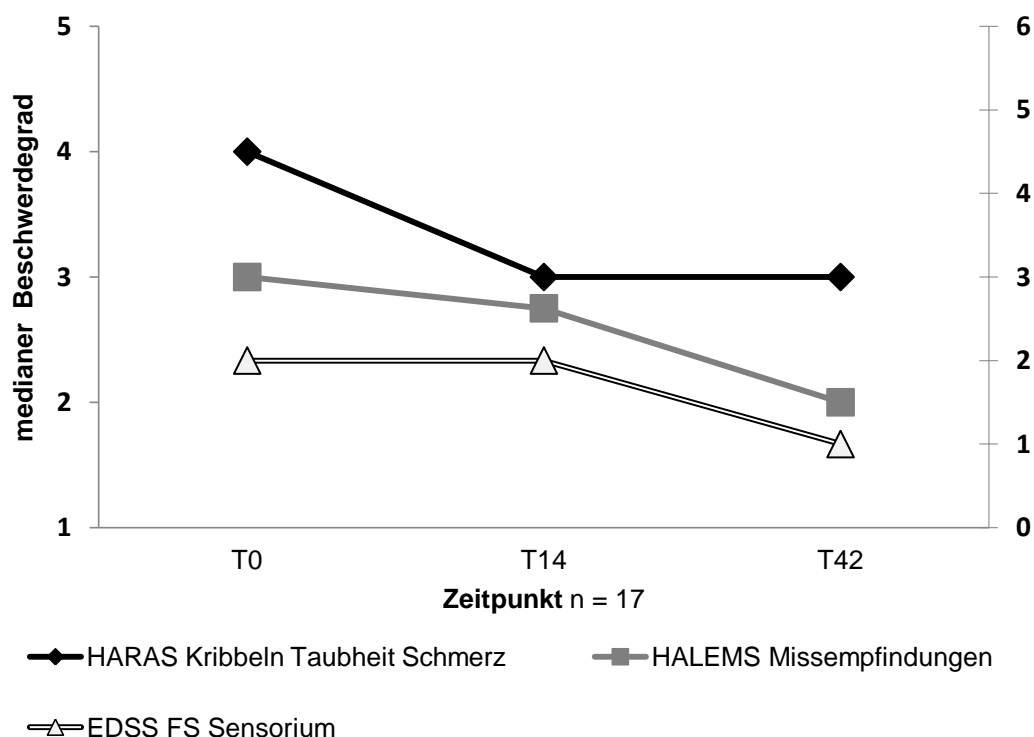


Abbildung 8: Patientengruppe Sensorium

Sehfunktion

Von 40 Patienten mit Verschlechterungen des Sehens, konnte bei 13 eine komplette Dokumentation über sechs Wochen erhoben werden (siehe Abbildung 9). Diese Gruppe gab im HARAS im Median ihre Sehbeschwerden initial mit „etwas schlechter“ (4.0) an. Im Verlauf zeigte sich ein Abfall um 2.0 Punkte auf „etwas besser“.

Im HALEMS wurden Probleme bei dem Lesen und Erkennen anderer Menschen als „ein wenig“ bis „mäßig“ eingestuft. Auch hier konnte eine Besserung nach zwei Wochen auf „gar nicht“ bis „ein wenig“ verzeichnet werden. Im Verlauf bis sechs Wochen nach Schubbeginn wurden die Einschränkungen der Sehfunktion bei „ein wenig“ eingestuft. Im funktionellen System wurden die Sehfunktionen über den kompletten Beobachtungszeitraum im Median mit einem Punkt bewertet, wobei definitionsgemäß dabei der Visus des schlechteren Auges < 1.0 und der des besseren Auges bei > 0.67 liegen sollte.

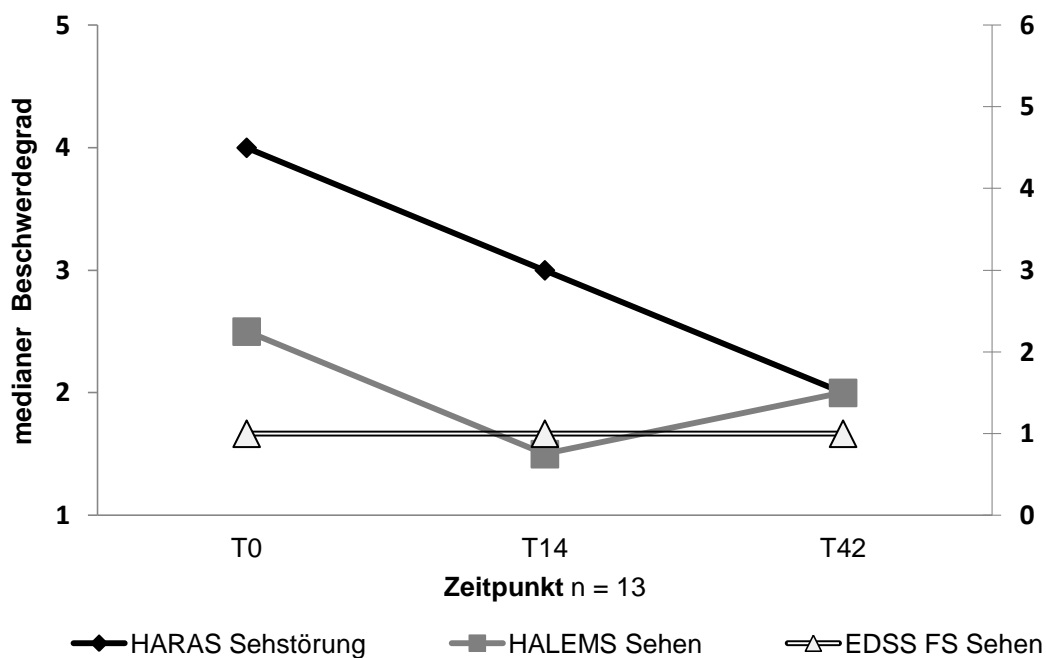


Abbildung 9: Patientengruppe Sehfunktion

Hirnstamm

Longitudinale Daten konnten bei 14 von 41 Patienten mit Symptomen wie Doppelbilder oder Schwindel vollständig erhoben werden. Der HALEMS bietet keine äquivalente Frage zu dieser Kategorie und entfällt aus diesem Grund in Abbildung 10.

Beschwerden verursacht durch Hirnstammläsionen wurden im HARAS im Median mit 3.5 bewertet (3 = unverändert, 4 = etwas schlechter). Generell sollten sich in dieser Gruppe nur Patienten mit einer Verschlechterung der Hirnstammsymptome befinden. Da die zwei Beschwerdekompexe Doppelbilder und Schwindel jedoch zu einer Gruppe zusammengefasst wurden und jeweils nur eines sich verschlechtert haben musste, kam es in T0 ebenfalls zu Aussagen, die keine Verschlechterung anzeigen. Nur drei Patienten gaben im Schub Probleme mit Doppelbildern an. Zwölf Probanden klagten über Schwindel, davon neun mit „etwas“ und drei mit „deutlicher“ Intensivierung ihrer klinischen Symptomatik. Nach zwei Wochen wurden die Beschwerden als „unverändert“ (= 3.0) angegeben.

Die Untersuchungsbefunde des Arztes (FS Hirnstamm) wurden konstant über den gesamten Beobachtungszeitraum als „abnorm“ (= 1.0) beschrieben.

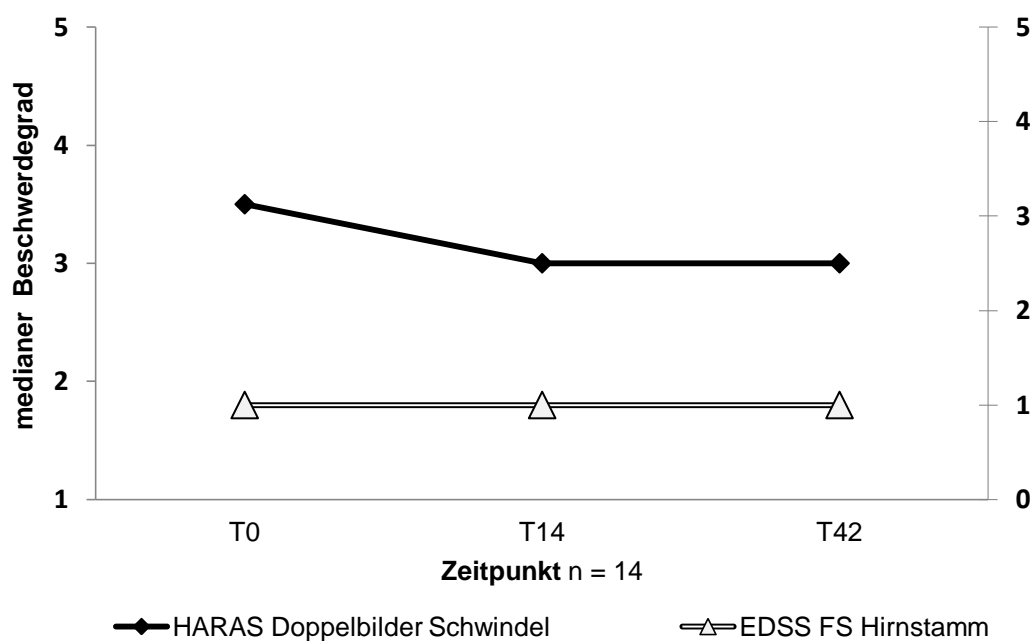


Abbildung 10: Patientengruppe Hirnstamm

Geistige Funktionen

Für 15 von 58 Probanden mit Verschlechterung geistiger Funktionen konnten Daten zu allen drei Dimensionen erfasst werden. Zunächst wurden alle Unterkategorien der geistigen Funktionen (Müdigkeit, Stimmung, Konzentration) als eine gemeinsame Gruppe untersucht (siehe Abbildung 11).

Zu Beginn des Schubverlaufs wurde im HARAS Müdigkeit, Konzentrationsvermögen und Stimmung als „etwas schlechter“ (= 4.0) im Vergleich zur Situation vor dem Schub bewertet. Bei den Kontrollterminen T14 und T42 kam es zu einer Besserung der Symptomatik um einen Punkt auf 3.0.

Die skalierten Antwortkategorien zu Beschwerden der geistigen Funktion im HALEMS ergaben einen Wert von 2.44 zum ersten Termin, der zwischen „ein wenig“ und „mäßig“ liegt. Danach kam es zu einer leichten Besserung (2.01) mit anschließend erneuter minimaler Verschlechterung (2.18). Die geistigen Funktionen wurden durch den Arzt im EDSS am Anfang als normal eingeschätzt. Bei den letzten beiden Terminen gab der Untersucher an, das Vorliegen von Stimmungsschwankungen bemerkt zu haben, die von Patientenseite nicht registriert wurden (EDSS = 1.0).

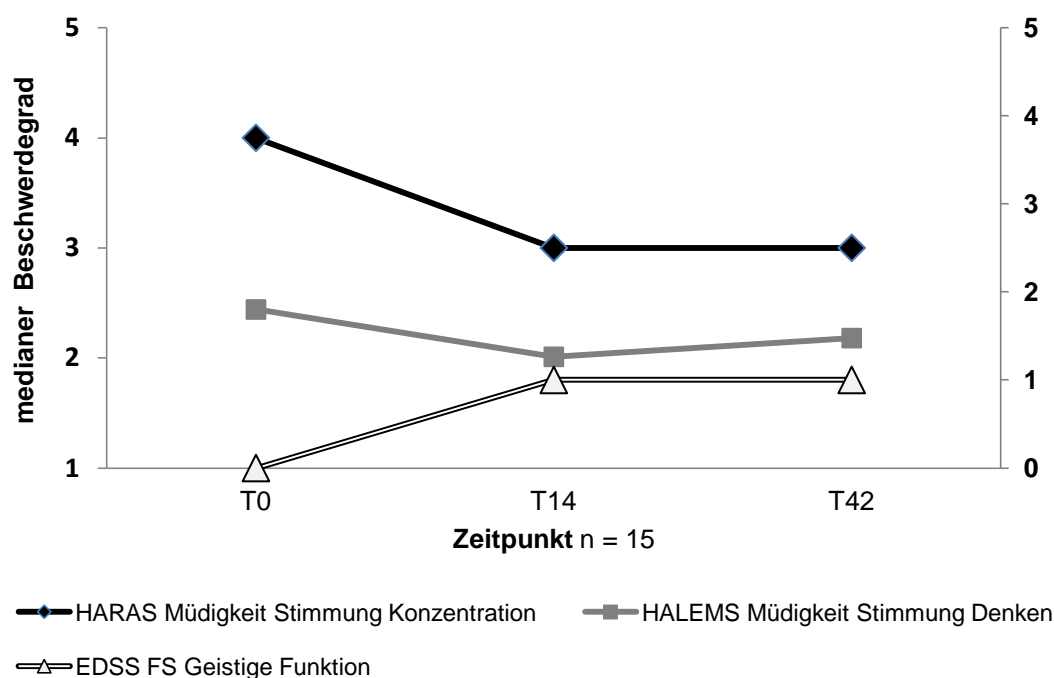


Abbildung 11: Patientengruppe Geistige Funktionen – gesamt

Geistige Funktionen – Untergruppe Müdigkeit

Die Untergruppen der geistigen Funktionen sollen hier noch einmal isoliert betrachtet werden (siehe Abbildung 12).

Patienten, die angaben, vorrangig unter Müdigkeit zu leiden, dokumentierten im HARAS eine Veränderung der Beschwerdeerschätzung innerhalb der ersten zwei Wochen von 4.0 auf 3.0. Das bedeutet, dass eine seit Schubbeginn zugenommene Müdigkeit wieder auf das Maß vor dem Schub rückläufig war.

Die Fragen zur Müdigkeit im HALEMS wurden zur Erstvorstellung als „mäßig“ (= 3.13) eingestuft. Innerhalb der folgenden zwei Wochen kam es in diesem System zu einer Besserung auf einen Absolutwert von 2.25 mit erneuter minimaler Müdigkeitszunahme zu T42 (2.38).

Aus ärztlicher Sicht (EDSS) wurde in den ersten zwei Wochen ein normaler geistiger Status dokumentiert. Zu T42 wurden bei einigen Patienten Stimmungsschwankungen diagnostiziert.

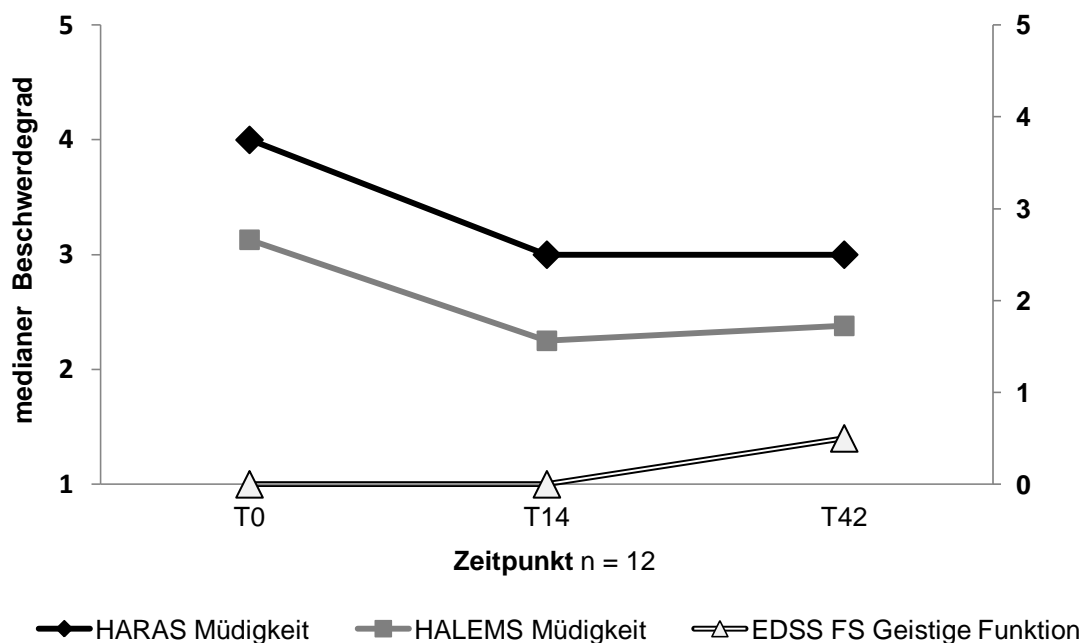


Abbildung 12: Patientengruppe Geistige Funktionen – Müdigkeit

Geistige Funktionen – Untergruppe Konzentration

Aus der gesamten Studiengruppe gaben 30 Probanden an, seit Schubbeginn vermehrt unter Konzentrationsstörungen zu leiden. Von acht dieser 30 Probanden konnten longitudinale Daten über alle Zeitpunkte erhoben werden (siehe Abbildung 13).

Im HARAS zeigte sich im Median zum ersten Vorstellungstermin ein Wert von 4.0 („etwas schlechter“) mit Abfall innerhalb der ersten zwei Wochen auf 3.0 („unverändert“). Werden die Daten einzeln betrachtet, so gaben zum ersten Zeitpunkt sechs Patienten an, sich etwas schlechter und zwei sich deutlich schlechter konzentrieren zu können. Zum zweiten Untersuchungstermin gaben zwei Probanden an, ihre Konzentrationsstörungen seien wieder etwas besser geworden. Drei Teilnehmer hatten den Ausgangszustand wie vor dem Schub wieder hergestellt. Weitere drei Patienten gaben eine weitere Verschlechterung ihres Konzentrationsvermögens an.

Zum Sechs-Wochen-Kontrolltermin bewertete ein Patient seine Konzentration als etwas besser. Eine komplette Remission der Konzentrationsdefizite in den Zustand vor dem Schubereignis gaben sieben Patienten an.

Die im HALEMS erfragten Lern-, Erinnerungs- und Konzentrationsschwierigkeiten wurden am häufigsten mit „mäßig“ (= 2.75) eingestuft. Nach zwei Wochen konnte eine Besserung festgestellt werden, der Score fiel um 0.75 Punkte auf 2.0.

Zum Zeitpunkt T42 kam es wieder zu einer Zunahme der Schwierigkeiten im Denken (= 2.5). Der EDSS zeigte einen anfänglichen Abfall von 1.5 auf 1.0 mit erneutem Wiederanstieg um einen Punkt. Das entspricht einer Verschlechterung der geistigen Funktionen von meist nur unbemerkten Stimmungsschwankungen bis zu leichten organischen Wesensänderungen.

Zur Beurteilung der Konzentrationsmöglichkeit wurde der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) herangezogen. Die Spannweite der richtigen Ergebnisse des SDMT über alle drei Vorstellungstermine reichte von 32 bis 70 Übereinstimmungen (Median: 47). Die Standardabweichung (SD) betrug im Median - 0.5 (- 2.50 bis + 0.50). Scores ab - 1.50 SD sind nach Smith et al. als zerebrale Dysfunktionen zu werten (Smith 1991).

Bei Erstvorstellung wurden im Median 47 richtige Übertragungen von Symbol zu Zahl erfasst, das entspricht - 0.75 SD und leichten kognitiven Einschränkungen.

Zum Untersuchungstermin T14 zeigte sich eine Zunahme der richtigen Zuordnungen auf im Median 60 richtige Angaben. Die Standardabweichung lag nun im positiven Bereich bei + 0.5 mit leicht überdurchschnittlichen Leistungen. Zum letzten Vorstellungstermin konnte eine erneute Verschlechterung der Testresultate beobachtet

werden (Median 50 richtige Zuordnungen), wobei der SDMT zum Zeitpunkt T42 bei 0 SD lag (siehe Tabelle 14).

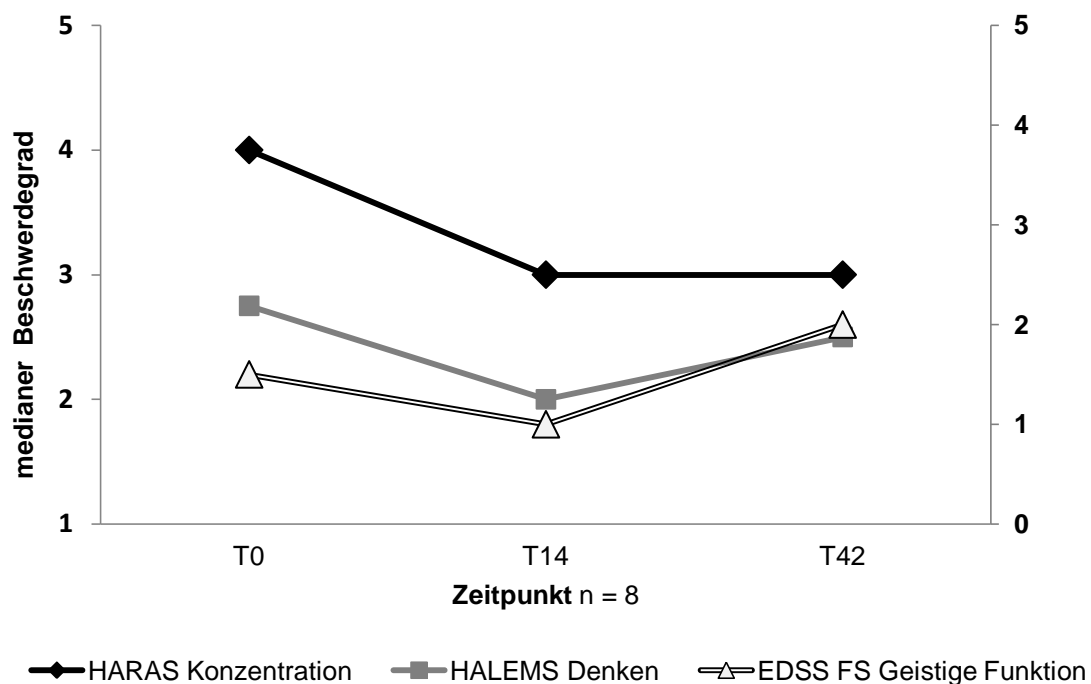


Abbildung 13: Patientengruppe Geistige Funktionen – Konzentration

Tabelle 14: SDMT der Patientengruppe Geistige Funktionen – Konzentration

	T0 (n = 8)		T14 (n = 8)		T42 (n = 8)	
	richtige/gesamt	SD	richtige/gesamt	SD	richtige/gesamt	SD
SDMT	47/47	- 0,75	60/62	0.5	50/52	0

Geistige Funktionen – Untergruppe Stimmung

Abbildung 14 zeigt, dass, wie in allen Untergruppen der geistigen Funktionen, auch bei den HARAS-Antworten der isoliert betrachteten Patienten mit Stimmungsproblemen innerhalb der sechswöchigen Beobachtungszeit nach Schubbeginn eine Regression der Symptome beschrieben wurde.

Die HALEMS-Fragen zur Stimmung geben bei dieser Gruppe einen „mäßigen“ Zustand (= 3.0) als Ausgangssituation wieder. Im Verlauf der Zeit bewerteten die Probanden die Fragen tendenziell etwas besser (= 2.60).

Die durch den EDSS vermittelte ärztliche Perspektive schätzte im Median bei den Patienten Stimmungsschwankungen bis leichte organische Wesensänderungen (1.5) ein. Zu T14 fiel der Untersuchungsbefund des EDSS um 0.50 Punkte besser aus und verschlechterte sich erneut zum letzten Termin auf 2.00 Punkte.

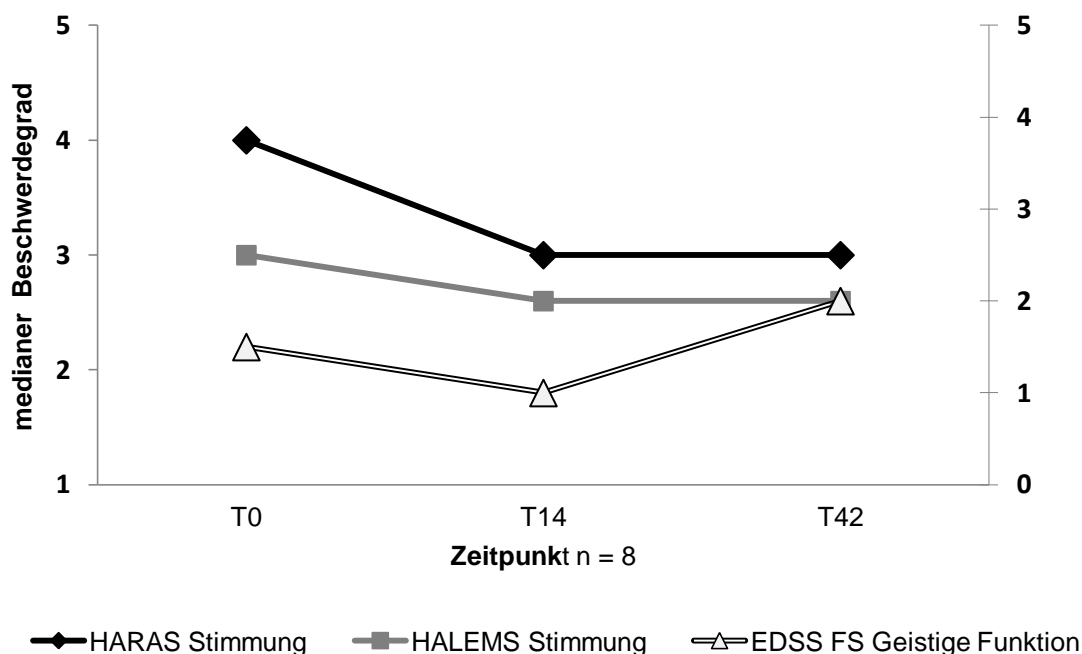


Abbildung 14: Patientengruppe Geistige Funktionen – Stimmung

Isolierte Verschlechterung der Handfunktion

Die Probanden dieser Gruppe wiesen alle im Schub eine Verschlechterung ihrer Armkoordination auf. Insgesamt 19 Patienten, davon 13 mit etwas und sechs mit deutlicher Verschlechterung, konnten zum Zeitpunkt T0 ausgemacht werden. Nur fünf Probanden aus dieser Gruppe erschienen zu den drei Zeitpunkten. Bei allen fünf Probanden war die rechte Hand die dominante. Im Nine-Hole Peg Test für die rechte Hand wurden im Median 23.3 Sekunden zur Durchführung der Aufgabe benötigt. Bei der linken Hand waren es 28.9 Sekunden. Der Literaturwert für nicht eingeschränkte Personen liegt für die dominante Seite bei 17.8 Sekunden und die nicht dominante bei 18.5 Sekunden (Erasmus et al. 2001). Die Studiengruppe wich somit um 31 % bzw. 56 % von der Norm ab. Im Verlauf zeigte sich eine Beschleunigung der Durchführungszeit bei allen Kandidaten. Zum Zeitpunkt T14 wurde mit der dominanten Hand median eine Zeit von 22.1 Sekunden und mit der nicht dominanten 25.0 Sekunden benötigt. Dies spiegelt sich auch in den Aussagen des HARAS wider. Von vier Probanden wurde angegeben, dass die Ausgangssituation wieder hergestellt wurde, und einmal wurde der Verlauf als deutlich besser beschrieben.

Zum Zeitpunkt T42 wurde mit der dominanten Hand median eine Zeit von 21.8 Sekunden und mit der nicht dominanten Hand eine Zeit von 25.0 Sekunden zur Durchführung des Nine-HPT gebraucht.

4 Diskussion

Ein wichtiges Charakteristikum der Multiplen Sklerose ist das Auftreten der Symptome in Schüben. Das vielfältige Darstellen der Schübe macht ihr frühzeitiges Erkennen und Beurteilen schwierig.

Um eine valide Erfassung durchführen zu können, wurden bisher multiple Rating-Inventare entwickelt. Als am häufigsten genutzter Vertreter ist hier die Expanded Disability Status Scale (EDSS) zu nennen, die mittels neurologischer Untersuchung von funktionellen Systemen eine Einschätzung des Schweregrades der Behinderung durch die MS erstellt. Neuere Messinstrumente, wie die Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), nutzen eine quantitative Befunderhebung, um eine Bewertung der Funktionalität eines MS-Patienten vorzunehmen.

Die aktuell angewandten Instrumente scheinen auf Veränderungen reagieren zu können, messen aber in erster Linie sehr ausgewählte Dimensionen, und auch ihre Responsivität ist infrage zu stellen (Gold et al. 2010). Insbesondere das Abbilden der neuropsychologischen Komponente und der Einschränkungen des Patienten im Alltag scheint bisher, wenn überhaupt, nur von wenigen Instrumenten erfasst zu werden (Benedict und Walton 2012).

Eine in den 1990er Jahren durchgeführte Untersuchung von Sharrack et al. verglich weit verbreitete klinische Rating-Instrumente in Hinblick auf ihre psychometrischen Eigenschaften. Als eines der Instrumente wurde der EDSS auf seine Fähigkeit, klinische Veränderungen aufzuzeigen, untersucht. Deutlich wurde, dass der EDSS nicht in der Lage ist, solche Veränderungen abzubilden. Keine der untersuchten Rating-Skalen erfüllte die psychometrischen Anforderungen der Ergebnismaße vollständig, aber jede hatte einige wünschenswerte Eigenschaften (Sharrack et al. 1999). Insbesondere Scoring-Instrumente mit der Fähigkeit, Dynamik und Veränderung im Schubverlauf der MS abzubilden, scheinen ungenügend bis überhaupt nicht untersucht.

In dieser Arbeit wurde die Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS) als eine Möglichkeit der Schuberfassung genauer betrachtet und in ihrer Anwendung evaluiert. Es sollte sich zeigen, ob der HARAS die Heterogenität und zeitliche Dynamik von Schüben besser abbildet als im Alltag gebräuchliche Standardinstrumente.

Wie im Methodenteil dieser Arbeit beschrieben, wurden als Vergleichsmarker etablierte Scoring-Instrumente gewählt und dem HARAS zu drei Zeitpunkten gegenübergestellt. Grundlage bildet in erster Linie die jeweilige Sensitivität der Instrumente, um im Verlauf eines Schubes Veränderungen abzubilden.

In der dargestellten Pilotstudie konnte der HARAS in der überwiegenden Anzahl der Auswertungen im direkten Vergleich mehr Dynamik abbilden als die parallel erhobenen Standard-Rating-Inventare. Der HARAS stellt das erste Instrument dar, das einen Schub in Hinblick auf die Relevanz für den Patienten und seinen Alltag abzubilden vermag.

Fragebogen – Mittel der Wahl?

Klinische Scoring-Instrumente ermöglichen eine Einteilung der Patienten nach Grad der Beeinträchtigung und Einschränkungen der Lebensqualität. Sie ermöglichen teilweise eine Prognose des Krankheitsverlaufes und der Wirkung von Therapien. Der Nutzen jedes Wertungsinstrumentes hängt von der klinischen Brauchbarkeit ab. Ein in der Praxis nützliches Messinstrument sollte von Patienten und Personal akzeptiert, praktikabel in der Handhabung und kosteneffizient sein. Voraussetzung eines verwertbaren Instrumentes bilden die Gütekriterien empirischer Messungen: Reliabilität, Validität, Objektivität und Responsivität (Hobart et al. 1996; Sharrack 1999; Streiner und Norman 2008). Reliabilität ist das Maß der formalen Verlässlichkeit oder Replizierbarkeit. Validität ist die Eignung des Instrumentes bezüglich der Zielsetzung. Die Objektivität betrifft die Unabhängigkeit der Ergebnisse von den Rahmenbedingungen, und die Responsivität bezeichnet das Ansprechen auf äußere Einflüsse.

Die zur Beurteilung des HARAS gewählten Vergleichsinstrumente sind bezüglich der Reliabilität und Validität von internationalem Standard und somit als Maßstab geeignet (Gold et al. 2001; Meyer-Moock et al. 2014).

Die unterschiedlichen Instrumente repräsentieren verschiedene Methoden des Informationsgewinns.

Beim Vergleich verschiedener Messmethoden konnten Colbert et al. zeigen, dass subjektive Verfahren körperliche Aktivität ungenauer schätzen als objektive Verfahren (Colbert et al. 2011).

Ein in dieser Arbeit vorliegendes Beispiel dafür findet sich in Tabelle 13. Die beiden Funktionstests T7.5 und TTW zeigen eine Abnahme der benötigten Zeit zur Durchführung der vorgegebenen Übungen im Verlauf der drei Untersuchungszeitpunkte. Dies lässt einen Rückschluss auf eine Besserung der Motorik der unteren Extremität zu. Auch bei den weiteren Scoring-Instrumenten HARAS, HALEMS und EDSS konnte keine Verschlechterung abgebildet werden. In der Frage nach der subjektiven Einschätzung des maximal möglichen Gehvermögens wurde durch die Teilnehmer im Verlauf jedoch eine Abnahme der Gehstrecke von 3000 m auf 2000 m angegeben. Die

subjektiven Angaben stimmen somit nicht mit den objektiv gemessenen Ergebnissen überein.

Subjektiven Methoden wird häufig unterstellt, dass sie anfällig für Antwortverzerrungen und Verfälschungen sind. Im hier beschriebenen Fall kann angenommen werden, dass die Selbsteinschätzung des Gehvermögens durch weitere Faktoren wie beispielsweise Stimmungslage und Allgemeinbefinden beeinflusst wird. Solche Faktoren haben möglicherweise keinen direkten Effekt auf das tatsächliche Gehvermögen, jedoch können sie einen Einfluss auf die subjektiven Schätzwerte durch den Probanden ausüben. Die Sinnhaftigkeit der einzeln für sich betrachteten Ergebnisse sollte also immer wieder neu hinterfragt werden.

Der klassische Fragebogen bringt die Vorteile, dass er kostengünstig und mit minimalem Aufwand einsetzbar ist. Er eignet sich besonders gut für die Befragung großer, homogener Gruppen. Durch die Abwesenheit einer weiteren Person unterliegt er wenig von außen zu steuernden Einflüssen – Fehler des Interviewers werden vermieden. Studien haben zudem gezeigt, dass ein Proband eher dazu neigt, in einem Fragebogen „ehrliche“ Antworten zu geben als bei einer persönlichen Erhebung der Daten durch einen Interviewer (Kirchhoff et al. 2010). Durch geschlossene Fragen mit Antworten in einer Rangordnung ist eine standardisierte Befragung gewahrt. Sowohl in der Befragungssituation als auch in der anschließenden Auswertung ist ein schneller, patientenrelevanter Datengewinn möglich.

Der HARAS ist ein MS-spezifischer Test zur Schubbeurteilung. Somit ist er ein krankheitsspezifischer Test mit Fokus auf Dimensionen, die für die Erkrankung und Behandlung von Relevanz sind. Aufgrund ihrer Spezifität sind krankheitsbezogene Lebensqualitätsfragebögen sensitiver in Bezug auf Veränderungen als generische Fragebögen (Wolinsky und Wyrwich 1998).

Allgemeine Nachteile jedes Fragebogens sind, dass sich der Befragte in einer der vorgegebenen Antworten wiederfinden muss. Die einschränkende Vorauswahl kann zu nicht situationsgerechten oder falschen Aussagen sowie Non-Response führen. Anders als offene Befragungen erlauben Fragebögen keine Rückfragen. Missverständliche Formulierungen können somit zu falschen Aussagen führen.

Als ein Methodenproblem von Fragebögen, ebenso wie von Interviews, gilt die Antworttendenz nach sozialer Erwünschtheit (Bogner und Landrock 2015). Demnach kann der Proband in seiner Antwort beeinflusst sein, sofern er im Sinne eines gesellschaftlich anerkannten Wunschbildes antwortet. Einer ähnlichen Vorstellung unterliegt die Ja-Sage-Tendenz. Gemäß dem Schwellenmodell von D. N. Jackson ist die Wahrschein-

lichkeit einer zustimmenden Antwort abhängig von bestimmten Kriterien (Jackson und Berg 1967). Sie ist abhängig „einmal von der Sensibilität der Versuchsperson gegenüber dem Erwünschtheitsgrad des Items, und zum anderen von der Bereitschaft, im sozial erwünschten Sinne zu antworten“ (Mummendey und Grau 2008).

Bei Patienten, die an MS erkrankt sind, ist zu berücksichtigen, dass die klassischen Symptome, wie Parästhesien in den Händen oder Sehstörungen, das Ausfüllen eines Paper-Pencil-Tests erschweren können und damit ihre Anwendbarkeit einschränken.

Weitere Alternativen des Informationsgewinns sind die von extern, durch den Arzt, vorgenommenen Untersuchungen und Interviews, wie dies zum Beispiel bei dem EDSS der Fall ist.

Der EDSS, als Maß der Behinderungsprogression, kommt mit seiner international weit verbreiteten Anwendung und seiner langjährigen Erfahrung momentan einem Goldstandard am nächsten (Collins et al. 2016). Durch seinen Gesamtscore lässt sich ein einfacher Verlaufparameter erheben. Seine Schwächen liegen in erster Linie in der schlechten Übereinstimmung des Tests bei verschiedenen Untersuchern (Interrater-Reliabilität) sowie eines Untersuchers (Intrarater-Reliabilität). Vor allem im niedrigeren Score-Bereich, in dem diskrete Veränderungen erfasst werden sollen (von 0–3.5 Punkten) konnten solche Defizite des EDSS gezeigt werden. Im oberen Score-Bereich sind die Interrater- und Intrarater-Übereinstimmungen, bei gleichzeitig abnehmender Änderungssensitivität, größer (Hoogervorst 2002; Meyer-Moock et al. 2014). Durch die Untersucherabhängigkeit verliert der EDSS an Objektivität und ist kosten- und zeitintensiv. Der Proband muss für die neurologische Untersuchung körperlich anwesend sein, während der Fragebogen auch von zu Hause ausgefüllt werden kann. Obgleich der EDSS das am weitesten verbreitete Scoring-Instrument der MS ist, gibt es Situationen, in denen er wenig praktikabel ist. In der Verwertung des EDSS muss berücksichtigt werden, dass er seinen Schwerpunkt in der Beurteilung der Mobilität hat. Die Ergebnisse hängen somit stark von der Gehfähigkeit des Probanden ab. Heesen et al. konnten zeigen, dass die Funktionalität der unteren Extremität, das Sehvermögen und die Kognition die Dimensionen mit der höchsten Priorität bei früher und fortgeschrittener MS sind (Heesen et al. 2008). Davon wird vor allem die Kognition kaum im EDSS gewichtet, eine Dimensionen mit starkem Leidensdruck im Falle einer Einbuße (Cheng et al. 2001; Hobart 2000).

Ein Rating-Inventar, das die Kognition berücksichtigt, ist der MSFC. Neben der Gehfähigkeit werden die bedeutsamen klinischen Dimensionen Kognition sowie Funktion der oberen Extremität gemessen. Jedoch stellen sich, wie bei nahezu jeder Übung, auch bei den Tests des MSFC Lerneffekte ein, die das Ergebnis bei Testwiederholung

verfälschen können (Solari et al. 2005). Daher empfehlen einige Autoren zur Vermeidung eines Trainingseffektes, dass Probedurchläufe vor der eigentlichen Messung durchgeführt werden (Butland et al. 1982; Guyatt et al. 1984). Eine solche Vorgehensweise bedingt jedoch einen zusätzlichen zeitlichen Aufwand und ist im klinischen Alltag häufig nicht möglich. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass ein schlechteres Messergebnis zudem nicht immer proportional mit der Abnahme der Lebensqualität des Probanden korreliert. So kann es sein, dass ein Patient objektiv eine gewisse Leistung in einem Test erbringen kann. Die Lebensqualität bezieht sich jedoch auf das subjektive Erleben der objektiven Faktoren (Kovács et al. 2016).

Funktionelle Auswirkungen eines MS-Schubes können mittels objektiver Tests präzise beurteilt werden, jedoch werden die emotionalen Aspekte des individuellen Lebens außer Acht gelassen (Waters et al. 2009).

Die Multidimensionalität der MS und die häufig schlechte klinische Abbildung der Beschwerden, wie beispielsweise Ermüdbarkeit beim Gehen, Dysästhesien, komplexe Sehstörungen, Fatigue und Depression, machen die Erfassung der Beschwerden schwierig.

Jedes Scoring-Instrument hat seine individuellen Vor- und Nachteile. Es kann gesagt werden, dass die Testmethode „Fragebogen“ in diesem Kontext zur Datenerhebung und Verarbeitung gut geeignet ist. Der HARAS versucht, hinsichtlich der Alltagseinschränkungen der Betroffenen im Schub eine Lücke zu schließen.

Stärken und Schwächen des HARAS

Vor über zwei Jahrzehnten stellten sich die beiden amerikanischen Sozialwissenschaftler Albrecht und Devlieger die Frage, warum viele Menschen mit schweren oder persistierenden Behinderungen angeben, eine gute oder ausgezeichnete Lebensqualität zu haben, während den meisten externen Beobachtern ihr Alltag nicht wünschenswert erscheint (Albrecht und Devlieger 1999).

Forschungen haben gezeigt, dass Menschen ihre Werte, Ansichten und Vorstellungen von Lebensqualität veränderten Bedingungen anpassen können (Sprangers und Schwartz 1999). Dieses als „response shift“ bezeichnete Phänomen spielt auch in der Verlaufsabbildung der MS-Erkrankung möglicherweise eine entscheidende Rolle. Denn wie können Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt werden, wenn Lebensqualität doch für jedes Individuum anders ist?

Ein Patient kann an einem Schub mit einer Depression als führende Beschwerde leiden und dennoch einen niedrigen Score im EDSS erzielen. Oder ein Schub bringt im umgekehrten Fall Einschränkungen im motorisch-sensorischen System mit sich, aber

der Betroffene empfindet dennoch eine unveränderte Lebensqualität. Dennoch erhält er eine hohe Punktzahl im EDSS und vielen anderen Rating-Inventaren, was möglicherweise mit einem hohen Krankheitsgrad assoziiert wird und möglicherweise eine Therapieeskalation zur Folge hat.

Jede medizinische Maßnahme kann jedoch sowohl nützlich als auch schädlich sein. So bedarf es einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung. Unumstritten ist sicherlich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine wichtige Rolle im Entschluss zu einer medizinischen Therapie spielen sollte (Kohlmann 2011).

Es ist ein bekannter Fakt, dass intravenöse Steroide zu einer beschleunigten Erholung bei MS-Schüben beitragen, jedoch ist auch bekannt, dass sie zu keiner langfristigen Besserung der Erkrankung führen (Nos et al. 2004).

Insbesondere für den in der MS typischen Gebrauch hochdosierter Steroide ist ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil bekannt. Jongen et al. konnten in einer prospektiven Beobachtungsstudie zeigen, dass hochdosiertes intravenöses Methylprednisolon bei praktisch allen Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen führte. Hierbei hatte etwa eine von drei Begleiterscheinungen Auswirkung auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (Jongen et al. 2016). Wird diese Tatsache berücksichtigt, so scheint der kritische Einsatz von hochdosierten Steroiden noch wichtiger. Insbesondere die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Hinblick auf Lebensqualität und Nebenwirkungsprofil ist unabdingbar.

Der HARAS kann helfen, die Einschränkungen im Alltag besser erfassen und im Verlauf beobachten sowie Therapieindikationen stellen zu können.

Einen wichtigen Bestandteil des HARAS stellt Frage 3 dar, diese Tabelle fragt die häufigsten Symptome der MS ab. Dabei wird der Verlauf der aktuellen Beschwerden erhoben. Es ist jedoch nicht eindeutig, auf welchen Vergleichszeitpunkt Bezug genommen werden soll. Etwa auf den „Normalzustand“ oder auf den Vorterrmin oder auf den Zustand unmittelbar vor dem aktuellen Schub? Hier besteht ganz klar Bedarf nach genauer Formulierung, um Interpretationsmodulationen zu vermeiden. In der überarbeiteten Fassung (siehe Anhang 7) wurde der Zeitpunkt mit der Formulierung „Beschwerden aktuell im Vergleich zu vor Schubbeginn“ konkretisiert.

Eines der drei Symptome mit der höchsten Priorität bei einer MS stellen die Einschränkungen im Sehen dar (Heesen et al. 2008). Mehrere Studien zeigen ebenso, dass Sehbehinderungen die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen (Balcer et al. 2000; Cole et al. 2000). Aber quantitative Bewertungsmethoden, die in der Praxis angewendet werden können, oder klinische Studien, sind nicht ohne weiteres verfügbar (Balcer et al. 2015). Auch das visuell-funktionelle System des EDSS

erfasst die visuelle Dysfunktion nicht optimal (Rudick et al. 1996). Der MSFC lässt die Komponente Sehkraft völlig außer Acht, wobei immer wieder Überlegungen aufkommen, den ursprünglichen MSFC um eine vierte, visuelle, Komponente zu ergänzen (Cohen et al. 2012; Rudick et al. 1997). Der HARAS erfragt in Tabelle 3 den Verlauf der Sehstörungen im aktuellen Schub. Es wird erfasst, ob die Beschwerden im Sehen neu aufgetreten sind oder sich verändert haben. Bisher jedoch ist eine Erfassung der Sehbehinderungen in allen Scoring-Instrumenten und der Praxisroutine unzureichend und nicht standardisiert.

Einen weiteren elementaren Bestandteil des HARAS stellt Frage 5 dar. Gefragt wird nach Einschränkungen während üblicher Lebensaktivitäten, ähnlich dem weitverbreiteten ADL-Score (Activities of Daily Living Score) zur Messung der Alltagskompetenz. Es lässt sich nicht direkt von der Stärke eines Symptoms auf seine Auswirkung im Alltag schließen. Beschwerden werden im „normalen Leben“ individuell als störend oder einschränkend empfunden. Über die Frage 5 lässt sich ein grundsätzlicher Eindruck gewinnen, wie stark der Betroffene eingeschränkt ist. Im Vordergrund soll hier die patientenseitige Bedeutung der Einschränkung im Alltag stehen. Die Vergleichsinstrumente, wie der EDSS und MSFC, geben keine Aussagen über die subjektiven Einbußen, sondern erheben objektive Untersuchungsbefunde oder Funktionstests. Im HALEMS werden äquivalent einzelne Lebenssituationen wie Putzen, Treppe steigen, Essen bereiten, Körperpflege erfragt, um einen Eindruck über die Alltagsaktivitäten zu gewinnen.

In einer Studie mit 50 MS-Erkrankten wurde postuliert, dass sich Untersucher und Patienten in ihrer Einschätzung, welche Bereiche für das allgemeine Wohlbefinden am wichtigsten sind, unterscheiden. Gemäß dieser Studie scheinen Ärzte das körperliche Wohlbefinden zu unterschätzen, während die Patienten das psychische Wohlbefinden und die kognitiven Funktionen stärker gewichten (Rothwell et al. 1997). Auch in Untersuchungen von Heesen et al. zeigte sich, dass dem Geh- und Sehvermögen, gefolgt von kognitiven Fähigkeiten, die höchste Priorität zugeteilt wurde (Heesen et al. 2008).

Die individuellen Prioritäten des Patienten sollten optimalerweise durch die verwendeten Messinstrumente berücksichtigt werden. Eine andere Studie stellt die Vermutung auf, dass patientenbasierte Instrumente eventuell aussagekräftiger als untersucherbasierte oder objektive Instrumente in Hinblick auf die Detektion von Veränderungen sind (Groot et al. 2006).

Frage 7 des HARAS-Fragebogens erhebt die „Schwere der neuen Beeinträchtigung“. Diese Frage setzt voraus, dass eine neue Beeinträchtigung vorliegt. Ein Schub ist

jedoch als „Auftreten neuer, aber auch Wiederaufflammen bekannter klinischer Symptome, von mehr als 24 Stunden Dauer“, definiert. Die derzeitige Formulierung der Frage 7 setzt somit voraus, dass neue Beschwerden aufgetreten sind, die nicht zwangsläufig gegeben sein müssen. Diese Frage wurde in der überarbeiteten Variante erweitert um die Frage: „Wie würden Sie die Schwere der Beeinträchtigungen beurteilen, die seit diesem Schub neu oder verändert aufgetreten sind?“

Frage 9 und 10 geben Auskunft über den Verlauf nach der Schubtherapie. Die beiden Fragen liefern einen Eindruck über das subjektive Ansprechen auf die Therapie. Es könnten weiterführende Schlussfolgerungen gezogen werden, zum Beispiel, inwieweit die Kortisontherapie auf welche Art von Beschwerden Einfluss nimmt. Hilft die Kortisontherapie bei einigen Symptomen eventuell besser als bei anderen? An dieser Stelle könnten weitere spezielle Auswertungen und Studien ansetzen. Gelegentlich wurden hier bereits zum ersten Schubtermin T0 Angaben gemacht. Geht man davon aus, dass die Frage sich auf einen Zeitpunkt nach der Therapie bezieht, sollten keine Angaben zum Zeitpunkt T0 möglich sein. Diesbezüglich sollte eine eindeutigere Formulierung der Frage in Betracht gezogen werden. In der überarbeiteten Fassung des HARAS wurde daher ergänzt: „Erst zu den Verlaufskontrollen auszufüllen.“

Die im Ergebnisteil beschriebene Plausibilitätsprüfung (siehe Absatz 3.3.5) mittels Frage 3 und Frage 9 kann als Überprüfung der Glaubhaftigkeit der Aussagen herangezogen werden.

Werden die Gesamtscores der drei Bewertungsinstrumente HARAS, HALEMS und EDSS (siehe Abbildung 5) betrachtet, so fällt auf, dass der HARAS mehr Achsenänderungen abzubilden vermag. Durch die speziell an den Schub angelegte Datenerhebung wurde im Sechs-Wochen-Verlauf mehr Dynamik registriert. Diese Tendenz bildet sich ähnlich in den beschwerdeabhängigen Untergruppen ab. Insbesondere die Angaben zu den motorischen Beschwerden der unteren Extremität im HARAS konnten mittels funktioneller Tests (T7.5, TTW) in ihrem Verlauf ähnlich dargestellt werden.

Die Schubverlaufstendenz der Gruppe mit Einschränkungen in der Motorik (siehe Abbildung 7) stimmt mit den Ergebnissen der funktionellen Tests überein, der HALEMS hingegen weist nach sechs Wochen eine nicht nachvollziehbare erneute Verschlechterung der Beschwerden auf, während der EDSS nahezu keine Dynamik zeigt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen sind die Ergebnisse nicht valide.

Eine ganz ähnliche Aussage erbrachten die Ergebnisse der Subgruppe mit Sehstörungen (siehe Abbildung 9). Auch hier konnten im HARAS Veränderungen

aufgedeckt werden, die die beiden Vergleichsinstrumente HALEMS und EDSS nicht abbilden konnten.

In der Untersuchung der Hirnstammfunktionen wurde durch den HARAS eine diskrete Verbesserung der Beschwerden dokumentiert. Der EDSS blieb jedoch über alle drei Verlaufstermine konstant. Dies kann vermutlich auf die groben Auswahlvorgaben des EDSS zurückzuführen sein, denn in den Bereichen von 0 bis 1 kann nur zwischen normal oder abnorm gewählt werden. Ist jedoch ein Zustand im Verlauf geringfügig besser geworden, jedoch noch nicht wieder vollständig hergestellt, so muss er dennoch mit abnorm beschrieben werden, und es ist keine Veränderung zu verzeichnen. Der HARAS mit seiner feingliedrigen Verlaufsbeschreibung kann hingegen auch ausdrücken, dass der Zustand zwar noch vorhanden ist, aber dennoch eine geringe Besserung eingetreten ist. Auf die Summation der Antworten wird diese Eigenschaft des HARAS auch in den Darstellungen der Abbildungen 7 und 9 bis 16 sichtbar.

Über den Studienaufbau kann zusammenfassend gesagt werden, dass aufgrund der Fragestellung und der retrospektiv erhobenen Datensätze das Studiendesign einer Beobachtungsstudie sinnvoll ist. Es wurden auch in den prospektiv erhobenen Informationen keine Interventionen in reguläre Behandlungsabläufe oder Manipulationen vorgenommen. Es konnte somit im Rahmen des regulären Klinikablaufes ein großes Patientenkollektiv bei geringen Kosten und Aufwand untersucht werden.

Der Vorteil liegt in der Alltagsnähe der Ergebnisse, dem Abbilden auch sensibler Veränderungen und seiner untersucherunabhängigen, einfachen Anwendbarkeit.

Die subjektive patienteneigene Einschätzung der aktuellen Situation steht vor den objektiven Befunden des Untersuchers.

Repräsentativität der Stichprobe für die Gesamtheit der MS-Erkrankten

Trotz eines initialen Drop-outs von 50 % umfasst die vorliegende Studie mit 100 Probanden eine akzeptable Stichprobengröße zum ersten Konsultationszeitpunkt T0. Während der Kontrolltermine T14 und T42 musste jedoch, aufgrund mangelnder Wiedervorstellung, eine schrumpfende Probandenanzahl akzeptiert werden. Abbildung 15 zeigt, dass es durch die Abnahme der Gruppengröße zu keiner relevanten Abweichung in der Verteilung der Beschwerden kommt. Die Übereinstimmung der Graphen stellt die Homogenität der Gruppen trotz Änderung der Teilnehmeranzahl n dar.

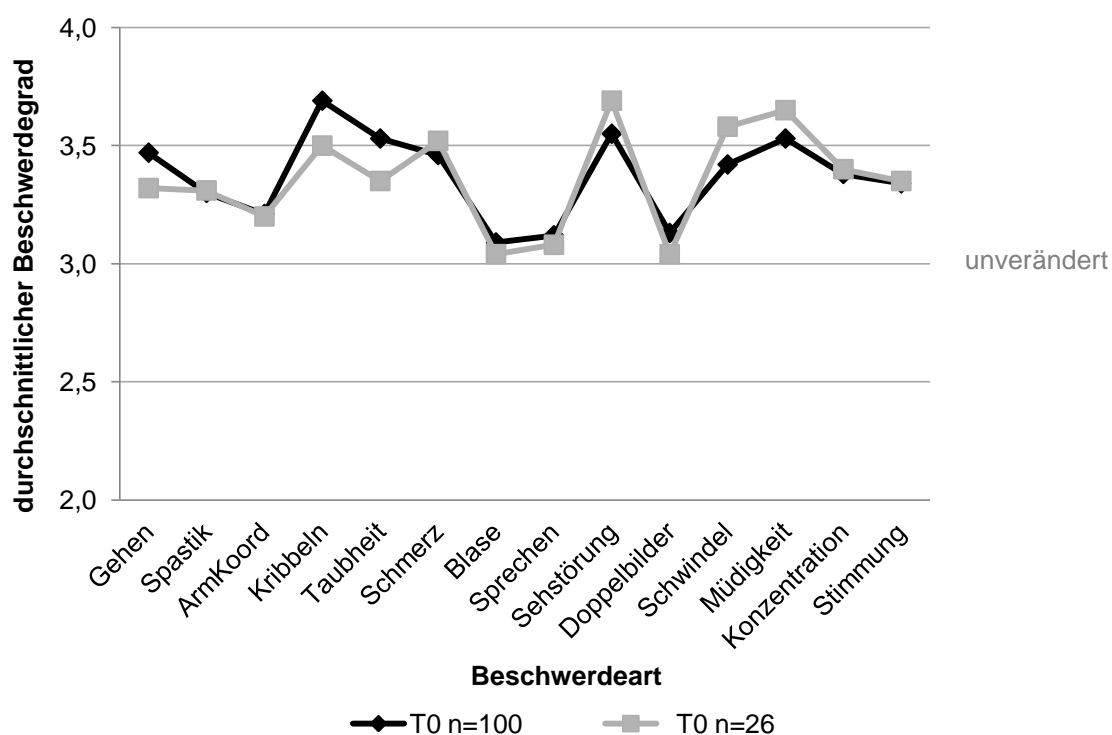


Abbildung 15: Durchschnittliche Beschwerdeeinschätzung im HARAS n = 100 vs. n = 26

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass eine Stichprobe, die vollständig aus einem universitären Pool stammt, per se einer Selektion unterliegt. Die Konsultation in einem hochspezialisierten Fachzentrum kann aus verschiedenen Gründen stattfinden. Häufig findet parallel eine Betreuung durch einen niedergelassenen Neurologen statt. Vorstellungsgründe könnten abweichende oder schwere Krankheitsverläufe, spezielle

Fragestellungen oder Einholung von Zweitmeinungen sein. Durch diese Annahme kann von einer gewissen Abweichung der Repräsentativität von der Gesamtheit der MS-Erkrankten ausgegangen werden, was mit der speziellen Fragestellung nach Schubentwicklung und -verlauf nur begrenzt relevant ist.

Die konsekutive Rekrutierung der Patienten soll verhindern, dass eine Selektion durch motivierte, eventuell gesündere Probanden bei der Teilnahme entsteht. War ein Proband aufgrund seiner Symptome nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen, so konnte Unterstützung verlangt werden. Wie dies im klinischen Alltag umgesetzt wird, wurde nicht erhoben und muss ebenfalls als potenzielle Fehlerquelle gewertet werden. Ein weiteres Bias ist durch die Mobilität bedingt. Die Patienten müssen „gesund genug“ sein, um noch in die MS-Ambulanz kommen zu können. MS-Schübe, die eine stationäre Aufnahme benötigen, werden somit nicht erfasst.

Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich von 2.8:1 entspricht nahezu der Geschlechterverteilung aus epidemiologischen Literaturangaben von 3:1 (Kalincik et al. 2013). Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 28 Jahren unter dem des deutschen Durchschnitts von 35 Jahren (Höer et al. 2014). Die jüngere Patientenklientel kann sich aus der primären Selektion der Verlaufsformen ergeben. Da in dieser Arbeit ein Schubfragebogen evaluiert wird, wurden Patienten mit PPMS initial aus der Studie ausgeschlossen. Schubförmige Verläufe treten tendenziell in jüngeren Jahren auf als progrediente Formen, somit verschiebt sich auch das Stichprobenalter auf Werte unter dem Durchschnitt.

Das Durchschnittsalter des Kollektivs von 35 Jahren und ein Beschwerdegrad nach EDSS von 3.09 zeigen, dass die Studie an einer relativ jungen, mittelschwer betroffenen Patientenklientel durchgeführt wurde.

Mit einer Spanne im EDSS zwischen 1.0 und 8.0 ist nahezu die gesamte Bandbreite der Erkrankungsausprägung vertreten und bietet eine solide Grundlage, um eine breitgefächerte Patientenklientel zu erfassen, wobei sich der überwiegende Anteil der Probanden im mittleren Feld befand (EDSS 0 n = 0, EDSS 1–3 n = 63, EDSS 3.5–6 n = 34, EDSS > 6 n = 3).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Patientenkollektiv anhand der vorliegenden demografischen Betrachtungen als repräsentativ für das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose angesehen werden kann.

Schübe mit neuropsychologischer Störung

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass MS-Schübe mit kognitiven Störungen assoziiert sein können (Greene et al. 2000; Prosiegel und Michael 1993; Rao et al. 1991). So können bei etwa der Hälfte der MS-Betroffenen Abweichungen in neuropsychologischen Untersuchungen insbesondere während eines Schubes beobachtet werden (Defer 2001; Karlinska und Selmaj 2005; Lebrun 2001).

Kognitive Störungen reichen von Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bis zu Aufmerksamkeitsdefiziten. Sie können sich als eigenständiges Symptom eines Schubes darstellen oder sekundäre Folgen sein, etwa ausgelöst durch Medikamente, Fatigue oder assoziierte Depression.

In der vorliegenden Studie konnte bestätigt werden, dass geistige Funktionen häufig Ursache von Beeinträchtigungen in einem Schub sind. Im HARAS-Fragebogen gaben 58 der 100 Probanden an, unter Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen oder depressiven Symptomen während eines Schubes zu leiden. Im Verlauf der ersten zwei Wochen konnte mittels HARAS eine Beschwerdebesserung dokumentiert werden, ebenso auch im HALEMS. In der externen Einschätzung durch den EDSS hingegen wurden initial im Median keine kognitiven Beschwerden beobachtet, sondern erst in der Verlaufskonsultation nach 14 Tagen (siehe Abbildung 11).

Häufig werden kognitive Veränderungen, besonders in leichter Ausprägung, durch den Untersucher nicht wahrgenommen. Dies betrifft insbesondere Patienten, die nicht von vorherigen Konsultationen bekannt sind. Jedoch können auch diese Veränderungen zu relevanten Einbußen für den Patienten führen. Diese Arbeit konnte zeigen, dass der EDSS im Vergleich zum HARAS und HALEMS kognitive Beschwerden wesentlich schlechter abzubilden scheint. Im EDSS werden kognitive Symptome, die während der kurzen Untersuchungszeit nicht präsent sind, nicht gewertet.

Da kognitive Beschwerden nur sehr aufwendig und schwer zu erfassen sind, ist die Selbsteinschätzung durch den Patienten eine Möglichkeit, eine nötige Einschätzung vorzunehmen. Mittels HARAS können Verläufe dokumentiert und folglich Dynamiken abgebildet werden. Eine Selbsteinschätzung kann jedoch auch beeinflusst werden. Kognitive Veränderungen oder emotional-affektive Aspekte wie Depressionen oder Angststörungen führen häufig zu einer Veränderung der eigenen Wahrnehmung (Goverover et al. 2005; Maor et al. 2001; Matotek et al. 2001; Moller et al. 1994). Es ist nachgewiesen, dass sich neuropsychologische Störungen negativ auf die Lebensqualität MS-Erkrankter auswirken (Rao et al. 1991). Durch ihre ausgeprägte Relevanz für den Alltag muss ihnen besondere Aufmerksamkeit zukommen. Der

HARAS soll das Auftreten von Konzentrations-/Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen und Fatigue erfassen und Veränderungen, insbesondere Zustandsverschlechterungen, aufdecken.

Isoliert kann auch die verbale und visuelle Informationsverarbeitung im Laufe der MS-Erkrankung betroffen sein. Studien konnten zeigen, dass es insbesondere bei verbalen Aufzählungen zu Verständnisschwierigkeiten kommen kann (Wiegand 2004). Auf Grundlage dieser Studien sollte geschlossen werden, dass bei allen Informationserhebungen, sei es mittels verbaler Anamnese durch den Arzt oder durch Fragebogen, zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommen kann. Dies ist vor allem dann folgenschwer, wenn eine kognitive Störung bisher nicht diagnostiziert wurde und bekannt ist. Gleiches gilt für Einschränkungen in der Sehschärfe und bei motorischen Funktionen des Auges (Benedict et al. 2017).

Eine im Jahr 2010 durchgeführte Studie von Morrow et al. konnte zeigen, dass der SDMT in der Lage ist, Veränderungen im neuropsychologischen Status während eines Schubes aufzudecken (Morrow et al. 2010). Durch den HARAS konnte ebenso eine Tendenz im Schubverlauf abgebildet werden (siehe Abbildung 13). Es zeigte sich in dieser Arbeit ein wellenförmiger Verlauf der Ergebnisse im SDMT (siehe Tabelle 14), innerhalb der ersten zwei Wochen kam es zu einer Verbesserung der Testergebnisse mit Zunahme der SD-Werte von - 0.75 auf leicht überdurchschnittliche Werte mit + 0.5 SD. Zum Sechs-Wochen-Termin zeigte sich eine erneute Abnahme der Leistungen auf eine SD von 0, das entspricht rund zehn richtigen Angaben weniger als zum Vortermine, jedoch im Vergleich zur Normalbevölkerung durchschnittlichen Werten.

Als ursächlich für diesen Verlauf könnten positive Effekte der Steroidtherapie angenommen werden.

Die studienbasierten Auseinandersetzungen zur Wirkung von Glukokortikoiden auf die Kognition zeigen in der Mehrheit eine dosisunabhängige selektive Verschlechterung des deklarativen Gedächtnisses (Brunner et al. 2005; Oliveri et al. 1998; Uttner et al. 2005). Nur vereinzelt konnten auch Störungen des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit erfasst werden (Born et al. 1987; Lupien et al. 1999), in der überwiegenden Zahl der Studien blieb die Kognition jedoch unbeeinträchtigt oder ungenügend erforscht.

Trotz der oben beschriebenen Qualitäten des HARAS wurden auch einige Schwachstellen herausgearbeitet. Eine überarbeitete Variante des HARAS-Fragebogens erstellt (siehe Anhang 7). Ziel ist es, ein Scoring-Instrument zu entwickeln, das ohne weitere nötige Erklärungen einheitlich durch Probanden interpretiert und

entsprechend beantwortet werden kann. Am bewährten HARAS-Grundmodul wurden Umformulierungen und Spezifizierungen der in dieser Studie herausgefilterten potenziellen Fehlerquellen vorgenommen. Zur Erweiterung des Informationsgewinns könnte der Umfang des HARAS ausgebaut werden. Dies hätte jedoch zur Folge, dass Einbußen an der Praktikabilität und somit Anwenderfreundlichkeit in Kauf genommen werden müssten.

In weiterführenden Studien sollte die subjektive und objektive Anwendbarkeit des HARAS evaluiert werden.

Limitationen

Die wesentliche Limitation dieser Arbeit liegt in einer möglichen Selektion des Patientenkollektivs, einer hohen initialen Drop-out-Rate und im Verlauf hohen Lost-to-follow-up-Rate.

Das Design vermischter retro- und prospektiver Untersuchungen neigt zum Bias und bedarf besonderer Achtsamkeit bei Auswertung und Interpretation der Ergebnisse.

Im retrospektiven Anteil sind vorzeitig ausgeschiedene, vorselektierte oder initial nicht eingeschlossene Probanden nicht mehr nachuntersuchbar. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Patientenklientel durch Vorselektion aufgrund fehlender Daten, Ausschlusskriterien oder andere Ursachen bereits beeinflusst wurde. Durch das unvollständige Vorliegen relevanter Daten entstehen hohe Ausschlusszahlen, die die große Diskrepanz in den Teilnehmerzahlen erklären.

In der Studie konnten routinierte Bedingungen und, unter Einsatz etablierter Instrumente, hohe Standardisierung und hoher Bewertungsmaßstab erreicht werden. Dies ist unabdingbar für eine Vergleichbarkeit untereinander und im Verlauf.

Der primär erhobene Datensatz umfasste 203 Probanden aus dem Patientenpool der MS-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Das schlussendliche Patientengut verzeichnet, mit 100 Probanden, eine Drop-out-Rate von über 50 %. Die Hauptursache für den Teilnehmerverlust liegt im Fehlen der Konsultationen nach der Schubtherapie zu den Verlaufsterminen T14 und T42 (49 %). Vermutliche Gründe können sein, dass ein schneller Rückgang der Symptome oder die Betreuung durch den niedergelassenen Neurologen den Termin in der universitären MS-Ambulanz überflüssig erscheinen ließ. Viele Patienten haben einen weiten Anreiseweg zum Universitätsklinikum und/oder krankheitsbedingte Mobilitätsprobleme. Für den Patienten auf den ersten Blick aufwendige und überflüssige Besuche werden daher nicht konsequent wahrgenommen.

Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Faktor für die hohe Drop-out-Rate ist das Überschreiten der maximalen zeitlichen Abstände zwischen den Terminen (25 %). Wobei T14 innerhalb von zehn bis 21 Tagen und T42 innerhalb von 30 bis 54 Tagen nach T0 stattfinden musste. Vorstellungen außerhalb dieser Zeitspanne wurden nicht berücksichtigt. Hier kann angenommen werden, dass persönliche und zeitliche Faktoren (Arbeitszeit, Sprechstundenzeiten, Ferien, Mobilität, Organisation MS-Ambulanz etc.) eine erhebliche Rolle bei der Vergabe und Einhaltung der Folgetermine T14 und T42 spielen. Der Sechs-Wochen-Termin T42 ist im Praxisalltag nicht als obligater Termin festgelegt. Dies spiegelt sich insbesondere bei den retrospektiv erhobenen Daten wider. Bei den prospektiv erhobenen Fällen wurde versucht, die konsequente Vergabe und Umsetzung aller Kontrolltermine zu ermöglichen. Sprechstundenpersonal und Patienten wurde die Wichtigkeit der Einhaltung der Termine nahegelegt und kontrolliert. Es konnte eine sehr gute Adhärenz erreicht werden.

Fehlende oder unvollständig vorliegende Inventare führten ebenfalls zu einer Abnahme der Gruppengröße. Das gehäufte Auftreten mehrerer nicht beantworteter Fragen (10 %) kann ein Hinweis dafür sein, dass diese Fragen Informationen verlangen, die der Proband nicht geben kann, oder dass sie missverständlich formuliert wurden. Ein häufig aufgetretenes Beispiel ist bei HARAS Frage 8, hier wird nach der Dosis und dem Zeitrahmen der Therapie gefragt. Es schien erstens Uneinigkeit darüber zu bestehen, nach welcher Therapie gefragt ist, Schubtherapie oder Dauertherapie. Dies ist besonders bei Patienten mit multipler Medikamenteneinnahme zu beobachten. Zweitens hatten viele der Befragten beim Bearbeiten des HARAS das Datum der erhaltenen Kortisongabe nicht parat. Die Probanden machten somit keine Angaben oder schlimmstenfalls mit den Krankenakten nicht übereinstimmende Aussagen.

Ein ebenfalls großer Anteil am Datenverlust entstand durch unvollständige Angaben in der Beschwerdetabelle (HARAS Frage 3). Es kristallisierten sich drei Ansätze der Herangehensweise heraus. Erstens sucht sich der Patient aus der Tabelle die Beschwerde heraus, die seinen aktuellen Schub dominiert, und ordnet sie einer der fünf Beurteilungskategorien (deutlich besser, etwas besser, unverändert, etwas schlechter, deutlich schlechter) zu. Hier wurde häufig nicht vermerkt, ob das Symptom auch neu aufgetreten ist. Bei der zweiten Variante wurde jeder Beschwerde eine Bewertung zugeordnet. Falls neue Symptome dazugekommen sind, wurden sie häufig zusätzlich mit „neu aufgetreten“ vermerkt. Als dritte Variante wurde bei der jeweiligen Beschwerde „neu aufgetreten“ angekreuzt, jedoch nicht deren Bewertung vermerkt. Diese Uneinigkeit über die Handhabung der Angabe machte eine eindeutige Auswertung nur mittels zusätzlichen Informationen aus Arztbrief und erneuter

Konfrontation des Probanden möglich. Aus Gründen des Aufwands ist es nicht möglich, jedem Patienten bei der Austeilung des Fragebogens eine Erklärung zur Bearbeitung zu geben. Es wurde versucht, den HARAS so umzuformulieren, dass er ohne äußeres Zutun standardisierte Ergebnisse liefern kann.

Ein weiterer Probandenverlust entstand durch die nicht bearbeitete, mutmaßlich übersehene Rückseite des Bogens. Bei Wegfallen der zweiten Seite wird ein Drittel der Fragen nicht beantwortet. Definitionsgemäß ist der Bogen somit für die weitere Auswertung nicht verwertbar. Ab Erkennen dieses Problems wurde auf dem rechten unteren Seitenrand ein „Bitte-wenden-Pfeil“ angefügt, eine Maßnahme, die die Ausfüllrate deutlich verbesserte.

Diese und weitere kleinere Modifikationen sollen den HARAS anwenderfreundlicher und aussagekräftiger machen. Da in dieser Arbeit nur Pilotdaten ausgewertet wurden, bedarf es einer Validierung mit größerer Probandenanzahl, um die hier erhobenen Daten bekräftigen zu können. Dafür wäre ein größerer Einsatzbereich des Schubfragebogens HARAS nützlich.

Bezug zum Alltag und Relevanz der Arbeit

Bei der Erhebung der Daten zu dieser Studie wurde deutlich, wie vielfältig sich das klinische Bild von Schüben in der MS darstellen kann. Durch dieses Charakteristikum der MS ist es nahezu unmöglich, mittels eines einzelnen Instrumentes alle Zustände in jeder Situation erfassen zu können. Jedoch wäre zumindest eine valide Einschätzung des akuten Krankheitsstandes und -verlaufes bei Schüben durch ein alltagstaugliches Instrument wünschenswert. Der HARAS ist selbsterklärend, zeit- und kostengünstig und zeigte, im Vergleich zu anderen Scoring-Instrumenten, Hinweise auf ein sensibleres Erfassen von Situationsveränderungen im Schubverlauf.

Stellt sich ein Patient aktuell mit einem Schubereignis vor, werden ihm viele Informationen abverlangt. Im Regelfall werden die Fragebögen HARAS und HALEMS zum eigenständigen Ausfüllen ausgehändigt, der EDSS im ärztlichen Gespräch und weitere Funktionstests im Verlauf der Konsultation durchgeführt. Die Scoring-Instrumente, die aktuell in Gebrauch sind, haben viele Überschneidungen, und es werden Zeit und Personal benötigt, um die Masse an Informationen auszuwerten. Auch aus diesem Grund sollte sich auf die effektivsten und relevantesten Mittel beschränkt werden. Jedoch ist es dafür zunächst nötig, zu evaluieren, welche der Tests wertvolle Informationen liefern.

Die Informationen dieses Scoring-Instrumentes beruhen auf subjektiver Selbsteinschätzung. Kognitive Beschwerden könnten Einfluss auf die Aussagen haben. Es muss weiterhin evaluiert werden, welche Konsequenzen und Verzerrungen dies mit sich bringt. Der HARAS konnte sich jedoch von den etablierten Standardinstrumenten zur Beurteilung des Schubverlaufes abheben und sollte für diese spezifische Fragestellung bevorzugt angewendet werden.

5 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine in Schüben auftretende chronische Erkrankung des Zentralnervensystems. Diese Schübe können sich in sehr unterschiedlichen klinischen Bildern präsentieren.

Es besteht Bedarf für ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung von Schwere und Verlauf von Schüben der MS aus Patientenperspektive. Ein solches Mittel ist nicht nur elementar für das Fachpersonal zur Einschätzung der Symptome und für den Verlauf einer Therapie. Vielmehr kann es auch den Betroffenen helfen, ihre Eigenwahrnehmung zu fördern und möglicherweise Schübe früher und bewusster zu erkennen und entsprechend zu handeln.

Um die oben genannte Beurteilung zu ermöglichen, wurde die Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS), ein Fragebogen speziell zur Schubeinschätzung, entwickelt. In dieser Arbeit wurden die Aussagen des HARAS validierten Standardinstrumenten gegenübergestellt. Es wurden die longitudinalen Daten von insgesamt 100 Probanden ausgewertet. Neben demografischen und MS-spezifischen Informationen wurden die Ergebnisse von HARAS, HALEMS, EDSS und MSFC zum Zeitpunkt des Schubbeginns (T0) und jeweils zwei (T14) und sechs (T42) Wochen später verglichen. Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv in Subgruppen mit symptomspezifischem Schwerpunkt unterteilt und erneut ein Vergleich der Aussagekraft der Scoring-Instrumente vorgenommen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der HARAS in der Lage war, in der überwiegenden Anzahl der Untersuchungen mehr Dynamik abzubilden als die parallel erfassten Messinstrumente. Zusätzlich ist er im Vergleich zu funktionellen Tests, wie dem MSFC, oder Fremdeinschätzungsitems, wie dem EDSS, nicht von einer weiteren Person abhängig und somit kostengünstiger und praktikabler. Die patientenseitige Beurteilung der Beschwerden steht im Vordergrund. Mit dem HARAS steht ein quantitativ und qualitativ hochwertiger Fragebogen für die Verlaufsbeurteilung eines Schubes der Multiplen Sklerose zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen die eingangs aufgestellte Hypothese, dass der HARAS in der Lage ist, die Entwicklung und Rückbildung von Schluckbeschwerden besser abzubilden als Standardinstrumente, und auch alltagsrelevante Beeinträchtigungen darzustellen vermag. Jedoch bedarf es weiterer Validierungsansätze.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system which onsets in episodes. These episodes can manifest in very different clinical pictures.

There is a need for a standardised tool for assessing the severity and course of MS episodes from the patient's perspective. Such an aid is not only fundamental to the health care professional in order to be able to assess symptoms and to the course of therapy. It can also help those affected nurture their own sense of self-perception and possibly detect episodes earlier and more consciously, and act accordingly.

The Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS) – a questionnaire designed specifically for assessing episodes – was developed in order to make the assessment outlined above possible. The assertions of HARAS-validated standard instruments were compared in this study. The longitudinal data of a total of 100 subjects was evaluated. In addition to demographic and MS-specific information, the results of HARAS, HALEMS, EDSS, and MSFC were compared at the point the episode began (T0) and then two (T14) and six (T42) weeks later. In addition, the patient collective was subdivided into subgroups, each with a symptom-specific focus, and the validity of the scoring instruments was compared again.

In summary, in the vast majority of tests, HARAS was able to draw a better picture of the dynamics than the parallel measuring instruments. In addition, compared to functional tests, such as the MSFC, or third-party assessment items, such as the EDSS, it is not dependent on any other person, and is thus more cost-effective and practical. Priority is placed on the patient's own assessment of their complaints. The HARAS offers a high-value questionnaire, both from a quantitative and qualitative perspective, for assessing the course of a multiple sclerosis episode. The results of this study support the initial hypothesis that HARAS is able to better depict the development and regression of swallowing difficulties than standard instruments, and that it can also illustrate everyday impairments. However, further validation approaches are needed.

6 Abkürzungsverzeichnis

CIS	Clinically Isolated Syndrome
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FS	Funktionelles System
HALEMS	Hamburger Lebensqualität bei MS
HARAS	Hamburg Relapse Assessment Scale
KHD	Krankheitsdauer
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
n	absolute Anzahl
9-HPT	Nine-Hole Peg Test
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
Pat.	Patient
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
RPMS	Relapsing Progressive Multiple Sclerosis
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SD	Standarddifferenz
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis
T0	Erster Vorstellungszeitpunkt
T14	Zweiter Wiedervorstellungszeitpunkt (14d nach T0)
T42	Dritter Wiedervorstellungszeitpunkt (42d nach T0)
T7.5	Timed 7.5m Walk
Tab.	Tabelle
TTW	Timed Tandem Walk (Seiltänzerengang)
WHO	World Health Organisation
\bar{x}	Mittelwert
ZNS	Zentralnervensystem

7 Literaturverzeichnis

- Albrecht, G. L.; Devlieger, P. J. (1999): The disability paradox: high quality of life against all odds. In: *Social science & medicine (1982)* 48 (8), S. 977–988.
- Amato, M. P.; Fratiglioni, L.; Groppi, C.; Siracusa, G.; Amaducci, L. (1988): Interrater Reliability in Assessing Functional Systems and Disability on the Kurtzke Scale in Multiple Sclerosis. In: *Archives of Neurology* 45 (7), S. 746–748.
- Amato, M. P.; Ponziani, G. (2000): A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. In: *Neurological Sciences* 21 (0), S. 831–838.
- Andersson, P-B; Goodkin, D. E. (1998): Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. In: *Journal of the Neurological Sciences* 160 (1), S. 16–25.
- Balcer, L. J.; Baier, M. L.; Kunkle, A. M.; Rudick, R. A.; Weinstock-Guttman, B.; Simonian, N. et al. (2000): Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: results from the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ-25). In: *Mult Scler* 6 (6), S. 382–385.
- Balcer, L. J.; Miller, D. H.; Reingold, S. C.; Cohen, J. A. (2015): Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. In: *Brain* 138 (Pt 1), S. 11–27.
- Bansil, S.; Cook, S. D.; Rohowsky-Kochan, Ch. (1995): Multiple sclerosis: Immune mechanism and update on current therapies. In: *Ann Neurol.* 37 (S1), S. 87–101.
- Belbasis, L.; Bellou, V.; Evangelou, E.; Ioannidis, J. P A; Tzoulaki, I. (2015): Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. In: *The Lancet Neurology* 14 (3), S. 263–273.
- Benedict, R.h H.; Walton, M. K. (2012): Evaluating cognitive outcome measures for MS clinical trials: what is a clinically meaningful change? In: *Multiple Sclerosis Journal* 18 (12), S. 1673–1679.
- Benedict, R. H.; DeLuca, J.; Philipps, G.; LaRocca, N.; Hudson, L. D. (2017): Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognitive performance outcome measure for multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis Journal* 23 (5), S. 721-733.
- Bethoux, F.; Bennett, S. (2011): Evaluating walking in patients with multiple sclerosis: which assessment tools are useful in clinical practice? In: *International journal of MS care* 13 (1), S. 4–14.
- Bogner, K.; Landrock, U. (2015): Antworttendenzen in standardisierten Umfragen (GESIS Survey Guidelines)S. 2–3.
- Boiko, A.; Vorobeychik, G.; Paty, D.; Devonshire, V.; Sadovnick, D. (2002): Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. In: *Neurology* 59 (7), S. 1006–1010.
- Born, J.; Kern, W.; Fehm-Wolfsdorf, G. et al. (1987): Cortisol effects on attentional processes in man as indicated by event-related potentials. In: *Psychophysiology* 24 (3), S. 286–292.
- Bove, R.; Chitnis, T. (2013): Sexual disparities in the incidence and course of MS. In: *Clinical Immunology* 149(2), S. 201-210.

- Browne, P.; Chandraratna, D.; Angood, C.; Tremlett, H.; Baker, C.; Taylor, B. V.; Thompson, Alan J. (2014): Atlas of Multiple Sclerosis 2013. A growing global problem with widespread inequity. In: *Neurology* 83 (11), S. 1022–1024.
- Brunner, R.; Schaefer, D; Hess, K. et al. (2005): Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. In: *Neurology* 64 (2), S. 335–337.
- Buckley, C.; Kennard, C.; Swash, M. (1982): Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis with intravenous methyl-prednisolone. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45 (2), S. 179–180.
- Burton, J. M.; O'Connor, P. W.; Hohol, M.; Beyene, J. (2012): Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. In: *Cochrane Database Syst Rev* 12, CD006921.
- Butland, R. J.; Pang, J.; Gross, E. R.; Woodcock, A. A.; Geddes, D. M. (1982): Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. In: *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 284 (6329), S. 1607–1608.
- Calabrese, M.; Poretto, V.; Favaretto, A.; Alessio, S.; Bernardi, V.; Romualdi, C. et al. (2012): Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. In: *Brain* 135 (10), S. 2952–2961.
- Cheng, E. M.; Hays, R. D.; Myers, L. W.; Ellison, G. W.; Beckstrand, M.; Vickrey, B. G. (2001): Factors related to agreement between self-reported and conventional Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores. In: *Multiple Sclerosis* 7 (6), S. 405–410.
- Cohen, J. A.; Reingold, S. C.; Polman, C. H.; Wolinsky, J. S. (2012): Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. In: *The Lancet. Neurology* 11 (5), S. 467–476.
- Colbert, L.H.; Matthews, Ch.; Havighurst, T.C.; Kim, K.; Schoeller, D.A. (2011): Comparative validity of physical activity measures in older adults. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 43 (5), S. 867–876.
- Cole, S. R.; Beck, R. W.; Moke, P. S.; Gal, R. L.; Long, D. T. (2000): The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 41 (5), S. 1017–1021.
- Collins, Ch. D. E.; Ivry, B.; Bowen, J. D.; Cheng, E. M.; Dobson, R.; Goodin, D. S. et al. (2016): A comparative analysis of Patient-Reported Expanded Disability Status Scale tools. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 22 (10), S. 1349–1358.
- Cutter, G. R. (1996): Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis: Part II. In: *Mult Scler* 2 (5), S. 247–248.
- Defer, G. (2001): Neuropsychological evaluation and psychopathology of multiple sclerosis. In: *Rev Neurol (Paris)* 157 (8-9 Pt 2), S. 1128–1134.
- D'Souza, M.; Kappos, L.; Czaplinski, A. (2008): Reconsidering clinical outcomes in Multiple Sclerosis: relapses, impairment, disability and beyond. In: *J Neurol Sci* 274 (1-2), S. 76–79.
- Ellison, G. W.; Myers, L. W.; Leake, B. D.; Mickey, M. R.; Ke, D.; Syndulko, K.; Tourtellotte, W. W. (1994): Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. In: *Ann Neurol*. 36 (S1), S.108–112.

- Erasmus, L. P.; Sarno, S.; Albrecht, H.; Schwecht, M.; Pöllmann, W.; König, N. (2001): Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. In: *J Neurosci Methods* 108 (1), S. 25–37.
- Feinstein, A.; Kartsounis, L. D.; Miller, D. H.; Youl, B. D.; Ron, M. A. (1992): Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55 (10), S. 869–876.
- Feys, P.; Lamers, I.; Francis, G.; Benedict, R.; Phillips, G.; LaRocca, N. et al. (2017): The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (5), S. 711–720.
- Fischer, J. S.; Rudick, R. A.; Cutter, G. R.; Reingold, S. C. (1999): The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. In: *Multiple Sclerosis* 5 (4), S. 244–250.
- Fox, R. J.; Miller, D. H.; Phillips, J. T.; Hutchinson, M.; Havrdova, E.; Kita, M. et al. (2012): Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 367 (12), S. 1087–1097.
- Francis, D. A.; Bain, P.; Swan, A. V.; Hughes, R. A. (1991): An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis. In: *Arch Neurol* 48 (3), S. 299–301.
- Franklin, G. M.; Nelson, L. (2003): Environmental risk factors in multiple sclerosis. Causes, triggers and patient autonomy. In: *Neurology* 61 (8), S. 1032–1034.
- Fuchs, S.; Fazekas, F. (2009): Diagnose Multiple Sklerose. Unser gemeinsamer Weg zu Lebensqualität mit MS. Vienna: Springer Vienna, S.11.
- Gold, R.; Kappos, L.; Arnold, D. L.; Bar-Or, A.; Giovannoni, G.; Selmaj, K. et al. (2012): Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 367 (12), S. 1098–1107.
- Gold, S. M.; Heesen, C.; Schulz, H.; Guder, U.; Mönch, A.; Gbadamosi, J. et al. (2001): Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). In: *Multiple Sclerosis* 7 (2), S. 119–130.
- Gold, St. M.; Schulz, H.; Stein, H.; Solf, K.; Schulz, K. H.; Heesen, Ch. (2010): Responsiveness of patient-based and external rating scales in multiple sclerosis: Head-to-head comparison in three clinical settings. In: *Journal of the Neurological Sciences* 290 (1-2), S. 102–106.
- Goldman, M. D.; Motl, R. W.; Rudick, R. A. (2010): Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. In: *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 3 (4), S. 229–239.
- Goldman, M. D.; Motl, R. W.; Scagnelli, J.; Pula, J. H.; Sosnoff, J. J.; Cadavid, D. (2013): Clinically meaningful performance benchmarks in MS: timed 25-foot walk and the real world. In: *Neurology* 81 (21), S. 1856–1863.
- Goverover, Y.; Chiaravalloti, N.; DeLuca, J. (2005): The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 11 (2), S. 203–212.

- Greene, Y. M.; Tariot, P. N.; Wishart, H.; Cox, C.; Holt, C. J.; Schwid, S.; Noviasky, J. (2000): A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. In: *J Clin Psychopharmacol* 20 (3), S. 350–356.
- Gronwall, D. M. A. (1977): Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. In: *Perceptual and motor skills* 44 (2), S. 367–373.
- Groot, V. de; Beckerman, H.; Uitdehaag, B. M. J.; de Vet, H. C. W.; Lankhorst, G. J.; Polman, C. H.; Bouter, L. M. (2006): The usefulness of evaluative outcome measures in patients with multiple sclerosis. In: *Brain* 129 (10), S. 2648–2659.
- Guyatt, G. H.; Pugsley, S. O.; Sullivan, M. J.; Thompson, P. J.; Berman, L.; Jones, N. L. et al. (1984): Effect of encouragement on walking test performance. In: *Thorax* 39 (11), S. 818–822.
- Havla, J.; Kümpfel, T.; Hohlfeld, R. (2012): Aktuelle Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. In: *Dtsch med Wochenschr* 137 (17), S. 894–899.
- Heesen, C.; Böhm, J.; Reich, C.; Kasper, J.; Goebel, M.; Gold, S. M. (2008): Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. In: *Mult Scler* 14 (7), S. 988–991.
- Hemmer, B.; Nessler, S.; Zhou, D.; Kieseier, B.; Hartung, H.P. (2006): Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. In: *Nat Clin Pract Neurol* 2 (4), S. 201–211.
- Hobart, J. (2000): Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. In: *Brain* 123 (5), S. 1027–1040.
- Hobart, J. C.; Lamping, D. L.; Thompson, A. J. (1996): Evaluating neurological outcome measures: the bare essentials. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60 (2), S. 127–130.
- Höer, A.; Schiffhorst, G.; Zimmermann, A.; Fischaleck, J.; Gehrmann, L.; Ahrens, H. et al. (2014): Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. In: *BMC Health Services Research* 14 (1), S. 381.
- Hohlfeld, R.; Dornmair, K.; Meinl, E.; Wekerle, H. (2016): The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as a pathogenic effectors and therapeutic targets. In: *The Lancet Neurology* 15 (2), S. 198–209.
- Hoogervorst, E. L. J. (2002): A Study Validating Changes in the Multiple Sclerosis Functional Composite. In: *Arch Neurol* 59 (1), S. 113.
- Jackson, D. N.; Berg, I. A. (1967): Response set in personality assessment. Chicago: Aldine, S. 71–114.
- Jongen, P. J.; Stavrakaki, I.; Voet, B.; Hoogervorst, E.; van Munster, E.; Linssen, W. H. et al. (2016): Patient-reported adverse effects of high-dose intravenous methylprednisolone treatment: a prospective web-based multi-center study in multiple sclerosis patients with a relapse. In: *Journal of Neurology* 263 (8), S. 1641–1651.
- Kalincik, T.; Vivek, V.; Jokubaitis, V.; Lechner-Scott, J.; Trojano, M.; Izquierdo, G. et al. (2013): Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. In: *Brain* 136 (Pt 12), S. 3609–3617.
- Kamm, Ch. P.; Uitdehaag, B. M.; Polman, Ch. H. (2014): Multiple sclerosis. Current knowledge and future outlook. In: *European neurology* 72 (3-4), S. 132–141.

- Karlinska, I.; Selmaj, K. (2005): Cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *Neurol Neurochir Pol* 39 (2), S. 125–133.
- Kidd, D. (1999): Cortical lesions in multiple sclerosis. In: *Brain* 122 (1), S. 17–26.
- Kirchhoff, S.; Kuhnt, S.; Lipp, P.; Schlawin, S. (2010): Der Fragebogen. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, S. 7–12.
- Kohlmann, Th. (2011): Messung der Lebensqualität als Methode der Nutzen-Schaden-Abwägung? In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 105 (3), S. 157–162.
- Kovács, L.; Kipke, R.; Lutz, R. (Hg.) (2016): Lebensqualität in der Medizin. 1. Auflage. Wiesbaden: Springer VS, S.141 –223.
- Kurtzke, J. F. (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An Expanded Disability Status Scale. In: *Neurology* 33 (11), S. 1444.
- Lebrun, C. (2001): Therapeutic indications in symptomatic cognitive and psychopathological disorders in multiple sclerosis. In: *Rev Neurol (Paris)* 157 (8-9 Pt 2), S. 1085–1090.
- Leray, E.; Moreau, T.; Fromont, A.; Edan, G. (2016): Epidemiology of multiple sclerosis. In: *Revue neurologique* 172 (1), S. 3–13.
- Lublin, F. D.; Reingold, St. C.; Cohen, J. A.; Cutter, G. R.; Sorensen, P. S.; Thompson, A. J. et al. (2014): Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. In: *Neurology* 83 (3), S. 278–286.
- Lupien, S.J.; Gillin, C.J.; Hauger, R.L. (1999): Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. In: *Behav Neurosci* 113 (3), S. 420–430.
- Maor, Y.; Olmer, L.; Mozes, B. (2001): The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients - the role of depression. In: *Multiple Sclerosis* 7 (2), S. 131–135.
- Marcus, J. F.; Waubant, E. L. (2013): Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. In: *The Neurohospitalist* 3 (2), S. 65–80.
- Marrie, R. A.; Elliott, L.; Marriott, J.; Cossoy, M.; Blanchard, J.; Leung, Stella; Y, N (2015): Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. In: *Neurology* 85 (3), S. 240–247.
- Matotek, K.; Saling, M. M.; Gates, P.; Sedal, L. (2001): Subjective complaints, verbal fluency, and working memory in mild multiple sclerosis. In: *Appl Neuropsychol* 8 (4), S. 204–210.
- McDonald, W. I.; Compston, Alistair; Edan, G.; Goodkin, Donald E.; Hartung, Hans-Peter; Lublin, Fred D. et al. (2001): Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. In: *Ann Neurol.* 50 (1), S. 121–127.
- McDonald, W. I.; Ron, M. A. (1999): Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. In: *the royal society.* 354(1390), S. 1615-1622.
- Meyer-Moock, S.; Feng, Y. S.; Maeurer, M.; Dippel, F. W.; Kohlmann, Th. (2014): Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. In: *BMC neurology* 14, S. 58.

- Milligan, N. M.; Newcombe, R.; Compston, D. A. (1987): A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 50 (5), S. 511–516.
- Milo, R.; Kahana, E. (2010): Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. In: *Autoimmunity Reviews* 9 (5), A387–394.
- Moller, A.; Wiedemann, G.; Rohde, U.; Backmund, H.; Sonntag, A. (1994): Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. In: *Acta Psychiatr Scand* 89 (2), S. 117–121.
- Morrow, S.; O'Connor, P.; Polman, C.; Goodman, A. D.; Kappos, L.; Lublin, F. et al. (2010): Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. In: *Multiple Sclerosis* 16 (11), S. 1385–1392.
- Mummendey, H. D.; Grau, I. (2008): Die Fragebogen-Methode. 5., überarb. und erw. Aufl. Göttingen: Hogrefe, S. 167–168.
- Myhr, K. M.; Mellgren, S. I. (2009): Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 120, S. 73–80.
- Nos, C.; Sastre-Garriga, J.; Borràs, C.; Ríó, J.; Tintoré, M.; Montalban, X. (2004): Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 10 (4), S. 413–416.
- Ntranos, A.; Lublin, F. (2016): Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space. In: *Current neurology and neuroscience reports* 16 (10), S. 90.
- O'Connor, P. W.; Goodman, A. D.; Willmer-Hulme, A. J.; Libonati, M. A.; Metz, L.; Murray, R. S. et al. (2004): Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. In: *Neurology* 62 (11), S. 2038–2043.
- O'Connor, P.; Wolinsky, J. S.; Confavreux, Ch.; Comi, G.; Kappos, L.; Olsson, T. P. et al. (2011): Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. In: *New England Journal of Medicine* 365 (14), S. 1293–1303.
- Oksenberg, J.; Barcellos, L.; Hauser, St. (1999): Genetic Aspects of Multiple Sclerosis. In: *Semin Neurol* 19 (03), S. 281–288.
- Oliveri, R.L.; Sibilgia, G.; Valentino, P. et al. (1998): Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *Acta Neurol Scand* 97 (6), S. 366–369
- Patrick, D. L.; Deyo, R. A. (1989): Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. In: *Medical care* 27 (3 Suppl), S. 217–232.
- Peter, K.; Welte, M. (1997): Sind prognostische Scores nützlich? In: *Der Anaesthesist* 46 (6), S. 469–470.
- Polman, Ch. H.; Reingold, St. C.; Banwell, B.; Clanet, M.; Cohen, J. A.; Filippi, M. et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. In: *Ann Neurol.* 69 (2), S. 292–302.
- Poser, C. M. (1995): Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. In: *Acta Neurol Scand Suppl* 161, S. 11–22.
- Poser, C. M.; Paty, Donald W.; Scheinberg, Labe; McDonald, W. I.; Davis, Floyd A.; Ebers, G. C. et al. (1983): New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. In: *Ann Neurol.* 13 (3), S. 227–231.

- Prosiegel, M.; Michael, C. (1993): Neuropsychology and multiple sclerosis: Diagnostic and rehabilitative approaches. In: *Journal of the Neurological Sciences* 115, (Supplement), S.51-54.
- Pugliatti, M.; Rosati, G.; Carton, H.; Riise, T.; Drulovic, J.; Vecsei, L.; Milanov, I. (2006): The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. In: *Eur J Neurol* 13 (7), S. 700–722.
- Rao, S. M.; Leo, G. J.; Ellington, L.; Nauertz, T.; Bernardin, L.; Unverzagt, F. (1991): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. In: *Neurology* 41 (5), S. 692–696.
- Rothwell, P. M.; McDowell, Z.; Wong, C. K.; Dorman, P. J. (1997): Doctors and patients don't agree. Cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. In: *BMJ : British Medical Journal* 314 (7094), S. 1580–1583.
- Rudick, R.; Antel, J.; Confavreux, C.; Cutter, G.; Ellison, G.; Fischer, J. et al. (1997): Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. In: *Annals of neurology* 42 (3), S. 379–382.
- Rudick, R.; Fischer, J.; Antel, J.; Confavreux, Ch.; Cutter, G.; Ellison, G. W. et al. (1996): Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. In: *Ann Neurol.* 40 (3), S. 469–479.
- Sa, J. C. C. de; Airas, L.; Bartholome, E.; Grigoriadis, N.; Mattle, H.; Oreja-Guevara, C. et al. (2011): Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. In: *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 4 (3), S. 139–168.
- Sachs, L. (1993): Statistische Methoden. Planung und Auswertung. Siebente, überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 206.
- Sadovnick, A D; Ebers, G. C.; Wilson, R W; Paty, D. W. (1992): Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. In: *Neurology* 42 (5), S. 991–994.
- Scherer, P.; Baum, K.; Bauer, H.; Göhler, H.; Miltenburger, C. (2004): Normierung der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) für den deutschsprachigen Raum. In: *Nervenarzt* 75 (10), S. 984–990.
- Schmidt, R. M. (2012): Multiple Sklerose. 5. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter <http://worldcatlibraries.org/wcpa/oclc/778161632>.
- Schumacher, G. A.; Beebe, G.; Kibler, R. F.; Kurland, L. T.; Kurtzke, J. F.; McDowell, F. et al. (1965): Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 122 (1), S. 552–568.
- Schuster, H. P. (1991): Methoden und Zielsetzungen des Scoring in der Intensivmedizin. In: *Intensivmed* 28, S. 206–211.
- Sellner, J.; Kraus, J.; Awad, A.; Milo, R.; Hemmer, B.; Stüve, O. (2011): The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis—A critical analysis of potential environmental factors. In: *Autoimmunity Reviews* 10 (8), S. 495–502.
- Sharrack, B. (1999): The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. In: *Brain* 122 (1), S. 141–159.

- Sheridan, L.; Fitzgerald, H.; Adams, K.; Nigg, J.; Martel, M.; Puttler, L. et al. (2006): Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 21 (1), S. 23–28.
- Smith, A. (1991): Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Western Psychological Services. Los Angeles.
- Solari, A.; Radice, D.; Manneschi, L.; Motti, L.; Montanari, E. (2005): The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. In: *J Neurol Sci* 228 (1), S. 71–74.
- Sprangers, M. A.G; Schwartz, C. E. (1999): Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. In: *Social Science & Medicine* 48 (11), S. 1507–1515.
- Stellmann, J. P.; Vettorazzi, E.; Poettgen, J.; Heesen, C. (2014): A 3meter Timed Tandem Walk is an early marker of motor and cerebellar impairment in fully ambulatory MS patients. In: *Journal of the Neurological Sciences* 346 (1-2), S. 99–106.
- Streiner, D. L.; Norman, G. R. (2008): Health measurement scales. A practical guide to their development and use. 4th ed. Oxford, New York: Oxford University Press, S.159–250.
- Stuke, K.; Flachenecker, P.; Zettl, U. K.; Elias, W. G.; Freidel, Matthias; Haas, Judith et al. (2009): Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. In: *J Neurol* 256 (11), S. 1932–1935.
- The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2004): Multiple sclerosis – national guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London.
- Thompson, A. J.; Banwell, B. L.; Barkhof, F.; Carroll, W. M.; Coetzee, T.; Comi, G. et al. (2018): Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. In: *The Lancet Neurology* 17 (2), S. 162–173.
- Trebst, C.; Reising, A.; Kielstein, J. T.; Hafer, C.; Stangel, M. (2009): Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. In: *Blood Purif* 28 (2), S. 108–115.
- Trojano, M.; Paolicelli, D.; Bellacosa, A.; Cataldo, S. (2003): The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. In: *Neurological Sciences* 24 (0), S. 268–270.
- Tullman, M. J. (2013): Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease Progression Associated With multiple Sclerosis. In: *The American Journal of Managed Care* 19 (2), S. 15–20.
- Uttner, I.; Müller, S.; Zinser, C.; Maier, M.; Süßmuth, S.; Claus, A. et al. (2005): Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. In: *Neurology* 64 (11), S. 1971–1973.
- van Munster, C. E. P.; Uitdehaag, B. M. J. (2017): Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. In: *CNS Drugs* 31(3), S. 217-236.
- Vollmer, T. (2007): The natural history of relapses in multiple sclerosis. In: *Journal of the Neurological Sciences* 256 Suppl 1, S. 5–13.
- Waters, E.; Davis, E.; Ronen, G. M.; Rosenbaum, P.; Livingston, M.; Saigal, S. (2009): Quality of life instruments for children and adolescents with neurodisabilities: how to choose the appropriate instrument. In: *Developmental medicine and child neurology* 51 (8), S. 660–669.

- Wiegand, R (2004): Grundlagen und Praxis des Hirnleistungsmanagements. Ein Leitfaden für Ärzte und Psychologen. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, S.21–49.
- Wolinsky, F.; Wyrwich, K. (1998): generic versus disease-specific health status measures. In: *Evaluation and the Health Professions* 21, S. 216 –228.
- World Health Organisation (2008): Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. Atlas. Geneva: World Health Organization.
- Zhang, J. (1994): Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. In: *Journal of Experimental Medicine* 179 (3), S. 973–984.

8 Anhang

Anhang 1 – Dokumentationsbogen

Dokumentationsbogen HARAS-Evaluation



Institut für Neuroimmunologie und
Klinische Multiple Sklerose Forschung

Name: geb: Datum:

Tag der Kortisongabe T0

Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS): erstellt am:

Lebensqualitätsfragebogen (HALEMS): erstellt am:

EDSS: erstellt am:

T7,5 / TTW / 9HPT / SDMT: erstellt am:

14 Tage nach Kortisongabe T14

Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS): erstellt am:

Lebensqualitätsfragebogen (HALEMS): erstellt am:

EDSS: erstellt am:

T7,5 / TTW / 9HPT / SDMT: erstellt am:

6 Wochen nach Kortisongabe T42

Hamburg Relapse Assessment Scale (HARAS): erstellt am:

Lebensqualitätsfragebogen (HALEMS): erstellt am:

EDSS: erstellt am:

T7,5 / TTW / 9HPT / SDMT: erstellt am:

Anhang 2 – MS-Datenbank

MS-Datenbank



Institut für Neuroimmunologie und
Klinische Multiple Sklerose Forschung

Vorstellung am:

MS seit:

Verlaufsform: V.a. CIS (MRT und Liquor unklar) seit:

CIS bei möglicher MS (1 Läs. u./o. OKB+) seit:

V.a. MS (Barkhof+ oder OKB+2 Läs.) seit:

RRMS mit Residuen / ohne Residuen seit:

SPMS mit Schüben / ohne Schübe seit:

PPMS mit Schüben / ohne Schübe seit:

andere: seit:

EDSS:

Max. Gehstrecke:

Beeinträchtigung: keine – leichte- mäßige- schwere- rollstuhlgebunden

Progression (Arzt):

erheblich besser – deutlich besser – besser - gleich - schlechter – deutlich schlechter – massiv schlechter

Progression (Patient):

erheblich besser – deutlich besser – besser - gleich - schlechter – deutlich schlechter – massiv schlechter

Schub: ja – nein - unklar

Schubfrequenz: keine – gering (<1/Jahr) – mittel (1-2/Jahr) – hoch (>2/Jahr)

T7,5: Sek. TTW: Sek. SDMT: von.....

9HPT: re: li:

Fatigue (6, 7): Kognition (10, 11):

Depression (41, 42): Handicap (44):

Therapie:

keine Betaferon

Azathioprin Copaxone

Rebif 22/44 Tysabri

Avonex Mitoxantron

Andere:

seit:

Anhang 3 – EDSS

SCORING MS Version 29-5-09

Name:..... Datum:.....

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 mit voller Beweglichkeit gegen Schwerkraft (KG 5-3).
 Oder: schwere Monoparese (KG 2 oder weniger)
 4 = ausgeprägte Paraparese oder Hemiparese (KG 3-1), mittelschwere Tetraparese (KG 3) oder Monoplegie
 5 = Paraplegie (KG 0 oder 1), Hemiplegie oder ausgeprägte Tetraparese (KG 2-1)
 6 = Tetraplegie

Hüpfen auf einem Fuß:

re:..... li:.....

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

2. ZEREBELLÄRE FUNKTIONEN

WERT:.....

- 0 = normal 1 = abnorme Befunde ohne Behinderung
 2 = leichte Ataxie (keine Funktionsstörung), Seiltänzerengang unsicher, erkennbarer Tremor
 3 = mäßige Rumpf- oder Extremitätenataxie mit Funktionsstörung, normales Gehen unsicher
 4 = schwere Extremitätenataxie (geht alleine nur einige Schritte, sitzt nicht ohne Stütze, Funktion konstant erschwert)
 5 = Unfähigkeit zu koordinierten Bewegungen infolge Ataxie

3. HIRNSTAMMFUNKTIONEN

WERT:.....

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

4. SENSORIUM

WERT:.....

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

5. BLASEN- MASTDARMFUNKTIONEN

WERT:..... KORRIGIERT*:.....

- 0 = normal 1 = leichter Harnverhalt, leichter Harndrang
 2 = mäßig ausgeprägter Harn- und/oder Stuhlverhalt; mäßig ausgeprägter imperativer Harn- bzw. Stuhldrang; seltene Harninkontinenz (<1/Woche), Vorlagen nötig
 3 = häufige Urininkontinenz (mehrfach/Woche bis 1/tgl), intermitt. Selbstkatheterisierung 1-2/tgl, manuelle Blasen- bzw. Darmentleerung
 4 = beinahe konstante Katheterisierung oder intermitt. >2mal/tgl und konstante Verwendung von Hilfsmitteln zur Stuhlentleerung
 5 = Verlust der Blasenfunktion
 6 = Verlust von Blasen- und Darmfunktion

*Konversion nach Kappos: 6=5, 5=4

6. SEHFUNKTIONEN (VISUS KORRIGIERT)

WERT:..... KORRIGIERT*:.....

- 0 = normal 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 od. 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

*Konversion nach Kappos: 6=4, 5=3, 4=3, 3=2, 2=2, 1=1

7. GEISTIGE FUNKTIONEN

WERT:.....

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

EDSS-WERT:

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. Ganztätig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung. (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1)
- 5.0 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z.B. ganztätig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1 oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die für Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen).
- 5.5 = Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale 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 = Hilfloser 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.

Anhang 4 – SDMT

KEY

(÷	┌	Γ	┐	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┐	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	┐	>	┌	Γ	(÷	>	÷	Γ	┌)

Γ	┐	+)	(┌	+	Γ)	┐	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	┐	(>	Γ	(┐	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	┐)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	┐	>)	Γ

÷)	+	÷	┌	+)	┐	(÷	÷	(Γ	┌	>

┐	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	┌	┐	Γ)	÷

Anhang 5 – HALEMS

1

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

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

erheblich besser	deutlich besser	besser	gleich	etwas schlechter	deutlich schlechter	massiv schlechter
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:

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

1

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

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

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

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

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

16. Ich kann gehen: (an guten Tagen) ohne Gehhilfe mit Gehhilfe

gar nicht

bis zu 10, 20, 50, 100, 200, 300, 500, 1000 m (Zutreffendes ankringeln)

..... km

unbegrenzt

Gehstrecke vor 1 Jahr:m/km vor 2 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

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

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

Gesamtbild	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
43. Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.	1	2	3	4	5
44. Wie massiv beeinflusst insgesamt die MS ihre Fähigkeit ein normales Leben zu führen? (Eine Markierung bei 1 würde bedeuten, daß die MS keinen Einfluß auf ihre Stellung im Leben, im Beruf, in der Familie hat. Eine Markierung bei 5 meint, daß die MS Sie völlig unfähig macht, ein normales Leben zu führen und damit völlig abhängig von ihrer Umwelt.)	1	2	3	4	5

Anhang 6 – HARAS**Hamburg Relapse Assessment Scale**

Name: Datum:

- Erstmalige Erfassung
 Verlaufskontrolle Nr.

1. Seit wann sind Beschwerden verschlechtert oder neu hinzugekommen?

- < 24 Stunden
 > 24 Stunden, bis zu 1 Woche
 bis zu 2 Wochen
 mehrere Wochen aber weniger als 3 Monate
 mehr als 3 Monate

2. Sind:

- neue Beschwerden aufgetreten?
 alte Beschwerden verstärkt aufgetreten?
 beides

3. Beschwerden aktuell:

	neu aufgetreten	deutlich besser	etwas besser	unverändert	etwas schlechter	deutlich schlechter
Gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spastik/steife Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koordinationsstörungen der Arme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Misempfindungen, Kribbeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taubheitsgefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blasenkontrolle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprechen, Schlucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doppelbilder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konzentration und Gedächtnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Beschwerden:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



4. Wie ist der Verlauf der Beschwerden bis heute:

- deutliche Besserung
- geringe Besserung
- keine Veränderung
- leichte Verschlechterung
- deutliche Verschlechterung

5. Gehen Sie Ihren üblichen Lebensaktivitäten (Berufstätigkeit, Kinderbetreuung, Haushalt) weiter nach?

- Ja, ohne merkliche Einschränkungen
- Ja, aber mit geringen Einschränkungen
- Ja, aber mit deutlichen Einschränkungen
- Ja, aber mit massiven Einschränkungen
- Nein, das ist zur Zeit überhaupt nicht möglich

6. Glauben Sie, dass es sich um einen Schub handelt?

- nein
- wahrscheinlich nicht
- schwer beurteilbar
- wahrscheinlich ja
- sicher

7. Wie würden sie die Schwere der neuen Beeinträchtigung beurteilen?

- gering
- mäßig
- schwer

8. Wenn eine Therapie erfolgte:

- Kortisongabe 3x1g vombis.....
- 3x2g vombis.....
- andere Dosis: vombis.....
- Plasmaferese vombis.....

9. Veränderungen 14 Tage nach Therapie (ab dem 1. Therapietag)

- deutliche Besserung
- geringe Besserung
- keine Veränderung
- leichte Verschlechterung
- deutliche Verschlechterung

10. Zusammenhang der Verbesserung zur Therapie ja nein unklar

Anhang 7 – HARAS überarbeitet

HARAS HAMBURG RELAPSE ASSESSMENT SCALE – Schubfragebogen

Name:

Datum:

- erste Erfassung in diesem Schub
- Verlaufskontrolle Nr.

1. Seit wann sind Beschwerden verschlechtert oder neu hinzugekommen (Schubbeginn)?

- < 24h
- >24h, bis zu 1 Woche
- bis zu 2 Wochen
- mehrere Wochen aber weniger als 3 Monate
- mehr als 3 Monate

2. In diesem Schub sind:

- neue Beschwerden aufgetreten
- alte Beschwerden verstärkt aufgetreten
- beides

3. Beschwerden aktuell, im Vergleich zu den Beschwerden vor Schubbeginn:

	nicht vorhanden	Neu aufgetreten	deutlich besser	etwas besser	unverändert	etwas schlechter	deutlich schlechter
Gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spastik, steife Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koordinationsstörung der Arme & Hände	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Missempfindungen, Kribbeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taubheitsgefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blasenkontrolle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprechen, Schlucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doppelbilder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konzentration, Gedächtnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Beschwerden:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie ist der Verlauf der Beschwerden von Schubbeginn bis heute:

- deutliche Besserung
- geringe Besserung
- keine Veränderung
- leichte Verschlechterung
- deutliche Verschlechterung

5. Gehen Sie Ihren üblichen Lebensaktivitäten (Berufstätigkeit, Kinderbetreuung, Haushalt) weiter nach?

- ja, ohne merkliche Einschränkungen
- ja, aber mit geringen Einschränkungen
- ja, aber mit deutlichen Einschränkungen
- ja, aber mit massiven Einschränkungen
- nein, das ist zurzeit überhaupt nicht möglich

6. Glauben Sie, dass es sich um einen Schub handelt?

- nein
- wahrscheinlich nicht
- schwer beurteilbar
- wahrscheinlich ja
- sicher

7. Wie würden Sie die Schwere der neuen Beeinträchtigung beurteilen?

- gering
- mäßig
- schwer

Erst zu den Verlaufskontrollen auszufüllen:

8. Wenn eine Schubtherapie erfolgte:

- Kortisongabe 3x1g vom bis
- Kortisongabe 3x2g vom bis
- Kortisongabe andere Dosis: vom bis
- Plasmapherese vom bis

9. Verlaufsbeurteilung 14 Tage nach Therapie (ab dem 1. Therapietag)

- deutliche Besserung
- geringe Besserung
- keine Veränderung
- leichte Verschlechterung
- deutliche Verschlechterung

10. Sehen Sie einen Zusammenhang der Verbesserung zur Therapie?

- ja
- nein
- unklar
- keine Verbesserung eingetreten

Anhang 8 – longitudinale Daten Beschwerdeerfassung HARAS

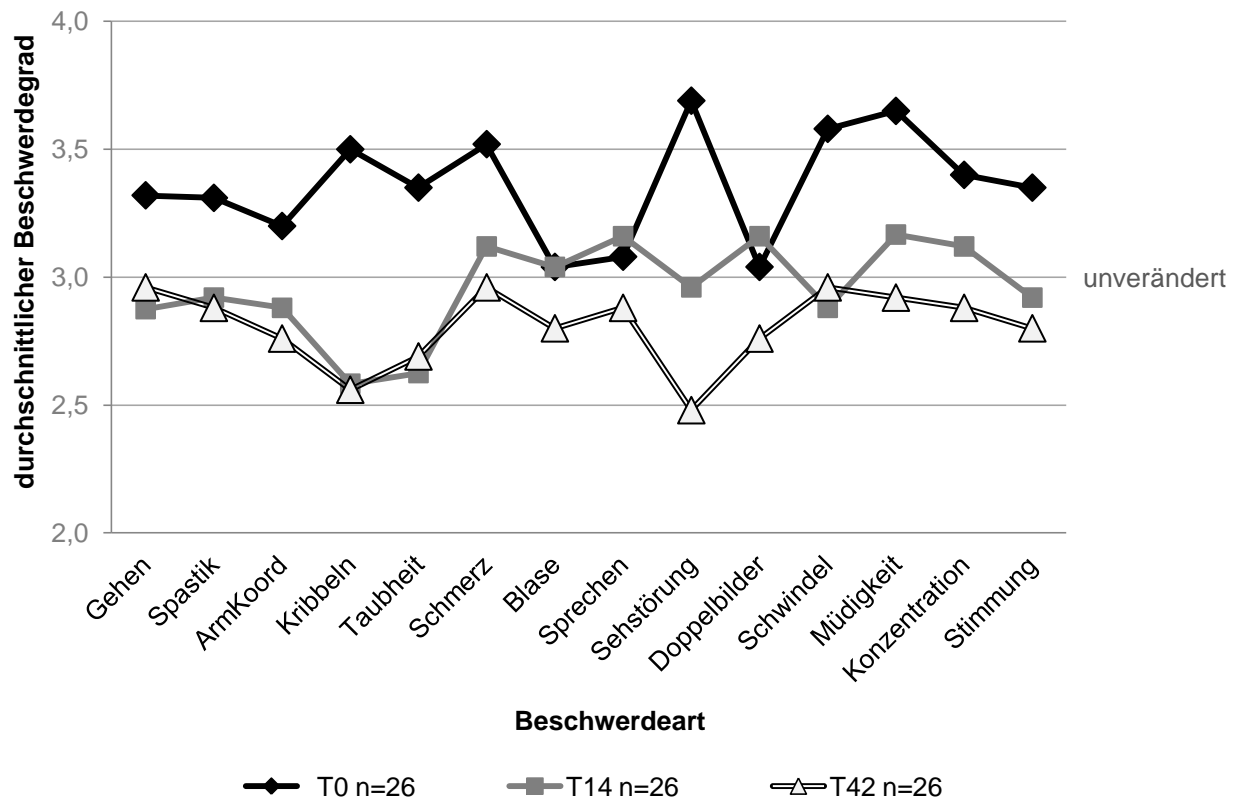


Abbildung 16: Durchschnittliche Beschwerdeerfassung (longitudinale Daten T42)

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herzlicher Dank gilt Professor Dr. med. Christoph Heesen für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Anfertigung der Dissertation.

Ebenso möchte ich mich bei dem gesamten Team der MS-Ambulanz für ihre Unterstützung und Mitarbeit bedanken. Dank gilt selbstverständlich auch all den Probanden, die trotz ihres Leidens regelmäßig erschienen und mitgearbeitet haben.

Nicht zuletzt gilt ganz besonderer Dank meiner Familie. Sie waren diejenigen die mir dies alles erst ermöglicht haben und mich zu dem gemacht haben was ich bin. Ich danke ihnen für die vielen ermunternden Worte und die selbstlose Unterstützung aller meiner Ziele und Visionen.

10 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11 Eidesstattliche Erklärung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den 07.11.2019

Lisa Biedermann