

Aus der Klinik für Neurologie Universitätsklinikum des Saarlandes,
Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. K. Fassbender

**Prospektive Analyse der Erkrankungsstabilität und
Lebensqualität bei Patienten mit Multipler Sklerose**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2022

vorgelegt von: Sanura Guliyeva
geb. am: 28.11.1987 in Baku

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung	7
Abstract.....	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie	11
1.2 Verlaufsformen und Symptome	14
1.3 Diagnostik	16
1.3.1 McDonald Kriterien	16
1.3.2 Schubdefinition	19
1.3.3 Beurteilung des neurologischen Defizites.....	20
1.3.4 Liquordiagnostik.....	23
1.3.5 Elektrophysiologische Diagnostik.....	24
1.4 Therapien der Multiplen Sklerose	26
1.5 Kognitive Funktionsstörungen	36
1.6 Einfluss der Multiple Sklerose auf Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit	37
1.7 Ziel des Projektes	38
2 Material und Methoden	39
2.1 Untersuchungsdesign.....	39
2.2 Studienpopulation.....	39
2.3 Methoden	39
2.3.1 Erhebung soziodemographischer und krankheitsbezogener Daten.....	39
2.3.2 Merkfähigkeits- und Aufmerksamkeitstest (MAT)	40
2.3.3 Work Ability Index (WAI)	44
2.3.4 Short Form (SF-36) Fragebogen.....	46
2.3.5 Statistik	49
3 Ergebnisse.....	50
3.1 Studienpopulation.....	50
3.2 Arbeitsfähigkeit (WAI Testung) in der Studienkohorte.....	51
3.3 Kognitive Funktion in der Studienkohorte	511
3.4 Lebensqualität (SF-36) in der Studienkohorte	52
3.5 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität	52

3.5.1	Einfluss der Gedächtnisleistung auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität.....	52
3.5.2	Einfluss der MS-Verlaufsform auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität.....	54
3.5.3	Einfluss des Behinderungsgrad auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität.....	56
3.5.4	Einfluss des Bildungsstandes auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität.....	58
4	Diskussion.....	60
4.1	Einfluss der Gedächtnisleistung auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität.....	60
4.2	Einfluss der MS-Verlaufsform auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität.....	61
4.3	Einfluss des Behinderungsgrades auf der Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität.....	62
4.4	Einfluss des Bildungsstandes auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität.....	63
5	Fazit	64
	Literaturverzeichnis.....	65
	Danksagung	73
	Lebenslauf.....	74
	Eidesstaatliche Versicherung.....	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	„Atlas der MS“	12
Abbildung 2:	Wichtigste Multiple Sklerose Verlaufsformen	15
Abbildung 3:	"Reiber-Schema" für IgG	24
Abbildung 4:	Visuell evozierte Potenziale	25
Abbildung 5:	Zervikale Demyelinisierung und somatosensibel evozierte Potenziale	25
Abbildung 6:	Verlaufsmodifizierende Therapien bei MS	34
Abbildung 7:	Ergebnisblatt oberer Bereich- Daten der Testperson	41
Abbildung 8:	Ergebnisblatt-Gesamtleistung	42
Abbildung 9:	Ergebnisblatt-Gedächtnisleistung aufgeschlüsselt	42
Abbildung 10:	Beispielbilder zur figurales Arbeitsgedächtnis und Kurzzeitgedächtnis	43
Abbildung 11:	Ergebnisblatt- Aufmerksamkeitsleistung aufgeschlüsselt	44
Abbildung 12:	Übersicht über die einzelnen Items des SF-36 Gesundheitsfragebogens mit Zuordnung zu den einzelnen Unterkategorien sowie deren Codierung mit den Summenskalen	48
Abbildung 13:	Übersicht Studienkohorte	50
Abbildung 14:	Verteilung des WAI bezüglich des Schwergrads der Arbeitsunfähigkeit	51
Abbildung 15:	Graphische Darstellung der Abhängigkeit der MAT-Werte von WAI Werten	53
Abbildung 16:	Graphische Darstellung der Abhängigkeit der MAT-Werte von SF-36 Werten	54
Abbildung 17:	Graphische Darstellung der Abhängigkeit der MS-Verlaufsform - Werte von SF-36 -Werten	56
Abbildung 18:	Verteilung der Beeinträchtigungsschwere	57
Abbildung 19:	Graphische Darstellung der Abhängigkeit der EDSS -Werte von SF-36-Werten	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Die häufigsten Symptome bei Multiplen Sklerose im Überblick	16
Tabelle 2:	Aktuelle Revision der Diagnosekriterien nach McDonald.....	17
Tabelle 3:	Skala zur Einteilung in Grade der Behinderung	20
Tabelle 4:	Expanded Disability Status Scale: 8 Funktionssysteme (FS).....	21
Tabelle 5:	Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).....	22
Tabelle 6:	Differenzialdiagnosen der Multiplen Sklerose	26
Tabelle 7:	Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose	35
Tabelle 8:	Die Ergebniskategorien der WAI	46
Tabelle 9:	Geschlecht und soziodemographische Daten.....	50
Tabelle 10:	Schweregrad der Kognition	51
Tabelle 11:	Deskriptive Werte SF-36 Subskalen.....	52
Tabelle 12:	Korrelation zwischen den SF - 36 Werten und den MAT-Werten.....	54
Tabelle 13:	Verteilung der MS-Verlaufsform mit Arbeitsfähigkeit (n=111)	55
Tabelle 14:	Korrelation zwischen den SF-36 Werten und dem MS-Verlaufsform	56
Tabelle 15:	Zusammenhänge zwischen der Arbeitsfähigkeit und dem Beeinträchtigungsgrad	57
Tabelle 16:	Korrelation zwischen den SF-36 Werten und EDSS	58
Tabelle 17:	Schulische Ausbildung in der Stichprobe.....	59
Tabelle 18:	Korrelation zwischen den SF - 36 Werten und dem Bildungsstand.....	59

Abkürzungsverzeichnis

ADEM	akute demyelinisierende Enzephalomyelitis
AEP	akustisch evozierte Potentiale
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GABA	Gammaaminobuttersäure
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HTLV	Humanes T-Zell-Leukämie-Lymphoma <i>virus</i>
IgG	Immunoglobulin G
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IVMP.....	Intravenöse Gabe von Methylprednisolon
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54
MSTKG	trinationale Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
NHP.....	Nottingham Health Profil
OKB	oligoklonale Banden
ON.....	Optikusneuritis
PASAT.....	Paced Auditory Serial Addition Test
SEP	somatosensible evozierte Potentiale
SIP	Sickness Impact Profile
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>
SF-12.....	Short Form 12
SF-36.....	Short Form 36
THC.....	Tetrahydrocannabinol
VEP	visuelle evozierte Potentiale
WAI.....	Work Ability Index
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Hintergrund: Die bei der Multiplen Sklerose begleitend auftretenden kognitiven Funktionsstörungen rücken in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus des klinischen Alltags. Mit einer der Hauptgründe für die Minderung der Erwerbstätigkeit bzw. einer früheren Berentung der MS Patienten können die kognitiven Defizite sein. Darüber hinaus sind Patienten mit kognitiven Störungen seltener berufstätig, zeigen weniger soziales Engagement, haben mehr Probleme bei der Bewältigung ihrer alltäglichen Routine und zeigen mehr dysfunktionale bzw. vermeidende Bewältigungsstrategien.

Was die Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen und ihre Therapien betrifft, spielen sowohl soziale, psychische und physische Faktoren eine große Rolle. Bei der Multiplen Sklerose betrifft dies insbesondere neben den körperlichen Behinderungen die neurogenen Blasenstörungen, die starke Ermüdbarkeit (Fatigue), Depressionen und kognitive Einschränkungen, wie z.B. Vergesslichkeit, Konzentrationsmangel, geringes Durchhaltevermögen, emotionale Instabilität, vermindertes Auffassungsvermögen.

Ziel: Hauptziel unserer Studie war es daher zu erarbeiten, inwieweit Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität der MS Patienten durch kognitive Funktion, Behinderungsgrad, MS Verlaufsform und beeinflusst wird.

Methoden: Es wurden Patienten mit Multiple Sklerose prospektiv in eine Kohortenstudie eingeschlossen. Neben demographischen Daten wurden Informationen zur MS Erkrankung gesammelt. Zudem wurde die kognitive Funktion der Probanden mit dem Merkfähigkeits- und Aufmerksamkeitstest (MAT) getestet. Die Lebensqualität wurde mit dem Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) und die Erwerbsfähigkeit mit dem Work Ability Index (WAI) erhoben. Die statistische Analyse erfolgte mit dem SPSS Programm, Version 25.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigten, dass es in dieser Kohorte keinen Zusammenhang zwischen der Gedächtnis-, bzw. Aufmerksamkeitsleistung und der Arbeitsfähigkeit gibt ($p = 0,724$).

Es bestand jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der kognitiven Funktion der Probanden und der Lebensqualität. Je besser die kognitive Funktion im MAT Test war, desto signifikant höher war die Lebensqualität gemessen an den physischen SF-36 Werten ($p = 0,020$) und den mentalen SF - 36 Werten ($p = 0,002$).

Interessanterweise zeigte sich keine Korrelation zwischen der Verlaufsform der MS und der Arbeitsfähigkeit ($p = 0,17$). Zwischen der Verlaufsform der MS und der Lebensqualität bestand ein signifikant negativer Zusammenhang. Die Probanden mit CIS zeigten

eine schlechtere Lebensqualität als bei SPMS mit einem hochsignifikanten Unterschied in der physischen Lebensqualität ($p < 0,0001$) und der mentalen Lebensqualität ($p = 0,005$). Dies ist erstaunlich, da es bei CIS keine bleibenden Einschränkungen gibt, während bei SPMS bleibende Einschränkungen bestehen.

Mit einer Steigerung des im EDSS gemessenen Behinderungsgrades nahm die Arbeitsfähigkeit signifikant ab ($p < 0,01$). Interessanterweise verbessert sich die Lebensqualität mit zunehmender Beeinträchtigung durch die MS (EDSS). Die physischen SF-36 Werte und die mentalen SF - 36 Werte lagen mit Zunahme des EDSS signifikant höher ($p < 0,001$).

Zwischen dem Bildungsstand und der Lebensqualität zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Die Proband*innen unterschieden sich auch nicht hinsichtlich ihrer Bildung im Grad ihrer Arbeitsfähigkeit.

Fazit: In der Basisdiagnostik zeigte sich, dass es einen Einfluss der Gedächtnisleistung und MS-Verlaufsform auf die Lebensqualität gab, jedoch keinen Einfluss dieser Faktoren auf die Arbeitsfähigkeit. Bezüglich des Behinderungsgrades gab es Einfluss auf die Lebensqualität, sowie auch auf die Arbeitsfähigkeit. Es zeigte sich kein Einfluss des Bildungsstandes auf die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit.

Diese Studie zeigt einen wichtigen Zusammenhang zwischen der kognitiven Funktion von Patienten mit MS und deren Lebensqualität. Weitere Studien zur Untersuchung der verschiedenen Faktoren auf die Arbeitsfähigkeit sind nötig. Vielleicht werden durch eine rechtzeitige Anerkennung der Arbeitsunfähigkeit und früheren Berentung der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität möglich.

Abstract

Theory: The accompanying cognitive dysfunction in multiple sclerosis has moved more and more into the focus of everyday clinical practice in recent years. One of the main reasons for reduced employment or earlier retirement of MS patients may be cognitive deficits. In addition, patients with cognitive disorders are less likely to be employed, show less social commitment, have more problems coping with their daily routine, and display more dysfunctional or avoidant coping strategies. When it comes to the quality of life in chronic diseases and their therapies, social, psychological and physical factors play a major role. In multiple sclerosis, in addition to physical disabilities, this applies in particular to neurogenic bladder disorders, severe fatigue, depression and cognitive limitations, such as forgetfulness, lack of concentration, poor stamina, emotional instability, reduced perception.

Aim: The main objective of our study was therefore to work out whether the prevalence of cognitive deficits can be ascertained with the help of new diagnostic options.

Methods: The cognitive function was tested with the memory and attention test (MAT). Seven cognitive domains were examined: verbal, figural, episodic working memory, verbal, figural, episodic short-term memory and attention performance. The quality of life was assessed with the Short Form 36 health questionnaire (SF-36) and the ability to work with the Work Ability Index (WAI). The SF-36 covers 8 dimensions that can be conceptually classified into the areas of "physical health" and "mental health". The WAI primarily takes into account the subjective assessment of the person interviewed.

Results: The results showed that there is no connection between memory or attention and work ability ($p = 0.724$).

There was a significant correlation between the subjects' cognitive function and quality of life. The better the cognitive function in the MAT test, the higher the quality of life measured by the physical SF-36 values, with $p = .020$ and the mental SF-36 values, with $p = .002$ at an alpha level of 0.01.

Interestingly, there was no correlation between the form of MS and the ability to work ($p = 0.17$). There was a significantly negative correlation between the form of MS and quality of life. The subjects with CIS showed a poorer quality of life than with SPMS, although with CIS there are usually no permanent limitations and with SPMS there are often permanent limitations. The physical quality of life was $p < .001$ and the mental quality of life was $p = .005$ at an alpha level of 0.01.

With an increase in the EDSS value, the ability to work decreases. The Spearman rank correlation calculation showed a highly significant $p < 0.01$ at an alpha level of 0.01 (Brotz & Doring, 2006).

Interestingly, the quality of life improves as the impairment caused by MS (EDSS) increases. The physical SF-36 values were $p < .001$, the mental SF-36 values were $p < .001$ at an alpha level of 0.01.

There was no connection between the level of education and quality of life. The physical SF-36 values were $p = .647$, the mental SF-36 values $p > .960$. The patients also did not differ in terms of their education in the degree of their ability to work. With $\chi^2 (8) = 5.15$ and $p = .741$ no significant result could be shown.

Conclusions: In the basic diagnosis it was shown that there was an influence of memory performance and the course of MS on the quality of life, but no influence of these factors on the ability to work. With regard to the degree of disability, there was an influence on the quality of life as well as on the ability to work. There was no influence of the level of education on the quality of life and the ability to work.

This study shows an important relationship between the cognitive function of patients with MS and their quality of life. Further studies are needed to examine the various factors influencing work ability. Perhaps early recognition of the incapacity for work and early retirement of patients will improve the quality of life.

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Es kommt dabei zu einer Schädigung, bzw. Zerstörung der Myelinschicht, der sogenannten Demyelinisierung und ebenso auch zu einer Schädigung, bzw. Zerstörung der Nervenzellen und Axone.

Zum ersten Mal beschrieben wurde die Multiple Sklerose als „grises masses disséminées“ im 18. und 19. Jahrhundert von Jean Cruveilhier von Limoges und Robert Carswell von Glasgow (Mattle & Mumenthaler, 2013, S. 351).

Etwa 1868 gab es dann unter Jean Martin Charcot die erste Charakterisierung der „scléroses en plaques disséminées“. Man spricht heute noch von der Charcot Trias mit den typischen Symptomen der „skandierenden Sprache, des Intentionstremors und des Nystagmus“, als häufige Beschwerdebilder bei der Multiplen Sklerose (Schmidt et al., 2015, S. 4).

Der Begriff Multiple Sklerose kommt aus dem Lateinischen und bedeutet „vielfache Verhärtungen“ und setzte sich nach 1950 weltweit, neben dem Begriff der „Encephalomyelitis disseminata“ (verstreute Entzündungen im Gehirn und Rückenmark) in der Bezeichnung der Erkrankung durch.

1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie

Die Frage, ob genetische oder umweltbedingte Faktoren an der Entstehung der Multiplen Sklerose beteiligt sind, wurde durch umfangreiche epidemiologische Studien untersucht. Aufgrund dieser Studien ergibt sich ein typisches geographisches Verteilungsmuster in den verschiedenen Ländern und Regionen weltweit. Das häufige Vorkommen der Multiplen Sklerose zeigt sich deutlich in den weiter entfernten Breitengraden nördlich und südlich des Äquators. Hingegen ist in den tropischen Gebieten das Vorkommen der Multiplen Sklerose extrem niedrig. Weltweit geht man von ca. 2,5 Millionen Menschen aus, die an MS erkrankt sind. Ein erhöhtes Risiko gibt es in Europa, Nordamerika und in Australien. In Europa gibt es die höchsten Raten in Skandinavien (50-105 pro 100 000 Einwohner) und Großbritannien (87-287 pro 100 000 Einwohner) (Cristiano et al. 2013).

Die exakte Anzahl an MS-Patienten in Deutschland ist nicht bekannt. Hochrechnungen und Vergleiche zu anderen europäischen Ländern zur Folge wird die Zahl der an MS Erkrankten in Deutschland auf 170 000 bis 240 000 geschätzt. Unterstützt wird diese

Annahme durch einen im Dezember 2017 aktualisierten Versorgungsatlas des Zentralinstitutes für die Kassenärztliche Versorgung, wonach im Jahr 2015 insgesamt 223 000 gesetzlich Versicherte aufgrund einer MS behandelt wurden (Holstiege et al. 2017).

Damit ist die Multiple Sklerose eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Ebenso ist sie die häufigste Ursache von bleibenden Behinderungen (Bender et al. 2015). Ein mittleres Erkrankungsrisiko findet man in Nordafrika, im südlichen Teil der USA, im Mittleren Osten und in Teilen der früheren Sowjetunion. Die niedrigsten Raten finden sich in Japan, China, Teilen Russlands, Zentralafrika und Südamerika. Allerdings zeigen neuere Daten aus Südamerika, dass ehemals Gebiete mit Niedrigprävalenz bereits zu den Gebieten mit mittlerem Erkrankungsrisiko gezählt werden müssen (s. Abb. 1).

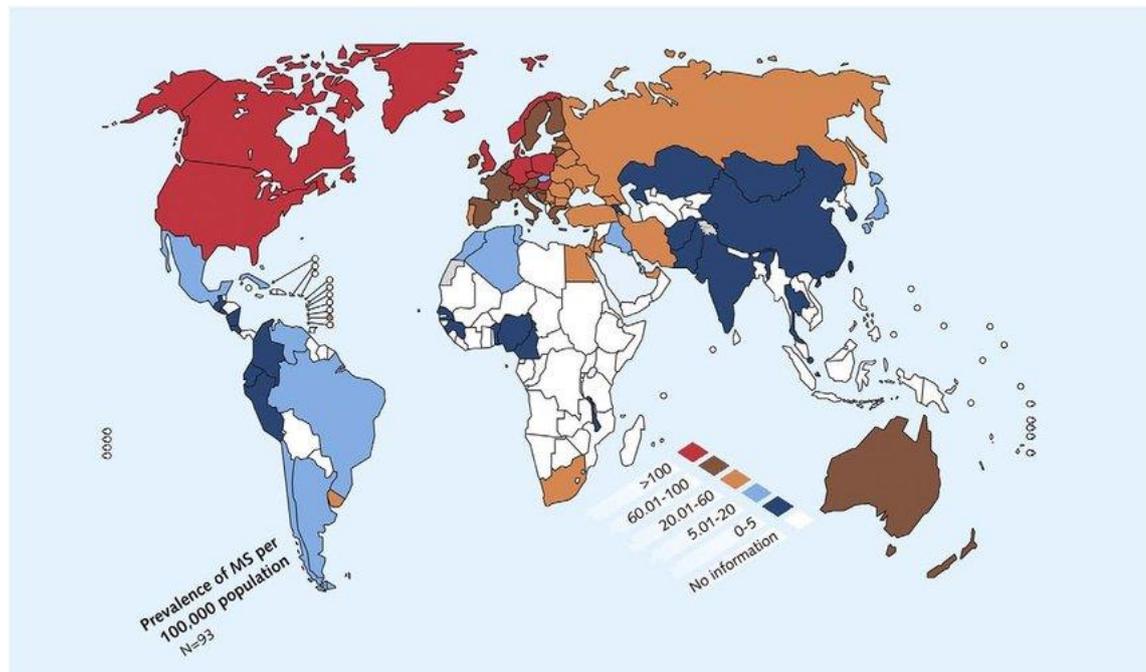


Abbildung 1: „Atlas der MS“ (der Multiple Sclerosis International Federation 2013 MSIF)

Die auffälligen Unterschiede der Häufigkeit der Erkrankung, bzw. der Resistenz bei bestimmten ethnischen Gruppen deuten auf genetische Ursachen der Multiplen Sklerose hin. Die unterschiedliche geographische Verteilung lässt auch auf die Existenz eines (noch unbekannt) Umweltfaktors schließen. Auch werden Zusammenhänge mit der Vitamin D Konzentration im Blut, mit viralen Infekten (z.B. EBV) und auch der Zusammenhang mit der UV-Strahlung in bestimmten Lebensabschnitten diskutiert (Ascherio und Munger 2010; Ascherio et al. 2010; Lucas et al. 2011).

In Migrationsstudien ergibt sich die Hypothese, dass bei Personen, die genetisch prädisponiert sind, ein zusätzlicher Umweltfaktor in den frühen Lebensjahren eine Multiple

Sklerose auslösen kann. Prädisponierte Personen erwerben die Krankheit in der Kindheit oder in der frühen Jugend. Erfolgt eine Migration vor dem 15. Lebensjahr in Länder mit niedrigem Erkrankungsrisiko, bzw. geringerem Vorkommen krankheitsauslösender Umweltfaktoren, reduziert sich das Risiko, an Multipler Sklerose zu erkranken. Eine Migration nach dem 15. Lebensjahr zeigt keinen Einfluss mehr auf das Risiko an Multipler Sklerose zu erkranken (Winkelmann et al. 2011).

Personen, die prädisponiert sind und in Niedrigrisikogebieten leben, bei denen noch der auslösende Umweltfaktor fehlt, bleiben dennoch anfällig (Winkelmann et al. 2011). Kommt es zu einer Migration in ein Hochrisikogebiet, erhöht sich unter Umständen das Risiko, zu erkranken. Die Exposition muss allerdings mindestens 2 Jahre betragen, so die Hypothese.

Die Erkrankung tritt in den meisten Fällen zwischen dem 20sten und dem 40sten Lebensjahr auf. Frauen erkranken häufiger als Männer, im Vergleich beträgt ihr Anteil heute 3:1 gegenüber Männern (Alonso et al. 2008). Eine schlüssige Erklärung dafür hat man bis heute nicht gefunden. Ein Erklärungsversuch, warum Frauen häufiger als Männer an Multipler Sklerose erkranken, könnte sein, dass das Rauchen bei Frauen zugenommen hat, und dass dieser Umstand zu einem erhöhten Multiple Sklerose Risiko führen könnte. Man vermutet, dass es durch das ständige Inhalieren von Noxen aus dem Tabakrauch, in den Alveolen zu Reizungen und Stimulationen des Immunsystems, besonders der T Zellen kommt, d.h. nicht das Nikotin selbst ist der Auslöser (Hedström et al. 2009).

In verschiedenen Studien konnte auch die Rolle des Epstein-Barr-Virus im Zusammenhang mit der Entstehung der Multiplen Sklerose untersucht werden. Es hat sich gezeigt, dass in mehreren Studien, die unabhängig voneinander durchgeführt wurden, 100 % aller Multiple Sklerose Patienten seropositiv für Antikörper gegen EBV waren (Ascherio et al. 2007). Aufsehen erregte der Befund, in dem bei der ganz überwiegenden Zahl progredienter Multiple Sklerose-Patienten EBV-spezifische RNA bzw. Proteine in meningealen und parenchymalen B- und Plasmazellen nachgewiesen wurden (Serafini et al. 2007). Derlei Befunde ließen sich in dieser Form allerdings nicht reproduzieren und sind Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

Die genaue Ursache und die Auslösung der Erkrankung, sowie die pathophysiologischen Mechanismen bei der Entwicklung der Multiplen Sklerose sind bislang noch nicht bekannt. Man geht aber davon aus, dass es sich um eine autoimmun-entzündliche Erkrankung handelt. Histopathologisch sind die entzündlichen Läsionen heterogen und können in vier Untergruppen unterteilt werden (Bender et al. 2015). Diese korrelieren jedoch nicht mit einem klinischen Verlauf:

Subtyp I: Makrophagen- und T-Zellen-dominierte Entzündungsvorgänge

Subtyp II: neben Makrophagen und T-Zellen vor allem Antikörper und Komplementablagerungen

Subtyp III: Apoptose und Oligodendrozyten

Subtyp IV: Fragmentierung nukleärer DNA der Oligodendrozyten mit sekundärem Zerfall der Markscheiden

1.2 Verlaufsformen und Symptome

Die Multiple Sklerose wird auch die Krankheit mit den „tausend Gesichtern“ genannt. Der Verlauf der Erkrankung ist nur schwer vorhersehbar.

Die Multiple Sklerose kann z. B. einhergehen mit einem einzigen Schub ohne nennenswerte neurologische Symptome, bis hin zu einem raschen, progredienten Verlauf mit schweren Behinderungen. Dazwischen sind alle Verlaufsformen möglich.

Seit Beginn der immunmodulatorischen Therapien vor ca. 20 Jahren und der Möglichkeit in den letzten Jahren mit neueren, unter Umständen auch risikoreicheren Therapien, die Multiple Sklerose zu behandeln, erhält auch die Einschätzung des Krankheitsverlaufes und eine Abschätzung der Prognose eine wichtige Bedeutung.

Patienten zu identifizieren, die einen sehr aktiven Krankheitsverlauf haben und entsprechend von einer hocheffektiven, aber nebenwirkungsreichen Langzeittherapie profitieren, ist in der heutigen Therapie der Multiplen Sklerose für den behandelnden Arzt eine große Herausforderung.

Folgende Verläufe der Multiplen Sklerose sind aufgrund einer internationalen Erhebung bei 215 in der MS Forschung- und Therapie-erfahrenen Kliniken allgemein anerkannt (s. Abb. 2).

Schubförmiger Verlauf (RRMS) mit klar definierten Schüben und vollständiger Remission, aber auch mit verbleibenden Residuen. Zwischen den Schüben ist keine Krankheitsprogression zu erkennen.

Sekundär chronisch progredienter Verlauf (SPMS) mit einem initial schubförmigen Verlauf, dem nach einigen Jahren eine Phase der progressiven Verschlechterung mit oder ohne Schübe folgt.

Primär chronisch progredienter Verlauf (PPMS) mit progredienter Verschlechterung von Krankheitsbeginn an, ohne erkennbare Schübe, aber mit gelegentlichen Plateaus, aber auch möglichen geringfügigen Verbesserungen.



Abbildung 2: Wichtigste Multiple Sklerose Verlaufsformen (nach Wiendl & Kieseier, 2010)

Aufteilen lassen sich die Verlaufsformen anteilmäßig wie folgt (Querschnittsanalyse der deutschen MS Gesellschaft (Flachenecker et.al 2008)):

ca. 55 % der Patienten haben eine schubförmige MS

ca. 32 % der Patienten haben eine sekundär chronisch progrediente MS

ca. 9 % der Patienten haben eine primär chronisch progrediente MS

Eine schubartige Verschlechterung der Erkrankung findet man im jüngeren Lebensalter deutlich häufiger als im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung. Die meisten Schübe bilden sich innerhalb von 1-2 Monaten zurück. Bleibt ein neurologisches Residuum zurück und dauert es länger als sechs Monate an, ist dieses Residuum meist bleibend. Man kann jedoch auch noch bis zu einem halben Jahr und später bei etwa 10 % der Patienten eine Besserung erwarten. Je nach Lokalisation der entzündlichen Läsionen entstehen verschiedenen Symptome. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der häufigsten Symptome.

Tabelle 1: Die häufigsten Symptome bei Multipler Sklerose im Überblick (Schmidt et al., 2015)

Funktionssysteme	Nähere Beschreibung der Symptome
Störungen der Motorik und Koordination	Schwäche der Extremitäten Spastik und Pyramidenbahnzeichen Ataxie (cerebellär und spinal) Tremor
Störungen im Bereich der Hirnnerven	Optikusneuritis Sehverschlechterung im Verlauf Nystagmus, INO Diplopie Dysarthrie, Dysphagie
Sensible Störungen, Schmerzen und paroxysmale Symptome	Parästhesien und Dysästhesien an Händen und Füßen Allodynie Trigeminusneuralgie Lhermitte-Zeichen
Vegetative Funktionsstörungen	Blasenentleerungsstörungen Darmentleerungsstörungen Sexualfunktionsstörungen
Neuropsychologische Symptome	Kognitive Defizite Fatigue Depressive Störungen

1.3 Diagnostik

1.3.1 McDonald Kriterien

Zur Diagnosestellung einer schubförmigen und chronisch progredienten Multipler Sklerose gab es in der Vergangenheit verschiedene Kriterien.

2001 wurden von einem internationalen Expertenteam die sogenannten McDonald Kriterien erstellt. Hierbei wurde neben den klinischen Befunden die Bedeutung bildgebender Befunde (MRT) betont. Diese Kriterien wurden 2005, 2010 und zuletzt 2016 von der MAGNIMS Studiengruppe revidiert.

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, die seit Anfang der 80er Jahre erstmalig in der Multipler Sklerose Diagnostik angewandt wurde, ist es möglich, unter Einsatz von Kontrastmitteln alte und neue (Gadolinium-aufnehmende) Läsionen nachzuweisen.

Man kann damit die Dissemination der Erkrankung im zeitlichen und im räumlichen Verlauf besser darstellen.

Der Schwerpunkt bei der Beurteilung der MS im MRT liegt auf den T2 hyperintensiven Läsionen auf den Spin-, Echo- oder Flairbildern.

Auf T1 gewichteten Bildern können MS Läsionen hypointens erscheinen und können Zeichen einer Gewebedestruktion (black holes) sein.

Die Erfassung und Einschätzung der zeitlichen Dissemination von Schüben und die Diagnostik der MRT nimmt eine immer stärkere Rolle bei der frühen Diagnose der MS, so wie bei der Diagnose der schubförmigen, bzw der chronisch progredienten MS ein.

Die Empfehlungen der MAGNIMS Studiengruppe sind in den aktuellen McDonald-Kriterien von 2016 enthalten (s. Tab 2).

Tabelle 2: Aktuelle Revision der Diagnosekriterien nach McDonald (Thompson et al. 2017)

Diagnosekriterien der MS 2017	
Klinische Präsentation	Weitere Anforderungen zur Diagnose
<u>Schubhaft remittierende MS</u>	
≥2 klinisch nachgewiesene Schübe und objektiv klinischer Nachweis ≥2 Läsionen	Keine
≥2 klinisch nachgewiesene Schübe und objektiv klinischer Nachweis 1 Läsion	Räumliche Dissemination Entweder ein klinisch nachgewiesener Schub einer zweiten, räumlich getrennten klinisch nachgewiesenen Läsion Oder Nachweis der räumlichen Dissemination im MRT*
1 klinisch nachgewiesener Schub und objektiv klinischer Nachweis ≥2 Läsionen	Zeitliche Dissemination Entweder ein weiterer klinisch nachgewiesener Schub Oder Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT* Oder Oligoklonale Banden (OCB) im Liquor, die im Serum nicht vorhanden sind
1 klinisch nachgewiesener Schub und objektiv klinischer Nachweis 1 Läsion	Räumliche UND Zeitliche Dissemination
<u>Primär Progrediente MS</u>	
≥1 Jahr klinische Behinderungsprogression ohne Schübe	≥2 der folgenden ≥1 T2-Läsion im MRT in ≥1 der folgende Läsionen:periventrikulär,kortikal/juxtakortikal,infratentoriell ≥2 T2-Läsionen im spinalen MRT Intrathekale Immunglobulinsynthese
*Räumliche und zeitliche Dissemination bei RRMS im MRT nach McDonald 2017	

„MAGNIMS-Empfehlungen“

Die neuen Empfehlungen konzentrieren sich auf die McDonald-Kriterien "räumliche Dissemination" und schlagen gleichzeitig eine Erweiterung und Verengung dieser Kriterien vor:

- Optikusneuritis wurde zu den vorherigen vier definierten Stellen hinzugefügt, die für MS charakteristisch sind (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell und Rückenmark).
 - Begründung: ~ 25% bei einem klinisch isolierten Syndrom mit akuter Optikusneuritis
- Mindestanforderung von drei Läsionen an einer periventrikulären Stelle
 - Begründung: Zufällige periventrikuläre Läsionen treten auch bei gesunden Personen und unter anderen Bedingungen (z. B. Migräne) auf; Das Minimum von drei Läsionen erhöhte die diagnostische Genauigkeit in verschiedenen Studien
- Die kortikale Position wurde zur vorherigen juxtakortikalen Position addiert
 - Begründung: Pathologiestudien haben gezeigt, dass eine große Beteiligung der grauen Substanz an MS vorliegt, und neue MRT-Techniken haben die Empfindlichkeit für die Erkennung dieser kortikalen Läsionen verbessert, obwohl kein Konsens über die optimale MRT-Technik für die Erkennung kortikaler Läsionen bestand und viele kortikale Läsionen bleiben auf 1,5-Tesla- und 3-Tesla-Scannern unsichtbar
 - Kommentar: Wie bei den Routine-Scannern ist die Unterscheidung zwischen kortikal und juxtakortikal nicht zuverlässig. Es bestand Einigkeit darüber, dass diese Läsionen in einem einzigen Begriff "kortikal-juxtakortikal" kombiniert werden sollten.

Sowohl in Bezug auf die "Räumliche Dissemination " als auch in Bezug auf die "Zeitliche Dissemination ":

- Es muss keine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen MRT-Läsionen getroffen werden. Alle Läsionen werden jetzt berücksichtigt, wenn entweder die räumliche Verbreitung oder die zeitliche Verbreitung berücksichtigt wird

- Begründung: Bisher wurden in den McDonald-Kriterien die symptomatischen Läsionen (z. B. Läsionen in der Wirbelsäule bei einem Patienten mit Hirnstamm- / Rückenmarksyndrom) nicht in die diagnostischen Kriterien einbezogen. Die Entscheidung, ob eine Läsion symptomatisch ist oder nicht, ist jedoch häufig schwierig und ungenau

Räumliche Dissemination

Die neuen MAGNIMS-MRT-Kriterien von 2016 legen die räumliche Dissemination fest, indem sie die Beteiligung von mindestens zwei der fünf folgenden Bereiche des ZNS nachweisen:

- periventrikulär: ≥ 3 Läsionen
- kortikal-juxtakortikal: ≥ 1 Läsionen
- infratentoriell: ≥ 1 Läsionen
- Rückenmark: ≥ 1 Läsionen
- Sehnerv: ≥ 1 Läsionen

Zeitliche Dissemination

Die zeitliche Dissemination kann auf zwei Arten erfolgen:

- eine neue Läsion im Vergleich zu einem vorherigen Scan (unabhängig vom Zeitpunkt)
 - T2 helle Läsion und / oder Gadolinium-verstärkend
- Vorhandensein einer verstärkenden Läsion und einer nicht verstärkenden hellen T2-Läsion bei einem Scan “

1.3.2 Schubdefinition

Die Multiple Sklerose verläuft in der Mehrzahl der Fälle schubartig. Die Erfassung der zeitlichen Dissemination von mindestens zwei Schüben ist ein wichtiger Faktor zur Diagnosestellung.

Die Symptome eines Schubes werden wie folgt definiert: er muss mindestens 24 Stunden anhalten und zwischen zwei Schüben müssen mindestens 30 Tage liegen. Innerhalb der 30 Tage zählen die Symptome noch zum gleichen Schub.

Wichtig dabei ist eine sehr ausführliche Anamnese, auch um frühe Symptome beim Patienten in Bezug auf die Erkrankung besser einordnen zu können. Man unterscheidet dabei unter Umständen die Erstmanifestation und die Erstdiagnose der MS.

1.3.3 Beurteilung des neurologischen Defizites

Besonders schwierig erscheint die valide Einordnung des neurologischen Defizites. Hierzu dient am ehesten die sogenannte Expanded Disability Status Scale (EDSS, Kurtzke-Skala, Tab 3)

Mit der EDSS werden in einer in 20 Stufen (s. Tab. 3) eingeteilten Skala 8 Funktionssystemen (FS) (s. Tab. 4) bewertet. Es wird der Grad der Behinderung bei Menschen mit Multipler Sklerose in diesen Funktionssystemen erfasst.

Tabelle 3: Expanded Disability Status Scale: Skala zur Einteilung in Grade der Behinderung (nach Kurtzke 1983)

Grad	Beschreibung
0.0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen funktionellen Systemen)
1.0	Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System (d.h. Grad I)
1.5	Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS* (mehr als einmal Grad I)
2.0	Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder I)
2.5	Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder I)
3.0	Mäßiggradige Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere 0 oder I) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder I), aber voll gehfähig.
3.5	Voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (andere 0 oder I)
4.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder I)
4.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder I)
5.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z. B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (Ein FS Grad 5, übrige 0 oder I; oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen).
5.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität zu verunmöglichen (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: Kombinationen 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 6.0)
7.0	Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe (FS-Äquivalente Kombinationen von mehr als zwei 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 eventuell 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 fast lauter Grad 4 plus)
10.0	Tod infolge MS

Tabelle 4: Expanded Disability Status Scale: 8 Funktionssysteme (FS) (nach Kurtzke 1983)

<p><i>Funktionssysteme (FS)</i></p> <p>P – Pyramidal (Pyramidenbahn) Bewegungssteuerung (z. B. Lähmungen)</p> <p>CII – Cerebellar (Kleinhirn) Bewegungskoordination und Gleichgewicht (z. B. Ataxie, Tremor)</p> <p>BS – Brain Stem (Hirnstamm) Augenbewegungen, Gefühl und Motorik des Gesichts (z. B. Schluckstörungen, Sprachstörungen)</p> <p>S – Sensory (Sensorium) (z. B. eingeschränkter Berührungssinn)</p> <p>BB – Bowel & Bladder (Blasen- und Mastdarmfunktion) (z. B. Harn- und/oder Stuhlinkontinenz)</p> <p>V – Visual (Sehfunktion) (z. B. eingeschränktes Gesichtsfeld)</p> <p>Cb – Cerebral or Mental (Zerebrale Funktion) Gedächtnis, Konzentration, Stimmung (z. B. Wesensveränderung, Demenz)</p> <p>O – Other or Miscellaneous (Andere/Verschiedene) Bisher nicht genannte Befunde, die mit der MS zusammenhängen.</p> <p><i>Grad 0 = normale Funktionen</i></p> <p><i>Grad 1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung</i></p> <p><i>Grad 2 = leichte Behinderung</i></p> <p><i>Grad 3 = mäßige Beeinträchtigungen</i></p> <p><i>Grad 4 = ausgeprägte Beeinträchtigungen</i></p> <p><i>Grad 5 = völliger Funktionsverlust</i></p>

Eine EDSS < 4.0 beschreibt Patienten, die in der Regel uneingeschränkt mobil sind.

Patienten mit einer EDSS > 4.0 werden nach ihrer Einschränkung bei der Gehfähigkeit beurteilt.

Es gibt auch noch in der Beurteilung der neurologischen Defizite andere Skalen, die z. B. mehr die funktionelle Beeinträchtigung und die kognitiven Defizite des Patienten erfassen. Dazu gehört auch der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Dabei werden drei einfache quantitative Untersuchungen vorgenommen (s. Tab 5).

Anhand der MSFC können Veränderungen innerhalb eines Jahres unter Umständen empfindlicher angezeigt werden als bei der EDSS.

Tabelle 5: Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Schmidt et al., 2015, S. 66)

Dimension	Test	Messung
Arm	Steckbrett-Test (Nine-Hole Peg Test)	Mittlere Zeit für Einstecken der Stifte, rechter und linker Arm getrennt
Bein	Gehstecke	Zeit für Gehstrecke von 8 m (25 Fuß)
Kognition	PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test)	Serielle Addition über 3 min

Beim sogenannten Nine-Hole-Peg-Test (NHPT) wird die Geschicklichkeit (Feinmotorik) der Hände getestet. Der Patient gibt zuerst an, ob er Rechts- oder Linkshänder ist und beginnt den Test mit der dominanten Hand. Getestet wird mit einem Testbrett, das auf der einen Seite 9 Löcher hat und auf der anderen Seite eine Einbuchtung, in der 9 Stäbchen liegen. Der Patient wird aufgefordert, jedes Stäbchen einzeln in die Hand zu nehmen und in die vorgesehenen Löcher zu stecken. Sind alle Stäbchen eingesteckt, soll er jedes einzelne wieder herausnehmen und in die Einbuchtung zurücklegen und das so schnell wie möglich. Während des Tests sollte der Patient nicht reden und nicht abgelenkt werden. Sowohl die Testung mit der dominanten Hand als auch mit der nicht dominanten Hand muss jeweils zwei Mal durchgeführt werden. Braucht der Patient länger als eine Minute für einen Durchgang, sollte der Test abgebrochen werden. In der Ergotherapie wird dieser Test auch gerne zur Befundung eingesetzt.

Ein anderer Test erfasst acht Meter Gehen mit Messen der dafür benötigten Zeit. Auch dies ist ein standardisierter Test (auch 25 Footwalk genannt), bei dem der Patient eine Strecke von ca. acht Metern im normalen Schrittempo zurücklegen soll. Der Tester läuft in der Regel mit der Stoppuhr mit und misst die Zeit bis zum Erreichen der markierten Ziellinie. Anschließend wird die gleiche Strecke zurück erneut gelaufen und zeitlich erfasst.

Der PASAT-3 Test (Paced Auditory Serial Addition Test) wird eingesetzt zur Erfassung der kognitiven Funktion, wobei es hier um auditive Informationsverarbeitung und Rechenfähigkeit geht. Er ist ebenfalls ein standardisierter Test, der auch häufig bei Studien eingesetzt wird. Mit Hilfe einer CD oder einer Audiokassette (standardisiert) wird alle drei Sekunden eine Zahl genannt. Der Patient muss jede neu genannte Zahl zu der zuvor genannten Zahl addieren.

Kommt er aus dem Rhythmus, braucht er nur die nächsten beiden Zahlen abzuwarten, um den Test weiterführen zu können. Gemessen wird am Ende die Anzahl der richtigen Ergebnisse. Es gibt zwei alternative Formen (Test A und B), um eine mögliche Vertrautheit der genannten Zahlen bei mehrmaliger Wiederholung zu minimieren.

Eine Testung mit einem Intervall von zwei Sekunden erhöht den Schwierigkeitsgrad der Testung und hat sich in der Praxis wenig bewährt.

1.3.4 Liquordiagnostik

Der Liquorbefund bei MS Patienten zeigt typischerweise mehrere Auffälligkeiten: man sieht häufig eine leichte Pleozytose, in der Regel nicht mehr als 30 Zellen/ μ l, die allerdings besonders im weiteren Verlauf der Erkrankung deutlich abnimmt. Bei ca. 70 % aller Patienten, unabhängig von Verlauf und Geschlecht, sieht man im Liquor ein lymphozytäres Zellbild mit Beteiligung aktivierter Lymphozyten und Plasmazellen. In ca 25% der Liquorbefunde sieht man eher ein monozytäres Zellbild. Ein entscheidendes Kriterium in der Liquordiagnostik ist die sogenannte autochtone Immunglobulin G (IgG) Produktion, d.h. die im Nervensystem stattfindende Synthese von IgG. In ca. 95% aller Fälle findet sich der Nachweis von IgG Subfraktionen (OKB = oligoklonale Banden) (s. Abb. 3). Beide Befunde, sowohl der Nachweis einer intrathekalen IgG Synthese und der Nachweis oligoklonaler Banden deuten auf einen chronisch entzündlichen Prozess im zentralen Nervensystem hin. Ebenso findet man bei mehr als 90% aller MS Patienten die sogenannte MRZ Reaktion. Es ist der Nachweis einer intrathekalen IgG Synthese gegen Masern Virus, Röteln Virus und Varicella Zoster Virus. Dieser Befund ist zwar nicht MS spezifisch, deutet aber ebenfalls auf einen chronisch entzündlichen Prozess im zentralen Nervensystem hin.

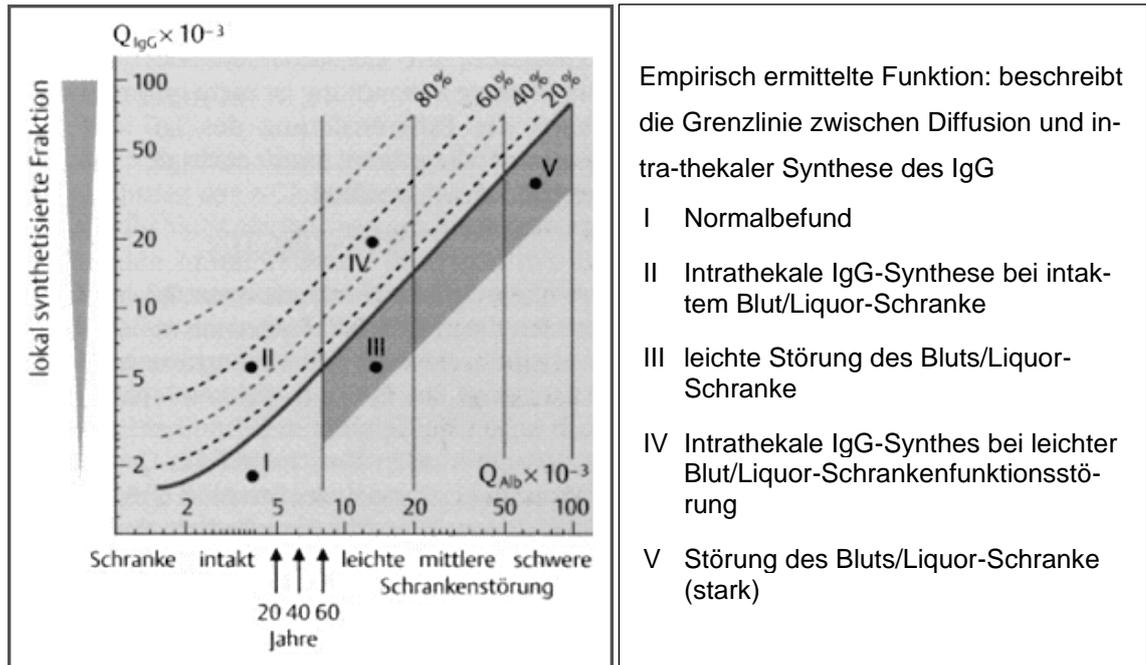


Abbildung 3: "Reiber-Schema" für IgG (nach Felgenhauer et al. 1999)

1.3.5 Elektrophysiologische Diagnostik

Infolge der MS - typischen Demyelinisierung verzögert sich besonders die Leitgeschwindigkeit der zentralen Fasersysteme. Standarduntersuchungen sind dementsprechend die Messung der somatosensiblen (SEP), der akustisch (AEP) und der visuellen (VEP) evozierten Potentiale (Afferenz).

Über dem motorischen Kortex und der Ableitung des Potentials peripher vom Zielmuskel werden die motorisch evozierten Potentiale (Efferenz) gemessen (MEP).

Die Messung der visuell evozierten Potentiale sind insofern besonders aussagekräftig, weil hier Läsionen nachgewiesen werden, die bei der klinischen Untersuchung nicht immer festgestellt werden können. Die P100- Reizantwort kann infolge der De-, bzw. Remyelinisierung um bis zu 70 ms über dem Normwert liegen (s. Abb. 4).

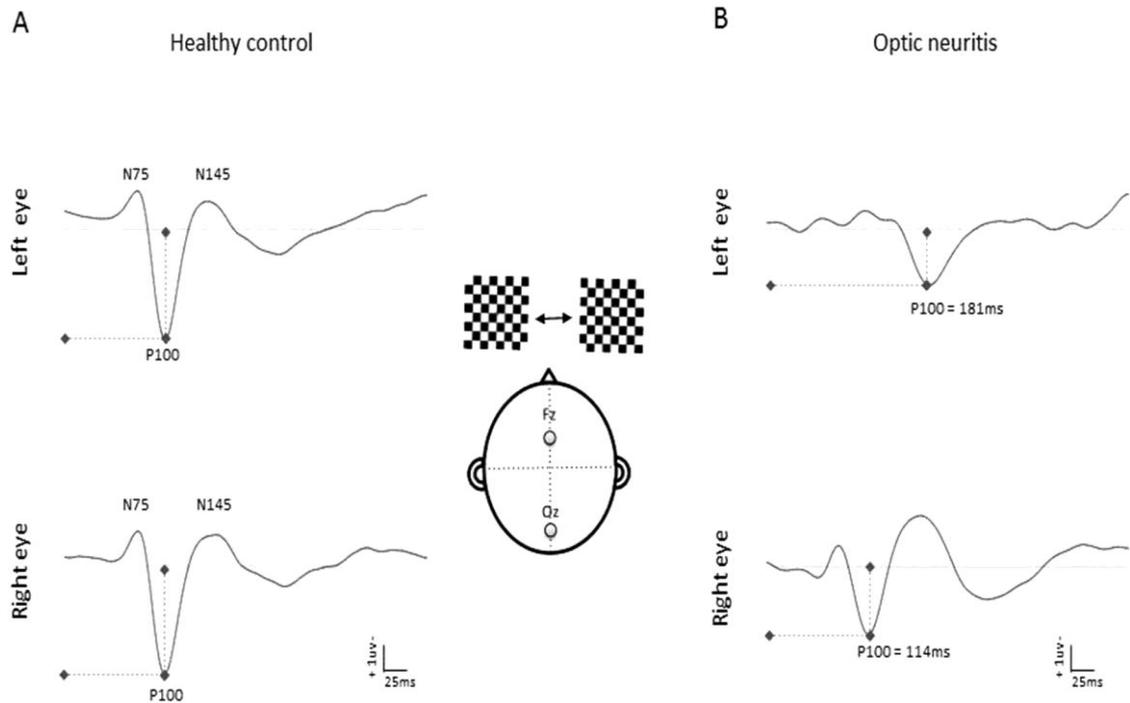


Abbildung 4: Visuell evozierte Potenziale (nach Lascano et al. 2017). Amplitudenminderung re und li Auge, sowie Latenzverzögerung des li Auge bei Retrobulbärneuritis

Typisch für die Multiple Sklerose sind häufig die bei den SEP deutlich messbaren Latenzverzögerungen. Diese gehen auch häufig mit ausgeprägten Deformationen der Reizantwort und mit einer Minderung der Amplituden einher (s. Abb. 5)

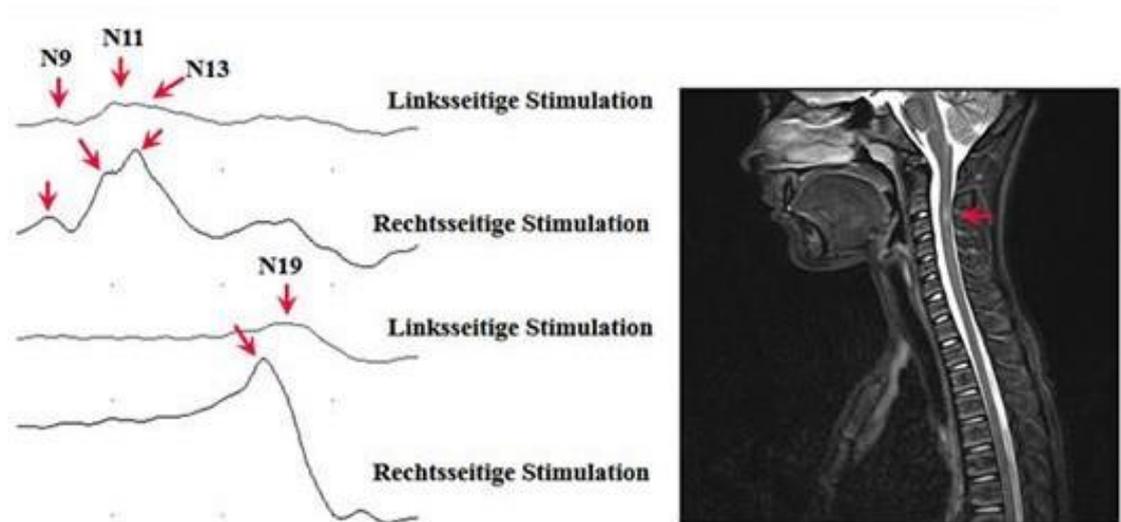


Abbildung 5: Zervikale Demyelinisierung und somatosensibel evozierte Potenziale (nach Abraham et al. 2016). Demyelinisierung von zentralen Fasern der Columna dorsalis (Bahnen des Lemniscus medialis) führen zu einer verzögerten oder gar zu einer fehlenden SSEP Antwort.

In ca. 30% der Frühfälle der Multiplen Sklerose finden sich typische Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale, im Sinne einer Verlängerung der Interpeaklatenzen II bis V und einer schlechten Ausprägung bzw. niedrigamplituden Reizantwort der Welle V.

Ausschluss anderer Differentialdiagnosen:

Eine Reihe von Erkrankungen kann durch ZNS-Beteiligung zu Multiplen Sklerose-ähnlichen Symptomen führen (s. Tab. 6). Diese müssen meist durch eine umfangreiche Labordiagnostik ausgeschlossen werden, bevor die Diagnose einer MS endgültig gestellt werden kann.

Tabelle 6: Differenzialdiagnosen der Multiplen Sklerose (Sitzer et al., 2011, S. 205).

Typ	Beispiele
Erregerbedingt	Neuroborreliose, Neurolyues, Neurotuberkulose, HIV-Enzephalitis, tropische spastische Paraparese (HTLV 1)
Vaskulitiden, Kollagenosen	Wegener-Granulomatose, Panarteriitis nodosa, systemische Lupus erythematodes, Sjogren Syndrom, rheumatoide Arthritis, Morbus Behcet, primäre ZNS-Vaskulitis.
Stoffwechselerkrankungen	Vitamin B 12 Mangel, Adrenoleukodystrophie, metachromatische Leukodystrophie
Myelopatisch	Zervikale Myelopathie, Myelitis transversa
Vaskulär	Zerebrale Mikroangiopathie
Andere	Neurosarkoidose, akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), Neuromyelitis optica

1.4 Therapien der Multiplen Sklerose

Bei der Therapie der Multiplen Sklerose unterscheidet man die Behandlung des akuten Schubes von der schubvorbeugenden, den Verlauf der Erkrankung beeinflussenden Therapie, der sogenannten immunmodulatorischen Dauertherapie.

Für die Behandlung des akuten Schubgeschehens eignet sich die hochdosierte intravenöse Gabe von 1 g Methylprednisolon (IVMP) über mehrere Tage (in der Regel 3 bis 5 Tage). Diese kann unter Umständen höher als 1g (maximal 2g) über 3 bis 5 Tage wiederholt werden (Schmidt et al., 2015, S. 272).

Die Vorteile einer Therapie mit Methylprednisolon gegenüber Prednisolon liegt in der höheren Rezeptoraffinität und Liquorgängigkeit bei linearer Dosiskinetik. Ebenso hat Methylprednisolon eine geringe mineralkortikoide Wirkung und ist demzufolge besser verträglich. Die Verabreichung von 500 mg/Tag in oraler und iv Gabe hat in zwei Studien

eine ähnlich gute Wirkung gezeigt. Die iv Gabe war allerdings mit wesentlich weniger Nebenwirkungen verbunden (Sellebjerg et al. 1998; Barnes et al. 1997).

Das meist verwendete Schema der akuten Schubbehandlung ist die Gabe von 1000 mg Methylprednisolon über 3 Tage, häufig auch verbunden mit einer oralen Ausschleichphase. Vorteile der oralen Ausschleichphase zeigen sich darin, dass ohne diese, die Symptome eher wieder zunehmen (Miller et al. 1992). Bei einem klinisch schweren Schub, der nicht entsprechend auf die Cortisonstoßtherapie anspricht, kann die zusätzliche Behandlung mit einer Plasmapherese, bzw. Immunadsorption erforderlich sein.

Dadurch konnte man Verbesserungen der Symptome bei ca. 40 % der Patienten erreichen. Es hat sich auch gezeigt, dass bei Patienten mit schubförmiger MS und Typ II Pathologie mit vermehrten Antikörpern (s. Pathophysiologie) die Plasmapherese besonders wirksam ist.

Bereits seit Ende der 90er Jahre stehen zur Dauerbehandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose die Betainterferone (Interferon β - 1a, bzw. Interferon β - 1b) zur Verfügung (Lublin et al. 2005).

Betainterferone gehören zu den Zytokinen, den intrazellulären Botenstoffen des Immunsystems. Sie werden auch natürlicherweise im Organismus produziert. In der Behandlung der MS kommt gentechnisch in Bakterien (INF- β 1b), bzw. Säugetierzellen (INF- β 1a) hergestelltes Interferon zur Anwendung und es wirkt immunmodulierend.

Indiziert sind die Interferone hauptsächlich bei der milden schubförmigen, aber auch zum Teil bei der sekundär chronisch progredienten MS (www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de).

Die Interferone werden je nach Hersteller entweder einmal in der Woche intramuskulär oder mehrmals wöchentlich subkutan injiziert. Das neue Peginterferon β 1a wird nur alle zwei Wochen subkutan verabreicht.

Die jährliche Schubratenreduktion von Beta Interferonen beträgt 30-36% vs. Placebo, belegt durch viele multizentrische Studien in den vergangenen 20 Jahren. So belegt die ADVANCE STUDIE 2015 eine Schubratenreduktion von 36 % vs. Placebo bei Behandlung mit Peginterferon (Calabresi et al. 2014).

Bekannte Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome, wie Fieber, Schüttelfrost und Myalgien. Diese treten besonders zu Beginn der Therapie häufig auf und können einen starken Einfluss auf die Lebensqualität und damit auf die Therapieadhärenz des Patienten haben. Durch eine einschleichende Dosierung, Verabreichung der Injektion am Abend, sowie die Einnahme von Paracetamol (500 – 1000 mg), bzw. Ibuprofen (400-800 mg) zur Prophylaxe können diese Nebenwirkungen meist erfolgreich behandelt werden.

Weitere Nebenwirkungen können Rötungen und Entzündungen an der Einstichstelle, bis hin zu selten auftretenden Hautnekrosen (besonders bei den subkutan verabreichten Interferonen), Depressionen, Leberwerterhöhungen sowie Leukopenien sein.

Der Wirkstoff Glatirameracetat ist etwa zur gleichen Zeit wie die Interferone zur Behandlung der MS entwickelt worden und zählt heute auch zu den immunmodulierenden Therapien der milden Verlaufsform der schubförmigen MS.

Glatirameracetat ist ein synthetisches Polymerisat aus verschiedenen Aminosäuren, das in Verbindung mit anderen Wirkmechanismen die mit Myelinzerstörung verbundene Immunantwort unterdrückt.

Er wird subkutan je nach Dosierung (20 oder 40 mg) an drei oder 7 Tagen in der Woche verabreicht.

In den USA wurde in den 90-er Jahren die bisher größte Langzeitstudie mit Glatirameracetat (Copaxone) durchgeführt. Nach 6 Jahren kontinuierlicher Behandlung verringerte sich die mittlere Schubrate um 72% (Johnsohn und Brooks, Dtsch Arztebl 2000).

Bekannte Nebenwirkungen sind vor allem Hautreaktionen und Schmerzen an der Einstichstelle. Ein sogenannter Flush oder SPIR (sofortige Postinjektionsreaktion) kann als Nebenwirkung in seltenen Fällen auftreten. Er äußert sich mit Atemnot, Angstgefühl und Beklemmung oder Herzrasen unmittelbar nach einer Injektion und dauert in der Regel ca. 5 – 10 Minuten, ohne dass man dafür bisher eine schlüssige Erklärung gefunden hat. Anschließend kann es zu Kopfschmerzen und Schüttelfrost kommen, wobei die Symptome in der Regel innerhalb von 12 Stunden wieder abklingen. Der Patient sollte vor Therapiestart über diese möglichen Nebenwirkungen ausreichend informiert sein.

Neben den zu injizierenden Medikamenten gibt es seit 2011 mehrere Basistherapeutika für die Multiple Sklerose in Tablettenform.

Eines davon ist das Dimethylfumarat, ein Ester der Fumarsäure. Die Fumarsäure ist eine in der Natur häufig vorkommende organisch-chemische Substanz. Eine Variante davon wird seit vielen Jahren bereits zur Behandlung der Schuppenflechte eingesetzt.

Dimethylfumarat, in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt, hat sich als wirksames Medikament erwiesen, indem es darauf abzielt, die Immunreaktionen teilweise zu unterdrücken. Man weiß auch, dass Fumarat entzündungshemmend wirkt. Der eigentliche Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht völlig verstanden. „Die Schubratenreduktion nach DEFINE Studie 2012 betrug 53% vs. Placebo“ (Gold et al. 2012).

Zugelassen ist das Medikament für die Behandlung der schubförmigen MS und wird verabreicht als Kapsel in einer Dosierung von 240 mg zwei Mal täglich.

Nebenwirkungen können neben häufig anfänglichen Magen - Darmbeschwerden, sowie Durchfällen, auch Leberwerterhöhungen und Lymphopenien sein. In sehr seltenen Fällen kann auch eine Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML), eine schwere virale Erkrankung des Gehirns auftreten.

Ein weiterer oraler Wirkstoff für die Behandlung der schubförmigen MS ist Teriflunomid. Es ist ein aktiver Metabolit, des bereits aus der Rheumatologie bekannten Leflunomid.

Teriflunomid verhindert die schnelle Zellteilung und inhibiert die DNA - Replikation beim Zellzyklus. Da die Neusynthese insbesondere für sich schnell teilende Zellen wie die T-Lymphozyten bedeutsam ist, setzt hier das Teriflunomid an, verringert ihre Anzahl im ZNS und schützt damit die Neuronen vor Schäden.

Die TOWER-Studie zeigte eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um 36% (Miller 2014).

Das Medikament wird verabreicht als Tablette einmal täglich in einer Dosierung von 14 mg.

Nebenwirkungen und Besonderheiten des Teriflunomid können z. B. Leberwerterhöhungen sein. Soll der Patient deswegen oder wegen einer geplanten Schwangerschaft das Medikament absetzen, bzw. ein anderes Immuntherapeutikum bekommen, erweist sich die hohe Halbwertszeit des Wirkstoffes, als Grund dafür, dass eine rasche, bzw. vollständige Elimination notwendig wird. Es wird die Gabe von Cholestyramin in einer Dosierung von 2 x 4mg oder 2 x 8mg pro Tag über 11 Tage empfohlen, um Teriflunomid schnell auszuwaschen. Danach sollte die Plasmakonzentration im Blut bestimmt werden.

Ein weiteres orales Medikament ist Fingolimod. Dieser Wirkstoff in der zugelassenen Dosierung von 0,5 mg/Tag hemmt das Ausströmen der T- Lymphozyten aus den Lymphknoten, und bewirkt in Folge durch die reduzierte Anzahl zirkulierender immunaktiver T-Zellen eine Reduzierung der MS typischen Läsionen im zentralen Nervensystem.

Fingolimod 0,5 mg zeigt eine Schubratenreduktion von 54 % im Vergleich zu Placebo in der FREEDOMS-Studie. In der TRANSFORMS-Studie senkte Fingolimod 0,5 mg die jährliche Schubrate nach 1 Jahr der Behandlung im Vergleich zu IFN β -1a i. m. um 52 % (nach Khatri 2016).

Nebenwirkungen können häufigere Infekte, Leberwerterhöhungen, Makulaödem u.a. sein. Wichtig ist auch, dass Patienten vor Beginn der Therapie auf Antikörper gegen das Varizella Zoster Virus getestet werden müssen und bei negativem Befund eine Impfung erforderlich ist.

Bei der Einnahme der ersten Tablette kann es zu einer in der Regel klinisch asymptomatischen Bradykardie kommen. Patienten mit kardialer Vorerkrankung sollten daher vorher internistisch abgeklärt sein.

Ein mögliches Makulaödem sollte bei bekannten entzündlichen Augenerkrankungen vor der ersten Gabe von Fingolimod, jedoch bei allen Patienten immer nach 3-4-monatiger Einnahme des Medikamentes augenärztlich ausgeschlossen werden.

Ein relativ neu zugelassener Wirkstoff (8/2017) in der Behandlung der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose ist Cladribine, ein orales antineoplastisch und immunmodulierendes Medikament.

Als Nachfolgepräparate von Fingolimod sind mittlerweile weitere orale Substanzen mit dem gleichen Wirkmechanismus entwickelt worden. Siponimod, Ponesimod und Ozanimod sind derzeit für Patienten verfügbar. Hierbei ist zu bemerken, dass diese Präparate auch zur Behandlung der aktivem sekundär chronische progredienten MS erfolgreich eingesetzt werden können (Colombo und Farina 2021).

Cladribine wird in den Zellen zum aktiven Triphosphat Cd-ATP phosphoryliert. Diese Aktivierung findet vor allem in Lymphozyten (B- und T-Zellen) statt. Die Effekte beruhen auf der Integration in die DNA, was die DNA-Synthese hemmt und zum Zelltod führt.

„Reduktion der jährlichen Schubrate um 58 % durch Cladribin vs. Placebo“ (Giovannoni et al. 2010). Das Medikament gibt es als Tablette in einer Dosierung von 10 mg.

Über einen Zeitraum von zwei Jahren nimmt der Patient eine kumulative Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht ein, und zwar in zwei Behandlungsphasen. Er nimmt jeweils zweimal eine Woche pro Jahr das Medikament in der zum Körpergewicht berechneten Dosierung ein.

Häufige Nebenwirkungen sind eine Reduzierung der Lymphozyten (ist der Wert vor Beginn des zweiten Zyklus im zweiten Jahr unter 800, sollte der zweite Zyklus noch verschoben werden) und oder der neutrophilen Granulozyten, sowie Herpesinfektionen und Herpes Zoster, Haarausfall und Hautausschläge.

Zum Monitoring während der Behandlungsphase gehört eine Überwachung des Patienten bei der ersten Tabletteneinnahme, Laborkontrollen vor jedem Behandlungszyklus, Laborkontrollen (Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte) und klinische Untersuchung ca. alle 2-3 Monate. Die jährliche Schubratenreduktion betrug 58% vs Placebo (Giovannoni et al. 2010).

Als Infusions- und sogenannte modifizierende Therapien stehen zur Behandlung der Multiplen Sklerose folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab.

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (MAK) mit sehr hoher Wirksamkeit (zugelassen seit 2006). Der Antikörper ist gegen das Adhäsionsmolekül VLA-4 auf der Oberfläche von Lymphozyten gerichtet. Es hemmt die Adhäsion der Zellen an das Endothel. Dadurch wird die Transmigration von Entzündungszellen über die Blut-Hirn-Schranke und somit die Entstehung neuer MS Läsionen blockiert (Yednock et al. 1992).“ Die jährliche Schubratenreduktion vs. Placebo betrug 68% nach AFFIRM Studie 2006“ (Polman et al. 2006).

Das Medikament wird in einer Dosierung von 300 mg einmal im Monat als Kurzinfusion verabreicht.

Als Nebenwirkungen kann es zu allergischen Reaktionen unter der monatlich durchgeführten Infusion, sehr selten zu Leberwerterhöhungen und Hautausschlägen und in seltenen Fällen zu einer schweren Hirnentzündung, der sogenannten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) kommen. Die PML kann tödlich verlaufen und erfordert ein genaues Monitoring der Patienten unter der Behandlung mit Natalizumab, besonders in der regelmäßigen Kontrolle des JC Virus, der ein wichtiger Labortest zur Risikoabschätzung einer PML ist. Ca. 50 % der Menschen sind Träger des JC-Virus. Die Aktivierung des JC Virus im ZNS kann Auslöser einer PML sein. Weiterhin sollten jede psychische Auffälligkeit, Gang- oder Sehstörungen, bzw. Schubaktivitäten beim Patienten als erste Anzeichen einer PML genau beobachtet werden.

Alemtuzumab ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das Oberflächenmolekül CD 52 gerichtet ist. Durch die Therapie kommt zu einer Depletion von CD52 positiven Immunzellen (T-und B-Lymphozyten). Die Zellen des angeborenen Immunsystems sind in der Regel nicht davon betroffen.

In der CARE MS I zeigte sich eine Schubratenreduktionsrate um 55% unter Alemtuzumab im Vergleich zur Interferon Beta 1a (Cohen et al. 2012).

Das Medikament wird 5 Tage in Folge infundiert (12 mg /Tag) im Jahr eins und im Jahr zwei, drei Tage in Folge ebenfalls 12 mg /Tag unter strengem Monitoring. Weitere Zyklen können bei Krankheitsaktivität folgen.

Nebenwirkungen wie Infektionen oder Autoimmunerkrankungen (ITP, Schilddrüsenerkrankungen, Goodpasture-Syndrom, Zytopenie, u a) sind relativ häufig und das Risiko sollte gegenüber den überzeugenden Daten der hohen Wirksamkeit des Medikamentes genau abgewogen werden. Nebenwirkungen können unter Umständen mehrere Jahre

nach der Therapie noch auftreten, so dass ein Monitoring des Patienten mit monatlicher Blutentnahme und Selbstbeobachtung des Patienten über mindestens 4 Jahre nach der letzten Infusion unbedingt erforderlich ist.

Außerdem darf Alemtuzumab nicht mehr bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Herz-Kreislauf- oder Blutungsstörungen oder bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen als der Multiplen Sklerose eingesetzt werden.

Der PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) hat neue Maßnahmen empfohlen, um Nebenwirkungen, die nach der Behandlung mit Alemtuzumab auftreten können, zu identifizieren und umgehend zu behandeln. So sollte die Behandlung mit Alemtuzumabin einem Krankenhaus mit Spezialisten und der Möglichkeit intensivmedizinischer Behandlung durchgeführt werden, um potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können „(Zitat www.kompetenznetz-multiplesklerose.de).

Ocrelizumab ist ebenfalls ein humanisierter Antikörper, der gegen CD-20 positive Lymphozyten gerichtet ist (zugelassen in Deutschland seit Januar 2018). Dieser Wirkstoff hat eine humanisierte Struktur und einen geringfügig abweichenden Wirkmechanismus gegenüber dem bereits bekannten Rituximab, das als chimärer monoklonaler CD-20 Antikörper in der Krebstherapie schon seit Ende der 90er Jahre verwendet wird.

Mit Ocrelizumab steht nicht nur eine weitere Behandlung der aktiven schubförmigen MS, sondern auch die erste Therapiemöglichkeit der primär chronisch progredienten MS zur Verfügung.

In den Studien Opera I und II zur Wirksamkeit von Ocrelizumab ergab sich eine jährliche Schubratenreduktion von 46 bzw. 47 %. Sie lag in beiden Studien bei 0,16 unter Ocrelizumab gegenüber 0,29 unter Interferon beta 1a ($p < 0,001$) (Hauser et al. 2017).

Das Medikament wird als Infusion in der Dosierung 300 mg an Tag eins und an Tag 14 verabreicht. Ab dann wird es halbjährlich mit 600 mg pro Infusion verabreicht. Ebenfalls erfolgt auch hier ein strenges Monitoring bei der Therapie. Laborkontrollen wie bei Alemtuzumab sind allerdings nur selten erforderlich, in der Regel einmal zwischen den halbjährlichen Gaben, bzw. vor einer erneuten Infusion.

Als Nebenwirkung können hier allergische Reaktionen, Juckreiz, Hautausschlag, Atemnot oder Hypotonie, bzw. Tachykardie während der Infusion auftreten. Vorbeugend und zur besseren Verträglichkeit erhält der Patient in der Regel ein Antihistaminikum, Cortison, Magenschutz und ein Schmerzmittel vor der Gabe des Medikamentes.

Ein weiteres noch angewendetes Medikament zur Behandlung der sekundär chronisch progredienten MS, oder bei progressiv schubförmigem Verlauf der MS bei Versagen immunmodulatorischer Vortherapie ist das Mitoxantron.

Zugelassen ist es für nicht rollstuhlpflichtige Patienten mit einem EDSS von 3-6.

In 1997 wurden die Daten der italienischen Mitoxantron-Studie publiziert: 51 MS-Kranke wurden entweder mit 8 mg/m² Mitoxantron oder Placebo über 12 Monate behandelt und 24 Monate beobachtet. Es ergaben sich signifikante Unterschiede bzgl. Der Schubrate (minus 70 % in der Mitoxantron-Gruppe); darüber hinaus waren 63 % der mit MIX behandelten Patienten, aber nur 23% der Patienten des Placeboarms ohne Progression.“ (Millerfiorini et al. 1997).

Mitoxantron ist ein Chemotherapeutikum, das zu einer Hemmung des Wachstums von T-, B-Lymphozyten und Makrophagen führt.

Verabreicht wird es als Infusion mit einer in der Regel anfänglich monatlichen, später dreimonatlichen Gabe unter Berechnung der Körperoberfläche des Patienten und einer Gabe von 10-12 mg/m² KOF.

Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Haarausfall, bei Frauen verfrühte Menopause, sowie Infektionen und Kardiotoxizität.

Aufgrund der dosisabhängigen Kardiotoxizität wird die Therapie mit Mitoxantron auf eine Lebenshöchstdosis von max. 140 mg/m² KOF beschränkt. Das Monitoring während der Therapie beinhaltet regelmäßige Laborkontrollen vor der Gabe zum Ausschluss von Infektionen und wöchentliche Blutbildkontrollen über mehrere Wochen nach jeder Infusion. Ebenso muss vor jeder erneuten Gabe ein EKG und ein Echokardiogramm vorliegen, um eine evtl. auftretende Kardiotoxizität wie beschrieben, rechtzeitig zu erkennen.

Ein weiteres heute nur noch selten verwendetes orales Medikament zur Behandlung der schubförmigen MS ist Azathioprin. Azathioprin blockiert (via seine Metaboliten) die Synthese von DNA und RNA und hemmt somit die Vermehrung der T- und B- Zellen.

Nach langjähriger Erfahrung mit dem Wirkstoff Azathioprin zur Behandlung der multiplen Sklerose und mehrerer Klasse I und Klasse II Studien wird eine Schubratenreduktion als gesichert angesehen. Da aber der kernspintomographische Aspekt bisher fehlt, gibt es keine abschließende Beurteilung der Wirkung von Azathioprin. Die Konsensusgruppe empfiehlt diesbezüglich weitere Studien.

Die Dosierung wird berechnet nach dem Körpergewicht und beträgt 2-3 mg /kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird auf 2-3 Einnahmen verteilt.

Als Nebenwirkungen können auftreten: Veränderungen des Blutbildes, Haarausfall, ein erhöhtes Infektionsrisiko, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Gewichtsabnahme, Fieber, Gelenkschmerzen und eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse.

Azathioprin wirkt nicht teratogen und kann daher auch unter Umständen während der Schwangerschaft verwendet werden.

Zum Monitoring gehören regelmäßige Laborkontrollen, wie Differentialblutbild und Leber- und Nierenwerte, sowie regelmäßige klinische Verlaufskontrollen.

Weitere Wirkstoffe zur Behandlung der verschiedenen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose sind in der Entwicklung, so dass wahrscheinlich die Bewertung, der Einsatz und das Monitoring aller Therapien immer komplexer und differenzierter wird. Eine Zusammenfassung des Einsatzes der beschriebenen Medikamente ist in Abbildung 6 dargestellt.

MS-Stufentherapie

Empfehlungen laut Deutscher Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Kompetenznetz MS (KKNMS)

INDIKATION	CIS ¹	RRMS ¹	SPMS ¹	PPMS	
Verlaufsmodifizierende Therapie	Hochaktive Verlaufsform	1. Wahl Alemtuzumab Cladribin Fingolimod Natalizumab Ocrelizumab	2. Wahl Mitoxantron (Cyclophosphamid) ⁴ 3. Wahl Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben ohne aufgesetzte Schübe	
	Milde/moderate Verlaufsform	Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc PEG-IFN-β 1a sc Teriflunomid (Azathioprin) ² (IVg) ³	Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc Mitoxantron (Cyclophosphamid) ⁴	Ocrelizumab
Schubtherapie	2. Wahl Plasmaseparation				
	1. Wahl Methylprednisolonpuls				

Quelle: DGN/KKNMS: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (August 2014), Stufentherapieschema aktualisiert und ergänzt Juli 2018.

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens).

² Zugelassen, wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht.

³ Einsatz nur postpartal, im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen.

⁴ Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

Abbildung 6: Verlaufsmodifizierende Therapien bei MS (Quelle: DGN/KKNMS: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (August 2014), Stufentherapieschema aktualisiert und ergänzt Juli 2018).

Die Behandlung der typischen Symptome bei MS wie z. B. neurogene Blasenstörungen, Spastik, Fatigue, Dysästhesien, oder Schmerzen ist sehr wichtig, auch unter dem Aspekt, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Hierzu zählen sowohl die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung (s. Tab. 7) als auch die konsequente Anwendung physio- und ergotherapeutischer Behandlungen.

Tabelle 7: Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose (Bender et al., 2015, S.220)

Symptom	Medikament	Nebenwirkungen
Spastik	Baclofen (GABA-Rezeptor-Agonist)	Muskelschwäche, Müdigkeit, Übelkeit, Hypotonie
	Tizanidin (Alpha -2 -Rezeptor-Agonist)	Müdigkeit, Schwindel, Hypotonie, Übelkeit, Mundtrockenheit
	Tolperison (hemmt spannungsabhängige Kalziumkanäle)	Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit
	Botulinustoxin	Lähmung
	Cannabis / THC (Sativex®)	Müdigkeit, Schwindel, psychiatrische Symptome
Fatigue	Amantadin	Unruhe, Glaukom, Harnverhalt, Ödeme
	Modafinil	Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Unruhe
	SSRI (serotogene Antidepressiva)	Unruhe, Übelkeit, Mundtrockenheit
	4-Aminopyridin	QT-Veränderung, epileptische Anfälle, Leberwerterhöhung
Schmerzen	Carbamzepin, Gabapentin, Pregabalin, Amitriptylin, Duloxetin	Je nach Substanz: CMZ: Sedierung, Schwindel, Ataxie, Leberwerterhöhung, Thrombozytopenie, Hyponatriämie, Agranulozytose, Hautausschlag; Pregabalin: Schwindel, Müdigkeit, Ödeme, Gewichtszunahme Amytriptilin: Übelkeit, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme
Blasenstörungen	Bei Überaktivität des Detrusors: Xybutinin, Trospiumchlorid (Anticholinergika)	Unruhe, Leberwerterhöhung, Akkommodationsstörung, gastrointestinale Beschwerden
	Bei unvollständiger Blasenentleerung: Phenoxybenzamin, Prazosin (Alpha-Blocker)	Hypotonie, Schwindel, Benommenheit, Unruhe, Verwirrtheit, gastrointestinale Beschwerden
Gangstörung	Fampiridin (Fampyra®)(Kaliumkanalblocker)	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, epileptische Anfälle

1.5 Kognitive Funktionsstörungen

Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose geht in 43 bis 70% einher mit kognitiven Störungen (Amato et.al 2008; Chiaravalotti und DeLuca 2008; Maurelli et al. 1992; Patti et al. 2009; Rao et al. 1991). Diese betreffen alle Formen der MS, sind aber in der Regel im sekundär chronisch progredienten Verlauf schwerwiegender als im primär chronisch progredienten und im schubförmigen (Beatty et al. 1989; Benedict et al 2006; Bergendal et.al 2007; Potagas et al.2008; Rao et al. 1991).

Die kognitiven Störungen können unterschiedlich ausgeprägt sein und unter Umständen bereits im frühen Stadium der Erkrankung auftreten.

Die kognitiven Störungen betreffen verschiedene Leistungsbereiche: So kommt es bei etwa 22-31% der Betroffenen zu Störungen des Gedächtnisses (Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis) und bei etwa 22-25% zu Störungen der Aufmerksamkeit mit vordergründigen Auffälligkeiten der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Die Autoren Benedict (2004), Guerts (2008) und Patti (2009) haben die Risikofaktoren für das Auftreten kognitiver Störungen wie folgt benannt: eine globale Hirnatrophie, oder eine Degeneration spezifischer Gehirnregionen, ein höheres Alter, ein geringeres intellektuelles Niveau, bzw. niedrigeres Bildungsniveau. Ebenso kann eine assoziierte Depression als Ursache kognitiver Störungen in Frage kommen. Um diese kognitiven Störungen genau erfassen zu können, benötigt es die Erfahrung eines geschulten klinischen Neuropsychologen.

Es werden in erster Linie die Defizite bezüglich der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses (verbales Arbeitsgedächtnis, verbales Kurzzeitgedächtnis, visuelles Arbeitsgedächtnis, visuelles Kurzzeitgedächtnis, episodisches Arbeitsgedächtnis, episodisches Kurzzeitgedächtnis) erfasst. Beachten sollte der Untersuchende aber stets die kognitiven Störungen im Zusammenhang mit einer etwaig vorliegenden Depression oder einer ausgeprägten Fatiguesymptomatik.

In den letzten Jahren wurde am Institut zur psychischen Gesundheit in Mannheim ein Computer-basiertes Testsystem zur Evaluation von Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit entwickelt (der sogenannte MAT-Test), das normiert und validiert eine in der Praxis einfach anzuwendende Möglichkeit gibt, die kognitive Funktion der Patienten zu kontrollieren (Adler et. al 2015).

Ziel der neuropsychologischen Testung ist es, die kognitiven Leistungen, die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, die exekutiven Funktionen und deren Assoziationen zur Bewältigung des privaten und beruflichen Alltags zu erfassen. Wichtig ist auch zu beurteilen, welche allgemeine Auswirkungen die Erkrankung auf die Lebensqualität hat. Diese

Testungen sind wiederholt angebracht in den verschiedenen Phasen der Erkrankung. Bei den Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf kommen kognitive Störungen häufiger vor als bei Patienten mit schubförmigem Verlauf. Kognitiv auffällige Patienten, sowie das Erfassen von Ängsten und Sorgen der Patienten bzgl. ihrer kognitiven Störungen können gut erfasst werden. Bei höherem intellektuellem Niveau kann es allerdings auch zur Unterschätzung der kognitiven Leistung kommen. Spezifische kognitive Defizite können unter Umständen schwer zu beurteilen sein. Daher ist besonders zu Beginn der Erkrankung eine ausführliche neuropsychologische Testung erforderlich und sinnvoll.

1.6 Einfluss der Multiple Sklerose auf Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit

Was die Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen und ihre Therapien betrifft, spielen sowohl soziale, psychische und physische Faktoren eine große Rolle. Bei der Multiplen Sklerose betrifft dies insbesondere neben den körperlichen Behinderungen die neurogenen Blasenstörungen, die starke Ermüdbarkeit (Fatigue), Depressionen und kognitive Einschränkungen, wie z.B. Vergesslichkeit, Konzentrationsmangel, geringes Durchhaltevermögen, emotionale Instabilität, vermindertes Auffassungsvermögen (Schmidt et al., 2015, S. 201-203).

Diese MS-typischen Einschränkungen führen konsequenterweise zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der Erkrankten, so wie auch deren Angehöriger. So gehört zu einer erfolgreichen Krankheitsbewältigung auch eine Verbesserung der Lebensqualität, nicht nur bei dem Betroffenen, sondern auch in seinem Umfeld.

Es gibt mehrere standardisierte und psychometrisch getestete Fragebögen zur Lebensqualität. Für diese Studie wurden Short Form 36 health survey (SF-36) und Work Ability Index (WAI) verwendet und werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben (s. „Material und Methoden“).

Mit einer der Hauptgründe für die Minderung der Erwerbstätigkeit bzw. einer früheren Berentung der MS Patienten können die kognitiven Defizite sein (Kobelt G et al. 2006). Darüber hinaus sind Patienten mit kognitiven Störungen seltener berufstätig, zeigen weniger soziales Engagement, haben mehr Probleme bei der Bewältigung ihrer alltäglichen Routine und zeigen mehr dysfunktionale bzw. vermeidende Bewältigungsstrategien.

Im ärztlichen Gutachten spricht man von einem vollschichtigen Leistungsvermögen, wenn der Betroffene noch mindestens 6 Stunden täglich erwerbsfähig ist. (Prüfung der Erwerbsfähigkeit - § 44a SGB II).

Ist der Betroffene noch 3-6 Stunden leistungsfähig, besteht (je nach Versicherungslage) der Anspruch auf eine „Rente wegen teilweiser Erwerbsminderung“.

Bei einem Leistungsvermögen unter 3 Stunden hingegen, kann ein Anspruch auf „Rente wegen voller Erwerbsminderung“ bestehen.

1.7 Ziel des Projektes

Die bei der Multiplen Sklerose begleitend auftretenden kognitiven Funktionsstörungen rücken in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus des klinischen Alltags. Dies ist insbesondere darauf begründet, dass die modernen Therapien die Schubrate weitestgehend kontrollieren können und man sich nun auf die Reduktion bzw. Verlangsamung der Hirnatrophie und Stabilisierung der kognitiven Funktion mit den neuen Forschungsansätzen und –Medikamenten konzentriert.

Mittlerweile sollten regelmäßige kognitive Verlaufstestungen routinemäßig durchgeführt werden, um diesen wichtigen Parameter, der entscheidenden Einfluss auf Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit hat, mit in die Therapieentscheidung einfließen zu lassen.

Problematisch sind jedoch hierbei die oftmals zeitaufwendigen neuropsychologischen Testverfahren, die zudem einen hohen personellen Aufwand erfordern.

In dem vorliegenden Projekt sollten folgende wissenschaftliche Fragen untersucht werden:

1. Wie beeinflusst die Gedächtnisleistung die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität?
2. Wie beeinflusst die MS-Verlaufsform die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität?
3. Wie beeinflusst der Behinderungsgrad die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität?
4. Wie beeinflusst der Bildungsstand die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität?

2 Material und Methoden

Im folgenden Kapitel werden die Methoden und die Messinstrumente zur Erfassung der zuvor beschriebenen Parameter dargestellt.

2.1 Untersuchungsdesign

Es wurde eine offene, prospektive, klinische Kohortenstudie durchgeführt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vor Studienbeginn genehmigt (Kenn-Nr. 55/15).

Nach ausführlicher Aufklärung über die Ziele und die erforderlichen Untersuchungen wurden alle Patienten um die schriftliche Einverständniserklärung zur Studie gebeten.

Alle erhobenen Daten wurden nach Abschluss der Erhebungen anonymisiert zur statistischen Analyse.

2.2 Studienpopulation

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um Patienten mit verschiedenen MS Verlaufsformen, die in der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik des Saarlandes in Behandlung waren. Die Probanden wurden im Rahmen ihrer Behandlung in der Klinik konsekutiv rekrutiert. Die Studie wurde von 2015 bis 2016 durchgeführt. Insgesamt haben 148 Patienten zugestimmt als Probanden an der Studie teilzunehmen. Davon haben 21 Patienten die Studie nicht beendet, bzw. abgebrochen.

2.3 Methoden

2.3.1 Erhebung soziodemographischer und krankheitsbezogener Daten

Soziodemographische und krankheitsbezogene Daten wurden mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens, der vor Studienbeginn entwickelt wurde, erfasst.

Als soziodemographische Einflussfaktoren gingen in die Berechnungen dieser Studie folgende Daten mit ein:

- a) Alter
- b) Geschlecht
- c) Ethnische Zugehörigkeit
- d) Soziale Situation
- e) Bildungsstand
- f) Berufstätigkeit

Als klinische Daten wurden in die Berechnungen aufgenommen:

- a) Begleiterkrankungen
- b) MS Anamnese (Verlaufsform, letzter Schub, Erstdiagnose, Erkrankungsdauer, Alter bei Erkrankungsbeginn, Verlaufsaktivität, letzte Reha, aktuelle Therapie)
- c) Körperliche Aktivität
- d) Bildgebung (Hinweis auf alte und neue, bzw. KM-aufnehmende Läsionen im kraniellen und spinalen MRT (zeitliche und räumliche Dissemination)

Mit den klinischen Daten wurde in der Untersuchung auch die Expanded Disability Status Scale als klinische Skala zur Erfassung der Erkrankungsschwere (EDSS, Kurtzke, 1983) erhoben. Die EDSS gibt Auskunft über den Grad der Behinderung eines MS-Patienten. Sie hat eine Spannweite von 0 (keine Behinderung und unauffälliger neurologischer Befund) bis 10 (Tod durch MS). Da die EDSS eine Rangskala ist und es daher nicht zulässig wäre, Mittelwertbestimmungen durchzuführen, wurden bei der Beschreibung der Statistik wurden im Folgenden die Mediane betrachtet.

2.3.2 Merkfähigkeits- und Aufmerksamkeitstest (MAT)

Das Gedächtnis wurde mittels des Merkfähigkeits- und Aufmerksamkeitstest (MAT) analysiert. Der MAT ist ein normiertes, validiertes Testverfahren zur Früherkennung kognitiver Beeinträchtigungen. Der MAT besteht aus sieben Untertests, durch die jeweils unterschiedliche kognitive Leistungsbereiche erfasst werden:

- verbales, figurales und episodisches Arbeitsgedächtnis (3 Untertests)
- verbales, figurales und episodisches Kurzzeitgedächtnis (3 Untertests)
- Aufmerksamkeitsleistung (1 Untertest)

Alle Untertests beinhalten drei Schwierigkeitsstufen.

Die Merkfähigkeit wird sowohl nach zeitlichen als auch nach inhaltlichen Kriterien klassifiziert.

Die Aufmerksamkeitsleistung wird über den beständigen Abgleich einfacher visueller Vorlagen erfasst.

Bei den zeitlichen Kriterien werden getrennt das Arbeits- und das Kurzzeitgedächtnis erfasst. Die Inhalte des Arbeitsgedächtnisses werden in einem kurzen Zeitraum von 90 Sekunden abgefragt, die Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses erst nach einigen Minuten.

Bei den inhaltlichen Kriterien wird unterschieden nach den qualitativen Merkmalen der zu merkenden Inhalte. Das ist einmal visuell, verbal und auch episodisch. Verbale Inhalte

sind in dem Fall Wörter, visuelle Inhalte sind geometrische Figuren und episodische Inhalte zusammenhängende verbale Informationen.

Der MAT läuft in folgender Reihenfolge ab:

1. Verbales Arbeitsgedächtnis
2. Verbales Kurzzeitgedächtnis (Präsentation)
3. Visuelles Arbeitsgedächtnis
4. Verbales Kurzzeitgedächtnis (Abfrage)
5. Visuelles Kurzzeitgedächtnis (Präsentation)
6. Episodisches Arbeitsgedächtnis
7. Visuelles Kurzzeitgedächtnis (Abfrage)
8. Episodisches Kurzzeitgedächtnis (Präsentation)
9. Aufmerksamkeit
10. Episodisches Kurzzeitgedächtnis (Abfrage)

Das Ergebnis des MAT Tests wird automatisch durch die Software berechnet. Das Ergebnisblatt ist wie folgt gegliedert:

Im oberen Teil des Ergebnisblattes stehen Name, Geschlecht, Alter und Bildungsgrad der Testpersonen, so wie der Name des Tests und dessen Version, z. B. MAT (A) (s. Abb. 7).

<i>Merkfähigkeits- und Aufmerksamkeitstest</i>	
Name:	Test Mustermann
Geschlecht:	M
Geburtsdatum:	02.02.1980
Alter:	35 Jahre
Bildungsgrad:	1
Untersuchungsdatum:	15.05.2015
Untersucher:	Muster
Test-Variante:	MAT (A)

Abbildung 7: Ergebnisblatt oberer Bereich- Daten der Testperson

	Punkte	Prozentrang
Gedächtnisleistung	62 (0-90)	69% (0-100%)

	Punkte	Prozentrang	Richtig Erkannte	Falsch Erkannte
Aufmerksamkeitsleistung	32(0-45)	52% (0-100)	36 von 45(80%)	16 von 180(9%)

Abbildung 8: Ergebnisblatt-Gesamtleistung

Dann wird das Testergebnis angezeigt. (s. Abb. 8), unterteilt in die Gedächtnis-, sowie in die Aufmerksamkeitsleistung.

Die Gedächtnisleistung wird anhand einer Punktzahl (z. B. 62 von möglichen 0-90 Punkten) ermittelt und einem Prozentrangs zugeteilt. Hat die Testperson z. B. 69% erreicht, so wird dieser Wert verglichen mit den Normwerten entsprechend dem Alter, der Bildung und dem Geschlecht vergleichbarer Testpersonen, von denen 31% bessere Ergebnisse erzielt haben.

Ein Ergebnis von 25-75 % entspricht einem Normwert, ab 75 % ist die Leistung überdurchschnittlich und eine Leistung unter 25 % entspricht einem Hinweis auf Gedächtnisfunktionsstörung.

Bei der Gedächtnisleistung gibt es sechs Untertests. Es gibt zum Arbeitsgedächtnis und zum Kurzzeitgedächtnis jeweils die Untergruppen verbal, figural und episodisch. Auch hier werden die Ergebnisse in Punktzahl, entsprechend der Spannweite und in Prozentgrad berechnet (s. Abb. 9).

Die Gesamtgedächtnisleistung in diesem Test kann nur beurteilt werden, wenn alle Untertests durchgeführt wurden.

Gedächtnisleistung

	Arbeitsgedächtnis	Kurzzeitgedächtnis
Verbales Gedächtnis	Punkte:15 (0-15) Prozentrang:100% (0-100)	Punkte:14 (0-15) Prozentrang:77% (0-100)
Figurales Gedächtnis	Punkte:0 (0-15) Prozentrang:46% (0-100)	Punkte:3 (0-15) Prozentrang:85% (0-100)
Episodisches Gedächtnis	Punkte: 15 (0-15) Prozentrang:100% (0-100)	Punkte:15 (0-15) Prozentrang:100% (0-100)

Abbildung 9: Ergebnisblatt-Gedächtnisleistung aufgeschlüsselt

Figurales Arbeitsgedächtnis: Es werden 2-dimensionale farbige Formen nacheinander gezeigt. Einige von ihnen werden wiederholt und der Proband muss mit Tastendruck eine Wiederholung bestätigen. Auch dieser Test erfolgt in 3 Stufen. In Stufe 1 werden von 22 Bildern 5 wiederholt. In Stufe 2 sind es 35 Bilder, von denen auch 5 wiederholt werden, und in Stufe 3 werden ebenfalls von 35 Bildern 5 wiederholt (s. Abb. 10a).

Figurales Kurzzeitgedächtnis: Dem Probanden werden nacheinander 2-dimensionale Bilder präsentiert. Diese werden dann abgefragt, indem der Proband unter den angebotenen Bildern die zuvor präsentierten wieder erkennen soll. Auch hier erfolgt der Test in 3 Stufen. In Stufe 1 sollen 3 Bilder von 9 angebotenen Bildern wiedererkannt werden. In Stufe 2 sind es 5 Bilder von 15 angebotenen und in Stufe 3 sind es 7 Bilder von 21 angebotenen (s. Abb. 10b).

Der Test erfolgt in 3 Stufen, wobei die Anzahl der zu merkenden Wörter von insgesamt angebotenen Wörtern mit jeder Stufe zunimmt. Das heißt in Stufe 1 sind 3 zu merkende Wörter von 9 angebotenen, in Stufe 2 sind es 5 zu merkenden Worten von 15 angebotenen und in Stufe 3 sind es 7 zu merkende Wörter von 21 angebotenen.

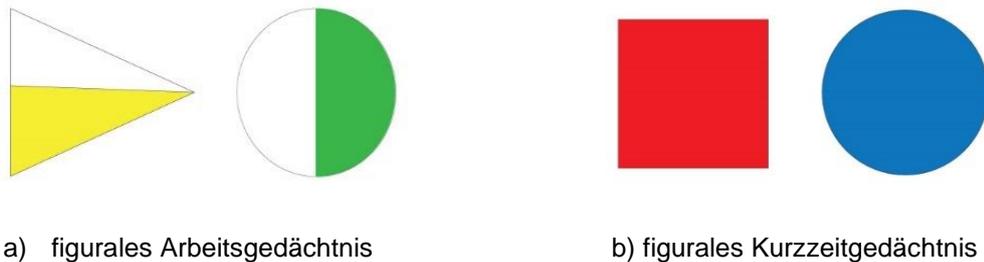


Abbildung 10: Beispielbilder zur figurales Arbeitsgedächtnis und Kurzzeitgedächtnis

Die Aufmerksamkeitsleistung wird ermittelt durch vier verschiedene Antwortmöglichkeiten. Dabei gibt es für den Zielreiz (ein Reiz, auf den der Proband in vorbereiteten Weisen reagieren soll) Möglichkeit richtig positiv (RP) oder falsch negativ (FN) zu antworten und für den Nichtzielreiz falsch positiv (FP) oder richtig negativ (RN) zu antworten.

Ermittelt wird die Punktzahl im Verhältnis der richtig positiven zu den falsch positiven Antworten. Die Punktzahl ergibt sich daraus, dass von der Anzahl an richtig positiven Antworten ein Viertel der Anzahl an falsch positiven Antworten abgezogen wird. Der Grund dafür ist, dass es viermal so viele Nichtzielreize wie Zielreize gibt. Unsere Testperson hat zum Beispiel 36 von 45 Zielreizen richtig positiv erkannt und 16 von 180 Nichtzielreizen falsch positiv erkannt. Daraus ergibt sich eine Punktzahl von $36 - (16/4)$. Das sind 32(0-45) Punkte und im Prozentsatz 52% (0-100).

Die Ergebnisse der Aufmerksamkeitsleistung errechnen sich aus drei Schwierigkeitsstufen und werden ebenso in Punktzahl, entsprechend der Spannweite und in Prozentrang angegeben. Dies betrifft sowohl die richtig und die falsch erkannten Zielreize (s. Abb 11). (Teilzitat: <http://www.dynamikos.de>)

Aufmerksamkeitsleistung:

	Punkte	Richtig Erkannte	Falsch Erkannte
Stufe 1	Punkte: 13 (0-15) Prozentrang: 16% (0-100)	13 von 15 (87%)	1 von 60 (2%)
Stufe 2	Punkte:12 (0-15) Prozentrang: 84% (0-100)	14 von 15 (93%)	10 von 60 (17%)
Stufe 3	Punkte: 8 (0-15) Prozentrang: 44% (0-100)	9 von 15 (60%)	5 von 60 (8%)

Abbildung 11: Ergebnisblatt- Aufmerksamkeitsleistung aufgeschlüsselt

In einer Studie von Adler et al. wurden 531 ambulante MS Patienten mit dem computer-gestützten Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstest (MAT) getestet. In dieser Studie erwies sich der MAT Test als sehr nützlich zur Beurteilung der Kognition im Verlauf der Erkrankung von MS Patienten (Adler und Lembach 2015).

2.3.3 Work Ability Index (WAI)

Der Work Ability Index (WAI), oder die Bewertung der Arbeitsfähigkeit wird ermittelt durch einen standardisierten Fragebogen. Der Test wurde in den 1980 er Jahren in Finnland entwickelt. Die Fragestellung nach einer wissenschaftlich fundierten Testung der Arbeitsfähigkeit kam von einem Versicherungsträger: „Lassen sich für bestimmte Tätigkeiten Altersgrenzen hinsichtlich des Renteneintritts definieren?“

Daraufhin entwickelte die Abteilung FIOH (Finish Institute of Occupational Health) für Arbeitsphysiologie unter der Leitung von Juhani Ilmerinen den WAI Test.

Erprobt wurde der Test in einer ersten Studie mit ca 6000 Beschäftigten aus unterschiedlichen Berufen im öffentlichen Dienst.

Die Aussagekraft des WAI war danach Grundlage mehrerer Forschungsprojekte.

Bewertet werden unter Berücksichtigung der persönlichen Voraussetzungen und der Arbeitsbedingungen, wie weit der Proband in der Lage ist, seinen Arbeitsalltag zu bewältigen (Hasselhorn and Freude 2007).

Der Test umfasst 10 Fragen, die sowohl den aktuellen Gesundheitszustand und die Leistungsreserven beinhalten, sowie auch die psychischen und physischen Anforderungen im Arbeitsbereich.

Diesen Fragen werden sieben „WAI Dimensionen“ zugeordnet:

WAI 1. Derzeitige Arbeitsfähigkeit im Vergleich zu der besten, je erreichten Arbeitsfähigkeit: Wenn Sie Ihre beste, je erreichte Arbeitsfähigkeit mit 10 Punkten bewerten: Wie viele Punkte würden Sie dann für Ihre derzeitige Arbeitsfähigkeit geben?

WAI 2. Arbeitsfähigkeit in Relation zu den Arbeitsanforderungen: Wie schätzen Sie Ihre derzeitige Arbeitsfähigkeit in Relation zu den körperlichen Arbeitsanforderungen ein? Wie schätzen Sie Ihre derzeitige Arbeitsfähigkeit in Relation zu den psychischen Arbeitsanforderungen ein?

WAI 3. Anzahl der aktuellen, vom Arzt diagnostizierten Krankheiten: Langversion = 50, Kurzversion = 13 Krankheiten/ Krankheitsgruppen

WAI 4. Geschätzte Beeinträchtigung der Arbeitsleistung durch die Krankheiten: Behindert Sie derzeit eine Erkrankung oder Verletzung bei der Arbeit?

WAI 5. Krankenstand im vergangenen Jahr: Anzahl Tage

WAI 6. Einschätzung der eigenen Arbeitsfähigkeit in zwei Jahren: Glauben Sie, dass Sie, ausgehend von Ihrem jetzigen Gesundheitszustand, Ihre derzeitige Arbeit auch in den nächsten zwei Jahren ausüben können?

WAI 7. Psychische Leistungsreserven: Haben Sie in der letzten Zeit Ihre täglichen Aufgaben mit Freude erledigt? Waren Sie in letzter Zeit aktiv und rege? Waren Sie in der letzten Zeit zuversichtlich, was die Zukunft betrifft?

Für jede Antwort gibt es Punkte, so dass sich ein Ergebnis von mindestens 7 und höchstens 49 Punkten ergibt. Bei einem Index von 49 ist die maximale Arbeitsfähigkeit erfasst. Die minimale Arbeitsfähigkeit erhält einen WAI Index von 7.

Um den Fragebogen entsprechend auszuwerten, müssen alle Fragen beantwortet werden. Aus den Antworten wird ein Punktwert berechnet (s. Tab 8). Es können 7-49 Punkte erreicht werden. Bewertet werden die Arbeitsfähigkeit und das Ziel von Maßnahmen bewertet werden die Arbeitsfähigkeit und mit diesem Ergebnis werden Maßnahmen und deren Ziele definiert. Je weniger Punkte erreicht werden, desto weniger ist der Patient arbeitsfähig, bzw. in der Lage seine Arbeitsfähigkeit wiederherzustellen.

Bei 7-27 Punkten wird die Arbeitsfähigkeit als schlecht bewertet, bei 28-36 Punkten als mittelmäßig, bei 37-43 Punkten als gut und letztendlich bei 44-49 Punkten als sehr gut (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Die Ergebniskategorien der WAI

Punkte	Arbeitsfähigkeit	Ziel von Maßnahmen
7-27	Schlecht	Arbeitsfähigkeit wiederherstellen
28-36	Mittelmäßig	Arbeitsfähigkeit verbessern
37-43	Gut	Arbeitsfähigkeit unterstützen
44-49	sehr gut	Arbeitsfähigkeit erhalten

2.3.4 Short Form (SF-36) Fragebogen

Der SF-36 Fragebogen wird häufig verwendet zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen. Dabei wird der aktuelle Gesundheitszustand erfragt und durch Wiederholungen des Tests die Belastung durch die Erkrankung im Verlauf gesehen. Infolgedessen dient er auch zur Therapiekontrolle. Erfasst werden sowohl psychische als auch physische Aspekte.

Der Test ist universell einsetzbar und krankheitsunspezifisch. Er ist anwendbar im ambulanten, so wie im stationären Bereich, bei Kranken aber auch bei Gesunden. Er ist leicht durchführbar und wird mit einer Bearbeitungszeit von höchstens fünfzehn Minuten veranschlagt (Ware et al.1993).

Er wird aufgeteilt in fünf Fragen zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, zehn Fragen zur physischen Gesundheit, vier Fragen zur eingeschränkten physisch bedingten Rollenfunktion, zwei Fragen zu körperlichen Schmerzen, vier Fragen zur Vitalität, fünf Fragen zur mentalen Gesundheit, drei Fragen zur eingeschränkten emotional bedingten Rollenfunktion und letztlich zwei Fragen zur sozialen Funktionsfähigkeit.

Als Antwortmöglichkeiten gibt es entweder eine Ja/Nein- oder eine mehrstufige ordinale Option.

Die Auswertung des Fragebogens ist standardisiert. Die verschiedenen Antworten werden umkodiert und auf eine Skala von 0 bis 100 übertragen. Null ist der niedrigste erreichbare Wert für die Lebensqualität, 100 der höchste erreichbare Wert. Nach Umkodierung und Übertragung auf die Skala von 0 bis 100 wird nun nach einem Manual „SF-36“, die entsprechende Summenskala der jeweiligen Unterkategorien erfasst. Der Umrechnungs-Algorithmus erfolgt dabei in drei Schritten (s. Abb. 12).

Zu den Fragen zur physischen Funktionsfähigkeit gehören Fragen zur Tätigkeit (anstrengend oder mittelschwer), zum Heben von Einkaufstaschen, zum Gehen über mehrere Stockwerke, bzw. ein Stockwerk, zum Beugen, Knien und Bücken, zur Gehstrecke, zum Laufen über mehrere Kreuzungen, bzw. eine Kreuzung, zum Baden und zum Anziehen.

Zu den Fragen zur körperlichen Rollenfunktion gehören Fragen zu verkürzter aktiver Zeit, hat der Proband weniger als üblich geschafft, oder kann er nur bestimmte Dinge erledigen und wie reagiert er auf auftretende Schwierigkeiten.

Zu den Fragen zu körperlichen Schmerzen gehören Fragen zur Schmerzstärke und zur Behinderung durch Schmerzen.

Zu den Fragen zur generellen Gesundheit gehören Fragen zur Beschreibung der Gesundheit. Fühlt er sich eher krank, genauso gesund wie andere, befürchtet er kränker zu werden oder findet er seinen Zustand gut?

Zu den Fragen der Vitalität gehören Fragen wie: fühlt sich der Proband voller Schwung, hat er vollen Erfolg, ist er erschöpft oder müde?

Zu den Fragen der sozialen Funktionstüchtigkeit gehören Fragen zu Beeinträchtigung in der Familie und bei Interaktion mit anderen Menschen.

Zu den Fragen der emotionalen Rollenfunktion gehören Fragen zu verkürzter Arbeitszeit, hat der Proband weniger geschafft als gewollt, bzw. war er weniger sorgfältig?

Zu den Fragen zur mentalen Gesundheit gehören Fragen zu Nervosität, Niedergeschlagenheit, Ruhe und Gelassenheit, Entmutigung und Traurigkeit und zum Glücklichsein.

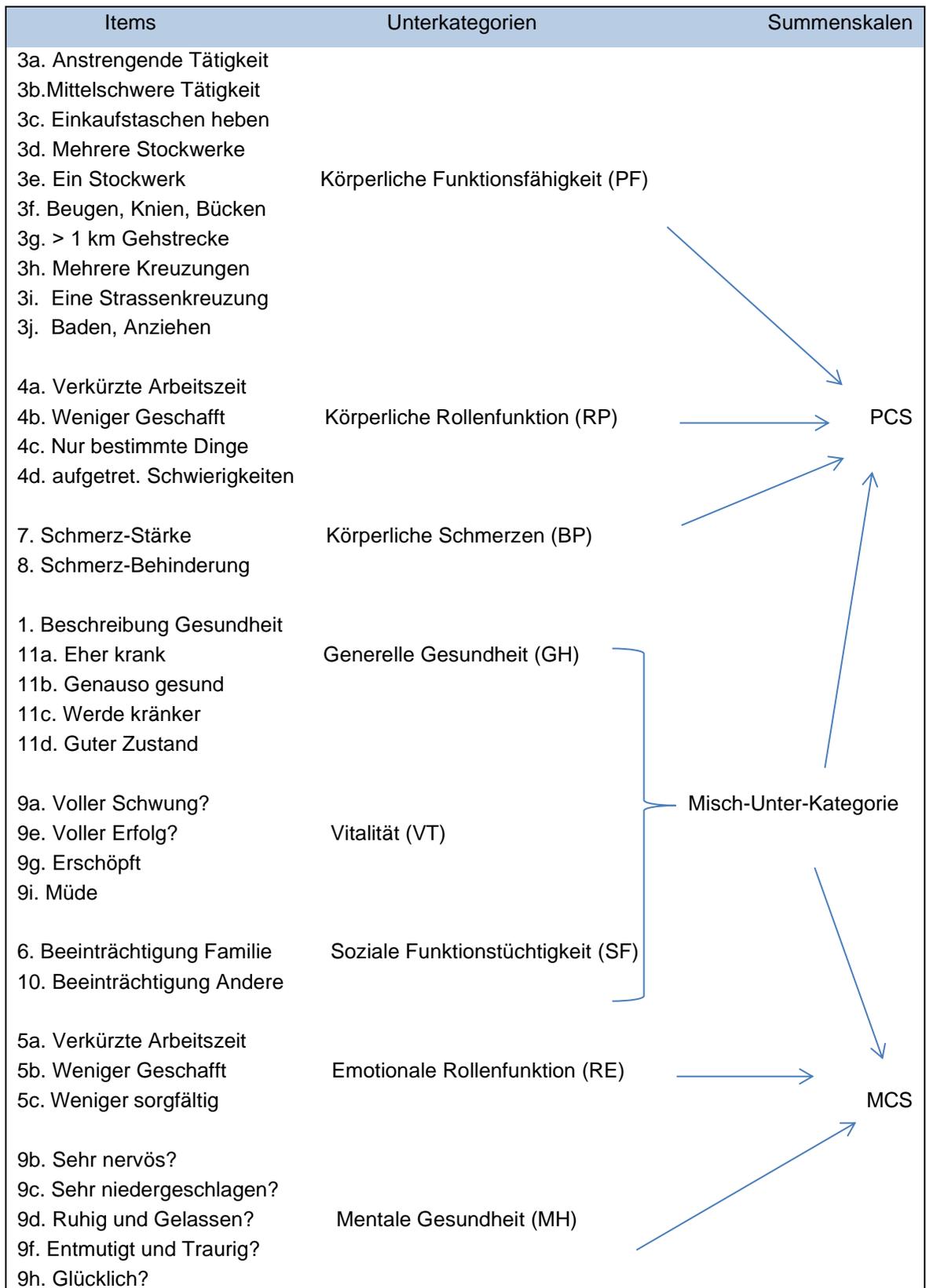


Abbildung 12: Übersicht über die einzelnen Items des SF-36 Gesundheitsfragebogens mit Zuordnung zu den einzelnen Unterkategorien sowie deren Codierung mit den Summenskalen (Ware et al., 1994; 1998; 2000)

2.3.5 Statistik

Die statistische Beratung erfolgte im Institut für Medizinische *Biometrie*, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes (Direktor Univ. - Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil). Die Auswertung und die statistischen Berechnungen der von mir erhobenen Daten wurden mit dem SPSS Programm, Version 25 durchgeführt. Die Chi-Quadrat-Test-Analyse wurde für die Überprüfung eines Zusammenhangs von Arbeitsfähigkeit (kategorial) und der Verlaufsform (kategorial) eingesetzt, da die beide nominal skalierte Variablen sind. Das erlaubt uns die Häufigkeit der Arbeitsunfähigkeit in Abhängigkeit von der MS-Verlaufsform zu beurteilen. Wenn eine von den Variablen als kategoriale Variable vorlag, wie z.B. Gedächtnisleistung und Arbeitsfähigkeit, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman berechnet, da die Variablen unabhängig sind. Eine Analyse nach Pearson wurde durchgeführt im Fall von zwei (oder mehr) metrisch vorliegenden Variablen, um zu beurteilen, ob beide Variablen gleichzeitig ansteigen oder abfallen, ist der Koeffizient positiv, und die Linie, die die Korrelation darstellt, hat eine Aufwärtsneigung.

$p \leq 0.05$ wurde als statistisch signifikanter Unterschied gewertet., d.h. das Alpha-Signifikanzniveau beträgt damit fünf Prozent.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Es wurden 148 Patient*innen gescreent hinsichtlich Ihrer Teilnahme an der Kohortenanalyse (s. Abb. 13). Davon konnten 21 Patient*innen wegen nicht Teilnahme an der MAT Analyse nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die verbleibenden 127 Probanden wurden der Analyse zugeführt. Von diesen 127 analysierten Probanden waren $n = 80$ (63%) weiblich und $n = 47$ (37%) männlich. Weitere soziodemographische Daten können der Tabelle 9 entnommen werden. Der Großteil der Studienteilnehmer lebte in einer Partnerschaft und hatte einen Realschulabschluß als Ausbildungsgrundlage.

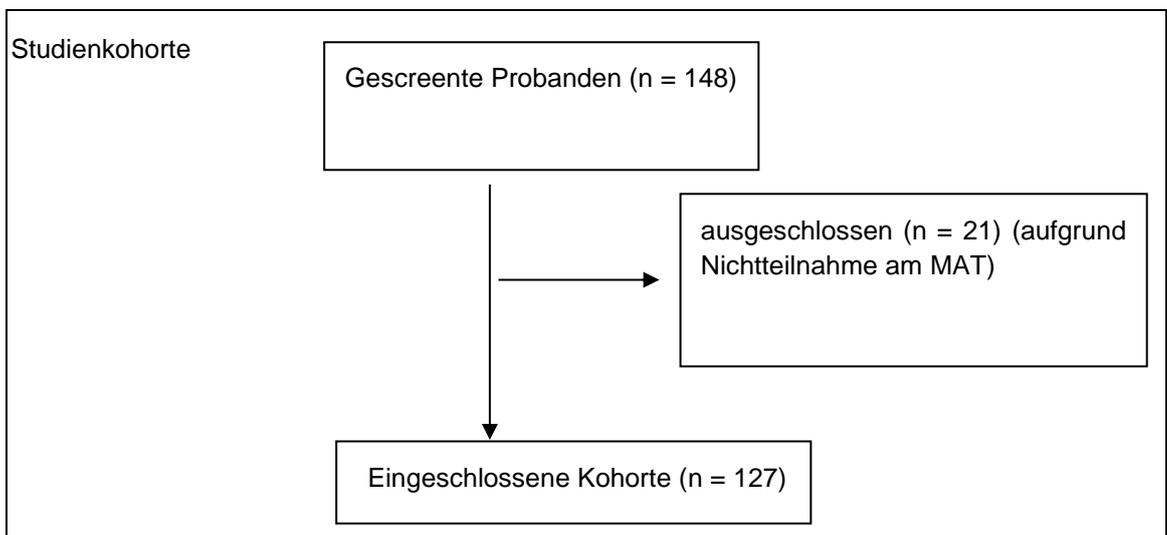


Abbildung 13: Übersicht Studienkohorte

Tabelle 9: Geschlecht und soziodemographische Daten

Statistik		Gesamt N	Gesamt %
Geschlecht	Weiblich	80	63
	Männlich	47	37
Soziale Situation	Alleinstehend	30	24
	Partnerschaft	85	67
	Fehlend	12	9
Bildungsstand	Hauptschule	14	11
	Realschule	70	55
	Abitur	31	24
	Fehlend	12	9

3.2 Arbeitsfähigkeit (WAI Testung) in der Studienkohorte

Von den 127 Studienteilnehmern waren 42 (33%) berentet. Von den verbleibenden 85 Teilnehmern (66%) beurteilten 33 (26%) ihre Arbeitsfähigkeit als kritisch, 29 (23%) als mässig gut, 16 (13%) als gut und lediglich 7 (6%) als sehr gut (s. Abb. 14).

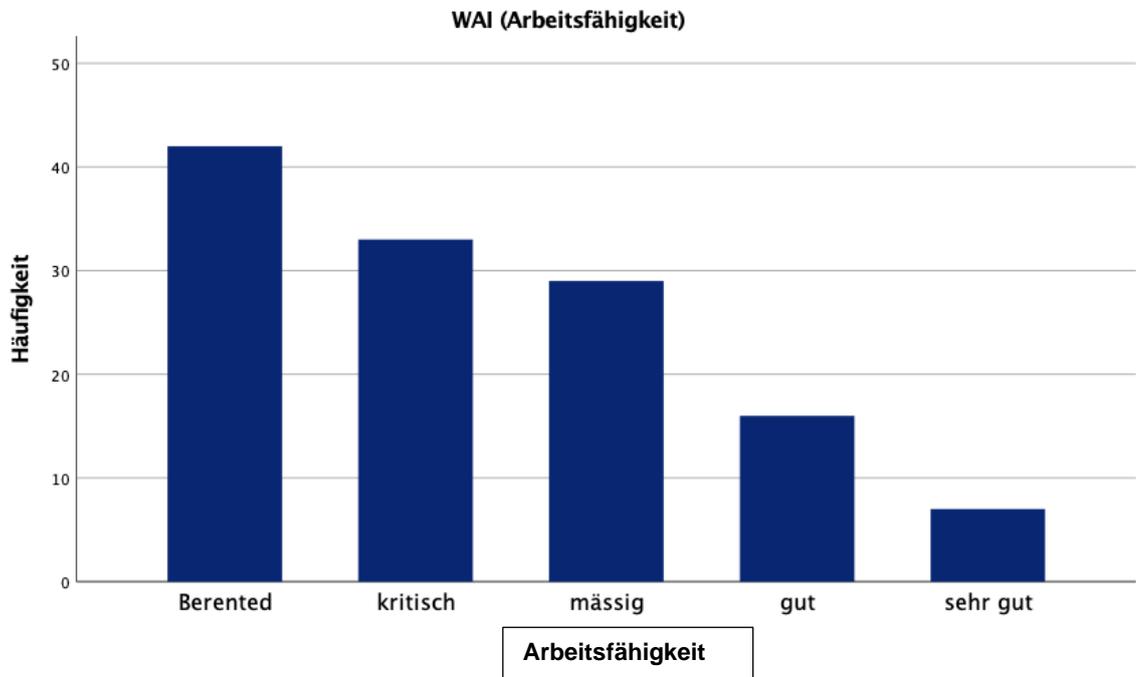


Abbildung 14: Verteilung des WAI bezüglich des Schweregrads der Arbeitsunfähigkeit

3.3 Kognitive Funktion in der Studienkohorte

Die kognitive Funktion wurde von 127 Studienteilnehmern beurteilt (s. Tab. 10). Der MAT Test zeigte bei 35 (28 %) den Teilnehmern leichtgradige, bei 28 (22 %) mittelschwere und bei 64 (50 %) den Teilnehmern schwere kognitive Funktionsstörungen.

Tabelle 10: Schweregrad der Kognition

		MAT	
		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Leichtgrad	35	27,6
	Mitteschwer	28	22,0
	Schwer	64	50,4
	Gesamt	127	100,0

3.4 Lebensqualität (SF-36) in der Studienkohorte

Die Lebensqualität konnte bei 123 Studienteilnehmern beurteilt werden. Von 4 Teilnehmern lagen keine auswertbaren Daten vor. Die deskriptiven Werte der Subskalen der SF-36 sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Deskriptive Werte SF-36 Subskalen

Deskriptive Statistik

		SF-36 physisch	SF-36 mental
N	Gültig	124	123
	Fehlend	4	4
Mittelwert		54.31	56.07
Median		50.50	56.00
Standardabweichung		24.59	23.19
Spannweite		90	81
Minimum		8	14
Maximum		98	95

3.5 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse des Einflusses von Gedächtnisleistung, MS Verlaufsform, Behinderungs- und Bildungsgrad auf die Arbeits- und Lebensqualität dargestellt.

3.5.1 Einfluss der Gedächtnisleistung auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

Zur Beantwortung der Frage, ob es eine Korrelation zwischen der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung einerseits und der Arbeitsfähigkeit oder Lebensqualität andererseits gibt, wurde die Gedächtnisleistung mit dem MAT Test erhoben und der Zusammenhang nach Spearman berechnet.

Die Studienteilnehmer erzielten im MAT-Test ein mittleres Ergebnis von 49.3 ($SD = 31.3$), was einer normalen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktion entspricht. Es ist auffällig, dass die Ergebnisse einen großen interindividuellen Unterschied zeigten. Es gab Teilnehmer, die ein auffällig reduzierter Gedächtnisleistung hatten mit Ergebnissen im MAT von 2 und die Teilnehmer, die volle Punktzeit von 100 erreichten. Es entspricht

einer großen interindividuellen Varianz. Die Ergebnisse zeigten, dass es keinen Zusammenhang zwischen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung und Arbeitsfähigkeit gibt (s. Abb. 15).

Korreliert man die Gedächtnisleistung bzw. Aufmerksamkeitsleistung nun mit der Arbeitsfähigkeit, so zeigte sich, dass es keinen Zusammenhang zwischen der kognitiven Funktion und der Arbeitsfähigkeit gibt ($p = 0.7$).

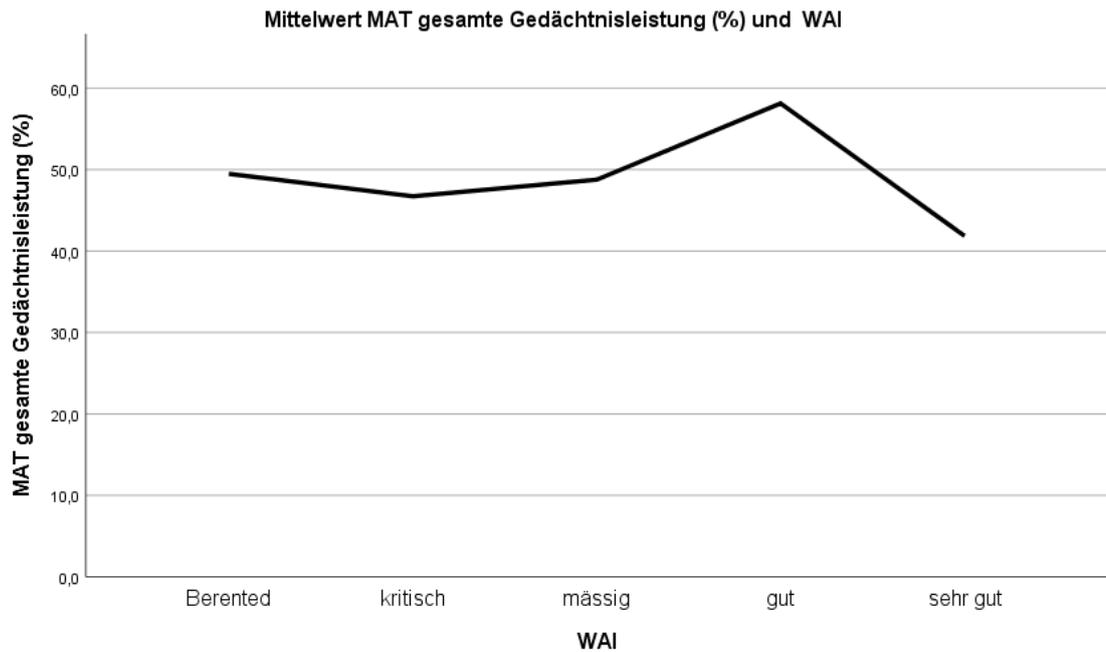


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der MAT-Werte von WAI Werten

Allerdings konnte zwischen dem Schweregrad der Gedächtnisleistung im MAT und der Lebensqualität ein signifikant positiver Zusammenhang erhoben werden (s. Tab. 12).

Patienten mit einer höheren Gedächtnisleistung erzielten sowohl im physischen Summenscore ($p=0.02$), der das körperliche Wohlbefinden erhebt als auch im psychischen Summenscore ($p=0.002$), der das geistige Wohlbefinden erfasst einen statistisch signifikanten Unterschied. Die Lebensqualität nimmt mit zunehmender Gedächtnisleistung zu (s. Abb. 16).

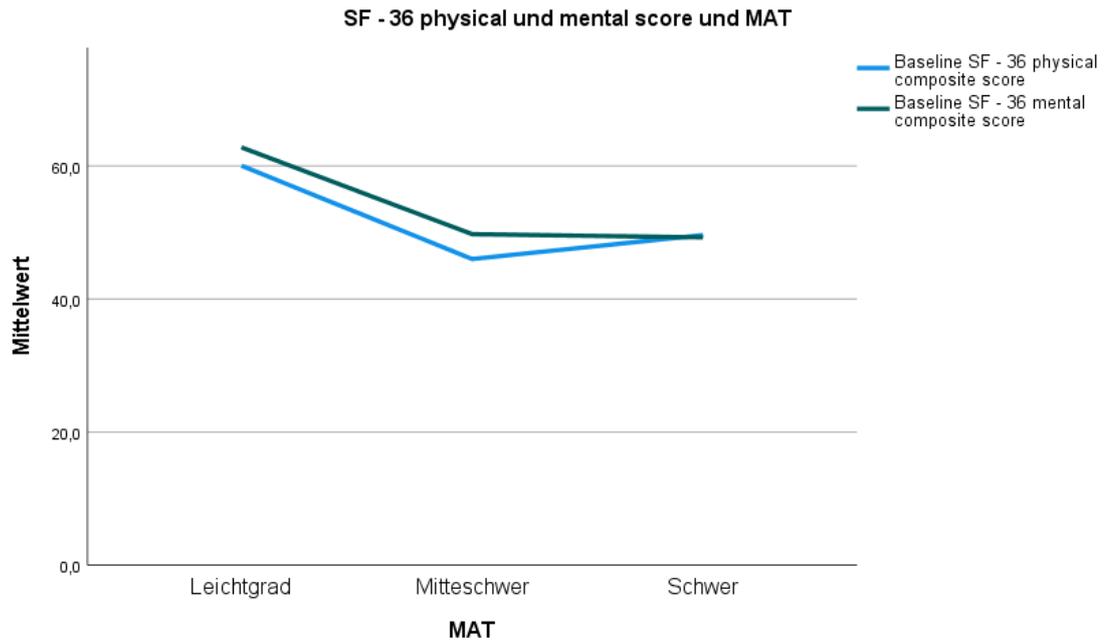


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der MAT-Werte von SF-36 Werten

Die Ergebnisse zeigten, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem EDSS Wert und dem Schweregrad der Gedächtnisleistung im MAT gibt. Die Rangkorrelationsberechnung nach Spearman betrug $p < 0,005$.

Tabelle 12: Korrelation zwischen den SF - 36 Werten und den MAT-Werten

Baseline SF - 36 physical composite score	Korrelationen	.208*
	Signifikanz	,020
Baseline SF - 36 mental composite score	Korrelation	.275**
	Signifikanz	,002

Korrelation nach Spearman

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (2-seitig).

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (2-seitig).

3.5.2 Einfluss der MS-Verlaufsform auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

Die MS zeigt sich in verschiedenen klinischen Verlaufsformen. Der schubförmige Verlauf zeigt in der Regel Phasen, in denen die meisten Patienten keinerlei relevante Behinderung verspüren. Im Gegensatz hierzu, zeigt sich bei Patienten mit einer chronischen Verlaufsform eine konstante, wenn auch schleichende Verschlechterung. Im Folgenden wurde analysiert, ob die MS Verlaufsform korreliert mit der Arbeitsfähigkeit gemessen mit dem WAI.

In Bezug auf die Verlaufsform hatten die Mehrheit der befragten Patienten mit 70,9 % eine RRMS, 3,9 % eine PPMS, 11,8 % eine SPMS und 0,8 % ein CIS. 16 (12,6%) der Studienteilnehmer machten keine Angaben zu ihrer Verlaufsform.

Überraschend, zeigte sich in der Korrelationsanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen der MS-Verlaufsform und subjektiv eingeschätzter Arbeitsfähigkeit ($p = 0.17$). Bei Patienten mit schubförmigem Verlauf (RRMS) fanden sich nicht nur gute und sehr gute Ergebnisse in der Arbeitsfähigkeit, sondern auch kritische Werte. Interessanterweise haben auch Patienten mit einer CIS kritische Werte gezeigt, obwohl bei der CIS nach Definition der Erkrankung, keine bleibenden neurologischen Symptome vorliegen. Die Verteilung der Arbeitsfähigkeit in Abhängigkeit von der MS-Verlaufsform ist der Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Verteilung der MS-Verlaufsform mit Arbeitsfähigkeit (n = 111)

Anzahl der Probanden (n)		Baseline MS Verlaufsform			
		RRMS	PPMS	SPMS	CIS
WAI	Berentet	27	1	8	0
	Kritisch	20	1	6	1
	Mässig	23	3	1	0
	Gut	14	0	0	0
	sehr gut	6	0	0	0
Gesamt		90	5	15	1

Zwischen der Verlaufsform der MS und der Lebensqualität bestand ein signifikant negativer Zusammenhang. Dies zeigte sich sowohl in Bezug auf die physische Lebensqualität ($p < 0.001$) als auch hinsichtlich der mentalen Lebensqualität ($p = 0.005$, Tab. 14). Interessanterweise hatten Probanden mit einer rein schubförmigen MS Verlaufsform die besten Ergebnisse in der Testung der Lebensqualität, während Patienten mit einem CIS, die keinerlei Symptome zurückbehalten, die schlechtesten Ergebnisse erzielten (s. Abb. 17).

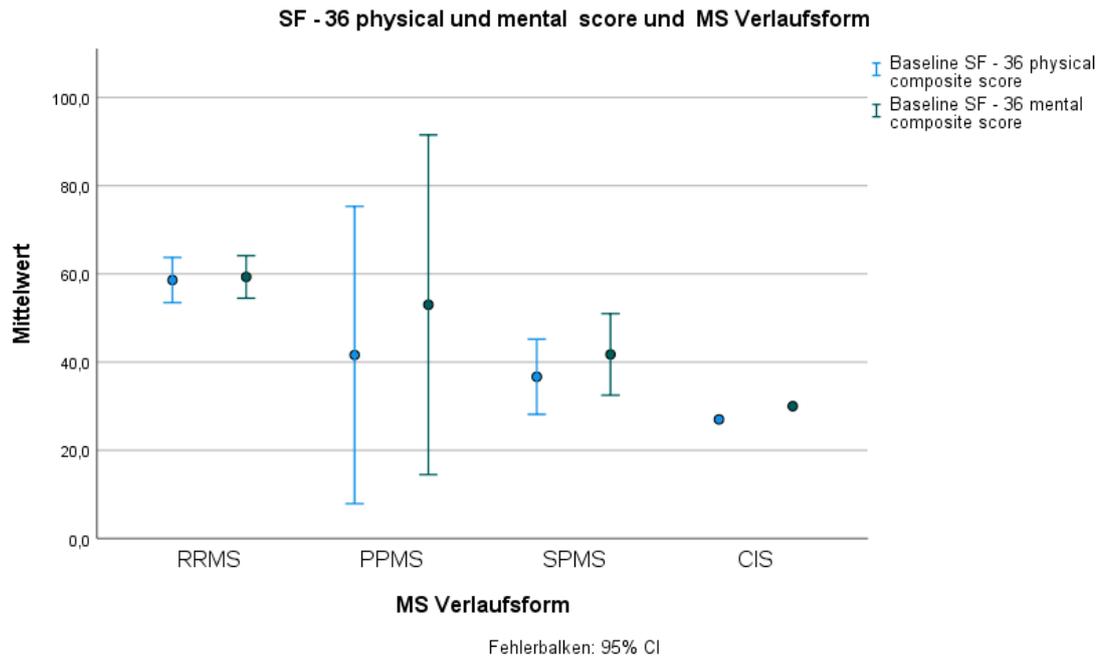


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der MS-Verlaufsform -Werte von SF-36 -Werten

Tabelle 14: Korrelation zwischen den SF - 36 Werten und dem MS-Verlaufsform

Baseline SF - 36 physical composite score	Korrelationen	-.346**
	Signifikanz	.000
Baseline SF - 36 mental composite score	Korrelation	-.265**
	Signifikanz	.005

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (2-seitig)

3.5.3 Einfluss des Behinderungsgrad auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

Der Behinderungsgrad wurde in der Studienkohorte mittels EDSS erhoben. Die EDSS-Werte konnten sich auf einer Skala von 0 bis 10 bewegen, wobei ein geringerer Wert ein geringeres Beeinträchtigungsniveau beschrieb. Die Werte der vorliegenden Stichprobe umfassten eine Spannweite von 0 bis 8, wobei der Median bei 2 Punkten lag (s Abb. 18). Ab einem EDSS Wert von 6 werden zum Gehen Gehhilfen benötigt. Die vorliegende Kohorte hatte größtenteils einen EDSS bis 4, was einer leichten bis mäßigen Behinderung entspricht.

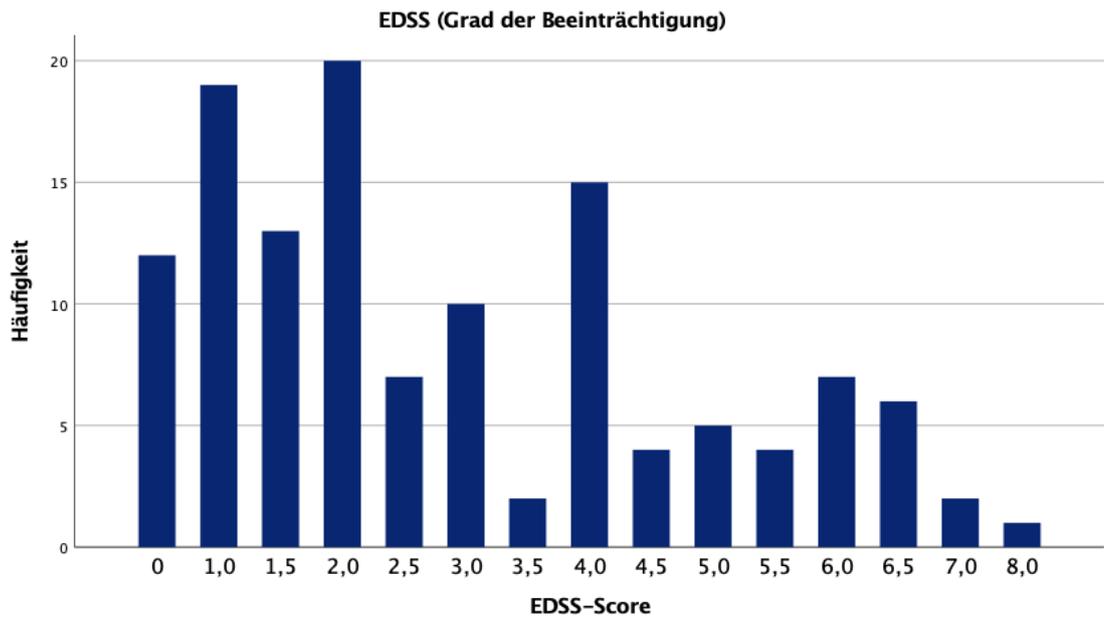


Abbildung 18: Verteilung der Beeinträchtigungsschwere

In Korrelation mit der Arbeitsfähigkeit zeigte sich, dass mit einer Steigerung des EDSS Wertes die Arbeitsfähigkeit abnimmt ($p < 0,01$, Tabelle 15).

Tabelle 15: Zusammenhänge zwischen der Arbeitsfähigkeit und dem Beeinträchtigungsgrad

Korrelationen

		WAI	EDSS
Spearman-Rho	WAI	Korrelationskoeffizient	-.438**
	EDSS	Korrelationskoeffizient	-.438**

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Auch in der Korrelationsberechnung zwischen EDSS und der Lebensqualität zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang (s.Tab. 16).

Die Korrelation zwischen physischer Lebensqualität und der Behinderung durch die MS gemessen im EDSS zeigte sich hochsignifikant und ebenso der Zusammenhang zwischen der mentalen Lebensqualität und dem EDSS ($p < .0001$).

Die Lebensqualität nimmt mit zunehmender Beeinträchtigung durch die Erkrankung ab (s. Abb. 19).

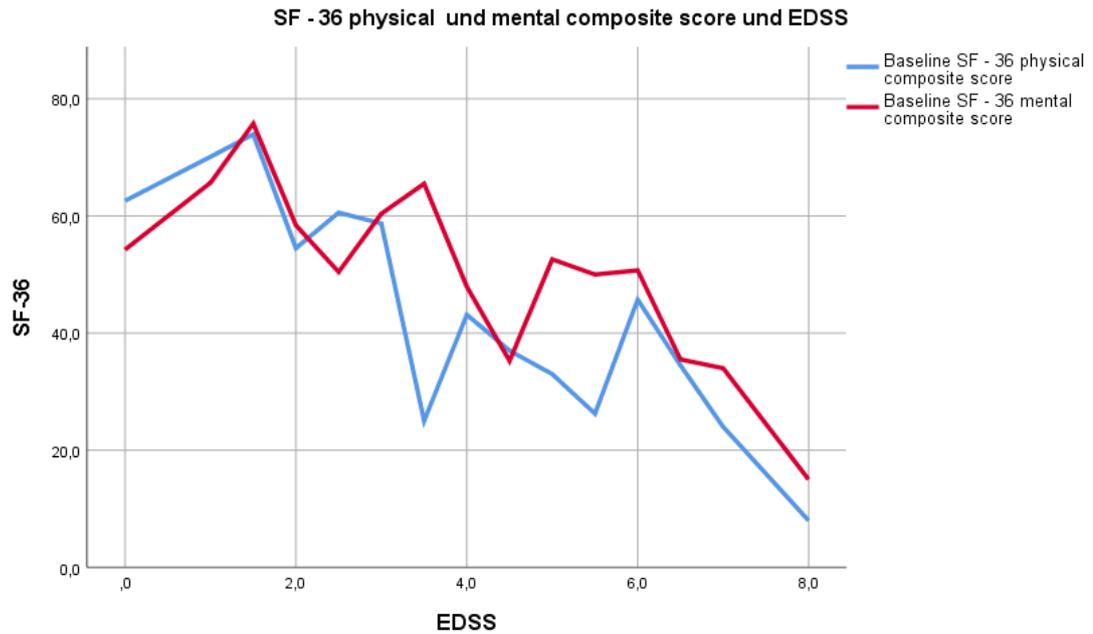


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der EDSS -Werte von SF-36-Werten

Tabelle 16: Korrelation zwischen den SF-36 Werten und EDSS

Baseline SF - 36 physical composite score	Korrelationen	-.507**
	Signifikanz	.000
Baseline SF - 36 mental composite score	Korrelation	-.312**
	Signifikanz	.000

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (2-seitig).

3.5.4 Einfluss des Bildungsstandes auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

Die soziodemographischen Daten der Studienpopulation zeigte, dass 70 Probanden (55%) als höchsten Schulabschluss einen Realschulabschluss (Mittlere Reife) abgelegt haben. Die weitere Verteilung der der schulischen Grundausbildung der Kohorte kann der Tabelle 17 entnommen werden.

Tabelle 17: Schulische Ausbildung in der Stichprobe

	Anzahl der Probanden, n	Prozentualer Anteil an Studienkohorte
Hauptschule	14	12
Realschule	70	61
Abitur	31	27
Gesamt	115	100

In der Korrelationsuntersuchung zwischen Bildungsstand und Arbeitsfähigkeit der Probanden, die mit dem Chi²-Test berechnet wurde, konnte kein signifikantes Ergebnis ($p = 0.7$) dargestellt werden. Die Teilnehmer unterschieden sich demnach nicht hinsichtlich ihrer Bildung in ihrer subjektiven Arbeitsfähigkeit.

Zwischen dem schulischen Bildungsstand und der Lebensqualität zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang (physischen SF-36 Werte $p = 0.647$; mentalen SF - 36 Werte $p > 0.9$, Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelation zwischen den SF - 36 Werten und dem Bildungsstand

		Bildung
Baseline SF - 36 physical composite score	Korrelationen	.017
	Signifikanz	.854
Baseline SF - 36 mental composite score	Korrelation	.017
	Signifikanz	.854

4 Diskussion

Die MS ist eine Krankheit, bei der sich die Lebensqualität mit dem Verlauf der Erkrankung verschlechtert.

Zur Verschlechterung der Lebensqualität gehört auch die Erwerbsfähigkeit. Der Grund der Verschlechterung der Lebensqualität bei MS Patienten ist nicht nur die Verminderung der körperlichen Aktivität und Zunahme der körperlichen Behinderung, sondern auch die Minderung der psychischen Leistungsfähigkeit, die sich infolge der Krankheit bildet. Aufgrund der mit der Krankheit in der Regel einhergehenden zunehmenden Hirnatrophie entwickeln die Patienten eine Gedächtnis- und Konzentrationsstörung und infolgedessen kommt es zur Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeiten (Zivadinov R et al.2001, Mowry EM et al.2009). Trotz der körperlichen Aktivität sind die MS Patienten aufgrund der Verminderung der mentalen Fähigkeit häufig nicht mehr erwerbsfähig. Leider gibt es heutzutage im Rahmen der neurologischen Untersuchung nur wenig Zeit und Möglichkeiten zur Beurteilung der Progression der mentalen Fähigkeit.

Ziel dieser Studie ist es, zu beurteilen wie stark die Gedächtnisstörung die Erwerbsfähigkeit und die Lebensqualität der MS Patienten beeinflusst.

Weiterhin hat auch die Verlaufsform der MS einen Einfluss auf die Entwicklung des psychischen, kognitiven und körperlichen Zustandes des Patienten. Auch dieser Zusammenhang wurde in der Studie untersucht.

4.1 Einfluss der Gedächtnisleistung auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

Um zu sehen, ob mit einer Verschlechterung der Merkfähigkeit und der Aufmerksamkeitsleistung eine Verschlechterung der Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit einhergeht, wurde die Erwerbsfähigkeit der Patienten mit dem WAI, die Lebensqualität mit dem Fragebogen SF-36 beurteilt. Interessanterweise zeigte sich in der statistischen Analyse kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Merkfähigkeit- und Aufmerksamkeitsleistung und der Erwerbsfähigkeit. Es könnte daran liegen, dass die Patienten die beginnenden kognitiven Störungen haben, in dieser Zeit ihre Arbeitsfähigkeit noch kompensieren können, da kognitive Einschränkung sich noch nicht so deutlich bemerkbar macht. Der Grund für solche Ergebnisse könnte auch sein, dass nicht alle Patienten sich mit geistiger Arbeit beschäftigen, sondern mehr mit körperlicher Arbeit. In diesem Fall ist eine kognitive Störung nicht deutlich erkennbar. In solchen Fällen beeinflusst eine Ver-

minderung der mentalen Fähigkeit den Patienten weniger als die körperliche Behinderung. Dies bestätigt auch die Verschlechterung der WAI Werte mit einer Progression des EDSS Werte.

Die Studie zeigte jedoch eine Verschlechterung der Lebensqualität durch eine Verschlechterung der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungsfähigkeit. Dies zeigte, dass die Patienten mit kognitiven Störungen im Alltag beeinträchtigt sind.

Unsere Ergebnisse sind vereinbar mit denen der unten beschriebenen Studie von Engel C et al. von 2005.

In dieser Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit von 22 MS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht. Die Studie zeigte, dass bei neudiagnostizierten MS Patienten findet man häufig bereits eine Manifestation einer Fatigue Symptomatik, einer Depressivität, bzw. kognitiven Defiziten. Diese haben bereits zu Beginn einer Erkrankung deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität (Engel C et al. 2005).

4.2 Einfluss der MS-Verlaufsform auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

In der Studie haben wir gesehen, dass die Patient*innen mit einer RRMS gute und sehr gute Arbeitsfähigkeiten hatten. Kritische Ergebnisse wurden bei allen anderen Verlaufsformen registriert. Es ist klar, dass die Patienten mit der SPMS und PPMS schon aufgrund von bleibenden neurologischen Ausfällen nicht vollständig arbeitsfähig sind. Der kritische Wert bei der CIS Form ist nicht durch die neurologischen Ausfälle erklärbar, weil bei der CIS keine bleibenden Symptome zu erwarten sind. Es kann daran liegen, dass die Patienten schon aufgrund der psychischen Belastung nicht arbeitsfähig sind. Die psychischen Veränderungen können bereits schon zu Beginn der Erkrankung vorliegen, noch bevor die Multiple Sklerose sicher diagnostiziert wird.

In einer Studie zeigte sich, dass Probanden bereits 5 Jahre vor der MS-Diagnose eine höhere Arbeitsunfähigkeit hatten als vergleichbare Kontrollgruppen. In der Phase vor Diagnosestellung nahm die Arbeitsunfähigkeit nach und nach zu. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigte sich ein starker Anstieg der Arbeitsunfähigkeit, wohingegen in den ersten fünf Jahren nach der Diagnose nur noch ein geringfügiger Anstieg zu erkennen war (Gyllensten H et al.2016).

In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen kognitiven Störungen und den MS Verlaufsformen.

In Langzeitstudien, die über einen Beobachtungszeitraum von drei bis zehn Jahren gingen, wurde gezeigt, dass alle Patienten, die zu Beginn der Erkrankung ohne neuropsychologische Störungen waren, sich auch in den Folgeuntersuchungen in ihren kognitiven Leistungen nicht von gesunden Probanden unterschieden. Bei Patienten mit nur leichten kognitiven Defiziten bei der Diagnosestellung der MS zeigte sich im Verlauf der Erkrankung ein Fortschreiten der kognitiven Störungen (Amato et al. 2001, Kujala et al. 1997). Bei Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf zeigte sich, dass in allen Bereichen das Ausmaß der kognitiven Defizite geringer war als bei Patienten mit anderen Verläufen der MS (Drühe-Wienholt et al. 2000; De Sonneville et al. 2002; Huijbregts et al. 2004).

4.3 Einfluss des Behinderungsgrades auf der Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

Der EDSS Wert steigt mit zunehmender Dauer der Erkrankung bei vielen Patienten an, auch wenn moderne Therapien genau dies zu verhindern suchen. Das bedeutet, dass auch die neurologischen Defizite progredient sind. In unserer Kohorte haben die Veränderungen der EDSS Werte mit dem WAI Test korreliert ($p < 0,001$).

Höheren EDSS Werte und damit stärkere Behinderung können schon im jungen Alter, in denen die Menschen noch im Berufsleben stehen, auftreten. Dies wird durch die Korrelation zwischen EDSS und Arbeitsfähigkeit erfasst.

Internationale Daten gibt es aus der Cost of Illness Studie (2017), die in 16 europäischen Ländern durchgeführt wurde. Es nahmen ca. 17000 Probanden teil. Von allen Teilnehmern im erwerbsfähigen Alter gaben 54 Prozent an, nicht berufstätig zu sein, wobei 43 Prozent ihre MS Erkrankung mit ihren Symptomen als Ursache dafür Angaben. Hauptursache wurde mit 60 Prozent die Fatigue genannt, dann mit ca 30 Prozent eine eingeschränkte Mobilität, kognitive Probleme mit 25 Prozent, Schmerzen mit 19 Prozent und depressive Verstimmungen mit 18 Prozent. Diese Ergebnisse stimmen mit unserer Studie überein.

Mit zunehmendem EDSS Wert und damit zunehmenden neurologischen Defiziten zeigten unsere Probanden eine reduzierte Lebensqualität im SF-36. Dieser Zusammenhang zwischen dem EDSS Wert und SF-36 war hoch signifikant ($p < 0,001$).

In einer anderen Studie wurde die Veränderung der Lebensqualität und die damit verbundenen Kosten mit dem EDSS Wert verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass mit

zunehmendem EDSS Wert auch die Kosten zunahmen und die Lebensqualität schlechter wurde. In dieser Studie wurde die Lebensqualität nach dem EQ-5D getestet (Kobelt et al. 2006), der eine etwas gröbere Erfassung der Lebensqualität ermöglicht.

4.4 Einfluss des Bildungsstandes auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass der Bildungsstand nicht mit der Arbeitsfähigkeit korreliert. Das zeigte, dass der Krankheitsverlauf unabhängig vom Bildungsstand des Patienten ist und deswegen sowohl ausgebildete als auch nicht ausgebildete gleichermaßen arbeitsfähig- oder arbeitsunfähig sind. In der EnvIMS Studie, die 2800 Fälle mit MS und 5012 bevölkerungsbezogene Kontrollen in Kanada, Italien, Norwegen, Serbien und Schweden untersuchte, zeigte sich, dass ein höheres Bildungsniveau mit einem verringerten MS-Risiko ($p = 0,001$) verbunden war. Es wurden dabei die mit dem höchsten und die mit dem niedrigsten Bildungsniveau verglichen.

In neuen Studien wurde diskutiert, ob das Rauchen und ein niedriger Vitamin D Status dabei eine Rolle spielen könnten. Beide Merkmale, sowohl das Rauchen, als auch ein zu niedriger Vitamin D Spiegel sind vermehrt verbunden mit einem niedrigeren Bildungsniveau (Bjørnevik K et al. 2015).

Es stellt sich die Frage, ob das wirklich der Grund für ein erhöhtes MS Risiko ist oder ob die Menschen mit einer Disposition zur MS eine schlechtere kognitive Ausgangslage durch eine bereits begonnene, nicht diagnostizierte Vorstufe der Erkrankung haben und hierdurch die Erlangung eines höheren Bildungsniveaus erschwert ist.

In unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Bildungsstand und den physischen als auch psychischen Gesundheitskomponenten der Lebensqualität.

Im Gegensatz hierzu konnte in einer anderen Studie zur Lebensqualität zeigte sich eine positive Korrelation mit dem Bildungsniveau und dem Beschäftigungsstatus. In dieser Studie wurde die Lebensqualität mit dem " MSQOL-54 " bewertet (Karatepe G et al. 2009).

5 Fazit

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss kognitiver Defizite auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität untersucht.

In unserer Studie konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Gedächtnisleistung und der Arbeitsfähigkeit nicht nachgewiesen werden. Es wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen der Gedächtnisleistung und der Lebensqualität nachgewiesen. Die Korrelation zwischen der MS-Verlaufsform und der Lebensqualität war auch negativ signifikant, jedoch gab es keinen Zusammenhang zwischen der MS-Verlaufsform und der Arbeitsfähigkeit. Mit der Progression des Behinderungsgrades zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur Arbeitsfähigkeit als auch zur Lebensqualität.

Es zeigte sich kein Einfluss des Bildungsstandes auf die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit.

Es zeigte sich in der Literatur und auch in unserer Studie, dass kognitive Defizite, bzw. nicht körperliche Symptome insgesamt einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Es zeigte sich auch, dass diese Symptome im Zusammenhang mit dem Erkrankungsstatus und beim Einsatz einer Therapie, bzw. deren Einfluß auf die nicht körperlichen Symptome für die Patienten nicht berücksichtigt werden.

Ebenso zeigte sich, dass beim Einsatz eines gezielten Coping-Trainings bei MS Patienten, also eine Therapie der kognitiven Defizite, eine Verbesserung der Defizite erreicht werden konnte. Ein positiver Einfluss sowohl auf Lebensqualität als auch auf depressive Verstimmungen und damit auch eine subjektive Entlastung der Patienten konnte erzielt werden (Kugler et al.1999, Engel et al. 2005).

Weitere Studien zur Untersuchung der Determinanten der Lebensqualität sind nötig. Es sollte auch weiter untersucht werden, wie sich eine gezielte Beeinflussung von kognitiven Beeinträchtigungen durch entsprechende therapeutische Maßnahmen auf die körperliche und auf die psychische Lebensqualität auswirkt.

Es müsste untersucht werden, ob mit einer früheren Berentung eine Verbesserung der mentalen und körperlichen Lebensqualität erreicht werden könnte, oder sogar eine Lebensverlängerung. Oder führt eine frühere Berentung evtl. zu einer Depressivität des Patienten?

Dabei sollte der Einfluss verschiedener Faktoren (wie Stress, körperliche und mentale Belastung, Fatigue) auf die Arbeitsfähigkeit untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. Abrahám H, Ács P, Albu M, Balás I, Benkő A, Birkás B, Bors L, Botz B, Csathó A, Cséplő P, Csernus V, Dorn K, Ezer E, Farkas J, Fekete S, Feldmann A, Füzési Z, Gaszner B, Gyimesi C, Hartung I, Hegedűs G, Helyes Z, Herold R, Hortobágyi T, Horváth J, Horváth Z, Hoyer M, Hudák I, Illés E, Jandó G, Bajnóczky I, Jegesy A, Kállai J, Karádi K, Kerekes Z, Koller A, Komoly S, Kovács B, Norbert Kovács, Kozma Z, Kövér F, Kricskovics A, Lenzsér G, Lucza T, Mezőségi E, Mike A, Montskó P (2016) „Neurologische Regulierung humaner Lebensprozesse – vom Neuron zum Verhalten. Interdisziplinärer Lernstoff zum Thema Aufbau, Funktion und Klinik des Nervensystems für Studierende der Medizin, Gesundheits- und Biowissenschaften in Ungarn“.
2. Adler G, Lembach Y, et al. (2013). Kognitive Beeinträchtigungen bei Multiple Sklerose. *Akt Neurol* 40: 147-165.
3. Adler G, Lembach Y (2015). Memory and selective attention in multiple sclerosis: cross-sectional computer-based assesment in a large outpatient sample. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 265, 439-443.
4. Alonso A, Hernon MA (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 71: 129-135
5. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E et al. (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis *Expert Rev Neurothr* 8: 1,585-1, 596
6. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi, S (2001) Cognitive Dysfunction in Early Onset Multiple Sclerosis. A Reappraisal After 10 Years. *Arch Neurology*, 58:1602– 1606
7. Ascherio A und Munger KL et al. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 61(6):504-13.
8. Ascherio A, Munger KL (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 61:288-99.
9. Ascherio A, Munger KL (2010). Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmune Pharmacol* 5: 271-277
10. Ascherio A, Munger KL, Simon KC (2010). Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 9: 599-12
11. Bagert B, Camplair P, Bourdette D et al. (2002). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Springer.CNS Drugs* 16(7): 445-455.
12. Barnes MP, Hughes RAC, Morris RW, et al. (1997). Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 349: 902-906

13. Barnes PJ, Karin M et al. (1997). Nuclear factor- κ B—a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* (336):1066-1071.
14. Baron JL, Madri JA, Ruddle NH, Hashim G, Janeway CA, Jr. (1993). Surface expression of alpha 4 integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma. *J. Exp Med* 177: 57-68
15. Barry S. Oken, Kristin Flegal, Daniel Zajdel, Shirley S. Kishiyama, Jesus Lovera, Bridget Bagert, Dennis N. Bourdette (2006). Cognition and fatigue in multiple sclerosis: Potential effects of medications with central nervous system activity. *Journal of Rehabilitation Research and Development*: 83-90.
16. Beatty WW, Goodkin DE, Monson Net al. (1989). Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 46(10):1,113-1,139.
17. Bender A, Remi J, Feddersen B, Fesl G eds (2015). *Kurzlehrbuch Neurologie*. 2nd ed. Elsevier GmbH, München.
18. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R et al. (2004). Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 14(3):36S-45S.
19. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B et al. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society* 12:549-558.
20. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O et al. (2007). Selective Decline in Information Processing in Subgroups of Multiple Sclerosis: An 8-Year Longitudinal Study. *Eur Neurol.* 57:193–202.
21. Bhupendra O. Khatri. Fingolimod in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *The Adv Neurol Disord.* 2016 Mar; 9(2): 130–147.
22. Bjørnevik K, Riise T, Cortese M, Holmøy T, Kampman M, Magalhaes S, Myhr K, Wolfson C, and Pugliatti M (2016). Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Multiple Sclerosis Journal*. Volume: 22 issue: 1, page(s): 104-111
23. Bortz J., Döring N. (2006) *Quantitative Methoden der Datenerhebung*. In: *Forschungsmethoden und Evaluation*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-33306-7_4
24. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DAS et al. (2000). Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey *Brain*: 1102–1111.

25. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DA, Bacler LJ, Boyko A, Pelletier J, et al., for the ADVANCE Study Investigators (2014). Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double blind study. *Lancet Neurology* 13(7): 657-665
26. Caramia F, Tinelli E, Francia A, Pozzilli C et al. (2010). Retracted Article: Cognitive deficits in multiple sclerosis: a review of functional MRI studies. *Neurol Sci* 31 (suppl 2): S239- S243.
27. Chiaravalloti ND, DeLuca J et al. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis *The Lancet Neurology* 7: 1,139-1,151.
28. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
29. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al.; CARE-MS I investigators (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380: 1,819-1,828
30. Colombo E, Farina C. Lessons from S1P receptor targeting in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2021 Aug 25;107971. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107971. Epub ahead of print. PMID: 34450231.
31. Compston et al., *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th edition. Oxford, UK: Churchill Livingstone, Elsevier; 2006
32. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, Calegario D, Corona T, Flores J, Gracia F, Macias-Islas M, Correale J (2013). The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler* 19: 844-854.
33. De Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Ader HJ, Polmann CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 2002; 40: 1751–65.
34. Deutsche Gesellschaft für Neurologie/ Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (DGN/KKNMS): Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (August 2014), Stufentherapieschema aktualisiert und ergänzt Juli 2018)
35. Drühe-Wienholt C, König N. (2000) Kategorisierungsfähigkeit bei Multipler Sklerose. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 11,4: 279–281
36. Engel C, Greim B, Zettl UK. Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis patients. *Nervenarzt.* 2005 Aug;76(8):943-4, 946-8, 951-3. doi: 10.1007/s00115-005-1901-1.

37. Felgenhauer K.; Beuche, W.: Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen, Thieme Verlag Stuttgart, 1999
38. Filippi M et al.: MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016.
39. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-817
40. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P (2008). Multiple-Sklerose-Register in Deutschland: Ausweitung des Projekts 2005/2006. *Dt Arztebl* 105:113-119
41. Geurts JJG, Barkhof F et al. (2008). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7: 841-851.
42. Giovannoni G, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:416–426
43. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. (2012). Placebo-controlled phase III study of oral BG-12 for relapsing MS. *N Eng J Med* 367(12):1,098
44. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Razzolini L, Amato MP et al. (2010). Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological Sci* 31(suppl2): S227-S230.
45. Gyllensten H, Wiberg M, Alexanderson K et al. How does work disability of patients with MS develop before and after diagnosis? 2016 Nov 17;6(11): e012731. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012731.
46. Hasselhorn H. M, Freude G (2007). Work Ability Index-ein Leitfaden
47. Haupts M, Elias G, Hardt C, Langenbahn H, Obert H et al. (2003). Lebensqualität bei Patienten mit schubförmiger MS in Deutschland. *Der Nervenarzt* 2: 144–150.
48. Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–234.
49. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredson L (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 73: 696-701
50. Henze T, Flachenecker P, Zettl U.K. Bedeutung und Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose Ergebnisse der MOVE-1-Studie. *Nervenarzt* 2013 · 84:214–222

51. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.09. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86>
52. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH (2004) Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 63:335–339
53. Janardhan, R. Bakshi. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J. Neurol. Sci.*, 205 (2002), pp. 51-58.
54. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. (2000). Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 6: 255-266
55. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
56. Karatepe G, Kaya T, GünaydinR, Demirhan A, Gedizlioglu M. Fatigue and related factors in patients with multiple sclerosis. <https://app.trdizin.gov.tr/publication/paper/detail/TVRJeE5qVXpNdz09>
57. Kern S, Kühn M, Ziemssen T et al. (2013). Chronically ill and unemployed? A review on vocational status in multiple sclerosis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 81: 95-103
58. Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al.: Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ* 2006; 7 (Suppl.2): S34-44
59. Köhler W et al. (2013). Autoantikörperassoziierte Erkrankungen des zentralen Nervensystems-Neue Indikationen der Immunadsorption. *Dialyse aktuell* 17(10):544-548
60. Kugler, J., Kruse, B. & Pöhlau, D. (1999). Psychoneuroimmunologische Effekte eines Copingtrainings bei Patienten mit Multipler Sklerose. *Psychomed*, 11 (4): 207-211.
61. Kujala P, Portin P, Ruutiainen J (1997) The progress of cognitive decline in Multiple Sclerosis. A controlled 3-years follow up. *Brain* 120, 289–297.
62. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452
63. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, et al/Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 688-696

64. Li DKB, Held U, Petkau J et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: A plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 2006; 66:1384-1389
65. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kristoferitsch W, Zeitlhofer J et al. (2004). Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *J. Acta Neurolog (1)*: 6-13.
66. Lublin Fred MD (2005). History of modern multiple sclerosis therapy. *Journal of Neurology* 252, [Suppl 3]: III/3–III/9
67. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, Kilpatrick TJ, Dwyer T, Coulthard A, Chapman C, van der Mei I, Williams D, McMichael AJ (2011). Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 76: 540-548.
68. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 47(6):707-17.
69. Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R et al. (1992). Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol Scnd* 86: 124-128.
70. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. (1997). Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 24 month clinical and MRI outcome. *J. Neurol* 244: 153-159
71. Miller AE, Macdonell R, Comi G, et al. (2014). Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the Tower study. *J Neurol* 261: 1,781
72. Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, et al. (1992). High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis. MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 450-453
73. Mowry EM et al., *Neurology* 2009; 72 (2): 1760-1765
74. Mumenthaler M & Mattle H (2013). *Neurologie*. 13th ed. Thieme Verlag KG, Stuttgart
75. Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Rodriguez M et al. (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343: 938-952

76. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Brescia Morra V, Lo Fermo S, Picconi O, Luccichenti G. 2009. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler*, 15 (7):779-788.
77. Penny S, Khaleeli Z, Cipelotti L, Thompson A, Ron M et al. (2010). Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 74(7):545-552.
78. Polman CH, O`Conner PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al., for the AFFIRM Investigators (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354: 899-910.
79. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos Det al. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences* 267(1-2):100-106.
80. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F et al. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 41(5):685-91.
81. Schmidt R.M, Hoffmann F, Faiss J.H. Köhler W (Hrsg.) eds (2015). *Multiple Sklerose*. 6.th ed. Urban & Fischer Verlag. Elsevier GmbH, München.
82. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD et al. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 39(2): 211-24.
83. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, et al. (1998). Double-blind, randomised, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 51: 529-534
84. Sellebjerg F, Jensen J, Ryder LP et al. (1998). Costimulatory CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) on cerebrospinal fluid cells in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2:179-187.
85. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. (2007). Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 204: 2,899-2,812
86. Sitzer M & Steinmetz H (Hrsg.) eds. (2011). *Lehrbuch Neurologie*. 1st ed. Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, München.
87. Thompson, A, Banwell, B, Barkoff, F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–173

88. Van Well GT, Paes BF, Terwee CB et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics*. 2009;123(1):e1-8.
89. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to Score Version Two of the SF-36 Health Survey. Lincoln 2000; RI: QualityMetric, Incorporated
90. Ware JE, Kosinski M, Gandek BG, Aaronson N, Alonso J, Apolone G, Bech P, Brazier, J., Bullinger M, Kaasa S, Leplage,A., Prieto, L., Sullivan M. The Factor Structure of the 87 SF-36® Health Survey in 10 Countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1159-1165
91. Ware JE, Kosinski M, Keller S. SF-36® Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston 1994; MA: The Health Institute
92. Ware JE, Snow KK, Kosinski M. The SF-36 Health Survey: Manual and interpretation guide. Boston 1993: Nisural Press 46-5
93. Weinschenker B Get al. (1996). Epidemiology of multiple sclerosis. *NeuroClin* 14: 291-308.
94. Wiendl und Kieseier, Multiple Sklerose Klinik, Diagnostik und Therapie, Verlag Kohlhammer, 1. Auflage 2010; Compston et al., *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th edition. Oxford, UK: Churchill Livingstone, Elsevier; 2006
95. Winkelmann A, Löbermann M, Reisinger EC, Zett UK (2011). Multiple Sklerose und Infektionskrankheiten. *Akt Neurol* 38(07): 339-350.
96. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N (1992). Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 356: 63-66
97. Zivadinov R et al., *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (6): 773-780

Danksagung

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Fassbender für seine Bereitschaft und Unterstützung.

Vielen Dank gilt an Frau Prof. Dr. Silke Walter für die Überlassung des Themas, sowie für die kontinuierliche und engagierte Anleitung und Motivation.

Darüber hinaus danke ich Frau Petra Vollmer (MS- Schwester) für die gute Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Testverfahren.

Weiterhin möchte ich den MS Patienten der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik des Saarlandes danken, welche sich für die Datenerhebung und Teilnahme an dieser Studie bereit erklärten.

Ich bedanke mich bei Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil für die kompetente und geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten sowie Frau Lara Maria Seger für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie für ihre mentale und emotionale Anteilnahme bedanken.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Eidesstaatliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Sanura Guliyeva

Homburg, den 25.03.2022

Tag der Promotion: 20.10.2022

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Berichterstatter:

Prof. K. Faßbender

Prof. St. Wagenpfeil