

Diplomarbeit

Der Langzeitverlauf der Multiplen Sklerose über einen Beobachtungszeitraum von 21 Jahren

Eingereicht von
Christopher Kirchweger
Geb.Dat.: 19.03.1989

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**
an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Neurologie

Abteilung für Allgemeine Neurologie

Unter der Anleitung der Betreuer
Assoz.-Prof. Dr. Christian Enzinger
Dr. Alexander Pichler

Graz, 10.03.2014

Eidesstattliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 10.03.2014

Anmerkung: Im Hinblick auf eine bessere Lesbarkeit wurde auf die durchgehende Anführung der weiblichen Formen und Endungen verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, meine Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Neurologie zu verfassen. Ein großer Dank gilt natürlich meinen beiden Betreuern, Herrn Assoz.-Prof. Dr. med. Christian Enzinger sowie Herrn Dr. med. Alexander Pichler. Bei Herrn Dr. med. Alexander Pichler möchte ich mich besonders für die tolle Unterstützung, das Engagement und die Hilfestellung bei aufkommenden Fragen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt natürlich auch meiner Familie, die mich während des gesamten Medizinstudiums unterstützt hat und ohne die mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

Hintergrund: Bisher liegen in Österreich keine aussagekräftigen Daten zum regionalen Verlauf der Multiplen Sklerose vor. Internationale Arbeiten zeigen jedoch, dass deutliche regionale Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs auftreten können.

Zielstellung: Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf der Multiplen Sklerose sowie die Erkrankungsschwere und Formen der Therapie in der Steiermark, unter besonderer Berücksichtigung des Grazer Raumes, retrospektiv über einen Zeitraum von ca. 20 Jahren zu untersuchen.

Methoden: Das Einschlusskriterium für unsere Untersuchung war eine Erst- oder bestehende Diagnose einer Multiplen Sklerose im Zeitraum von 1987 bis 1990. Die Patientenkohorte umfasste dabei anfänglich 203 dokumentierte Patienten, wobei 48 Patienten mit ausreichenden Langzeitdaten in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Diese bildeten die Grundlage zur Auswertung des durchschnittlichen Erkrankungsbeginns, der Verlaufsform und deren Verteilung, der primären Symptomatik, dem Zeitintervall zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung, der Therapie innerhalb dieser 21 Jahre sowie der Erkrankungsschwere gemessen anhand der EDSS (Expanded Disability Status Scale). Alle Daten wurden geschlechtsspezifisch als auch für die Gesamtkohorte berechnet. Für die Darstellung des EDSS-Verlaufs wurden 26 Patienten mit einem vollständigen Verlauf herangezogen.

Resultate: Frauen erkrankten 2,4-mal häufiger an Multipler Sklerose als Männer. Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei 30,1 Jahren. Zu Erkrankungsbeginn litten 44 (91,7%) Patienten an einer schubförmigen Verlaufsform (RRMS) während bei 4 (8,3%) eine primär progrediente Verlaufsform (PPMS) bestand. Nach durchschnittlich 11,3 Jahren trat bei 58,3% der Patienten eine sekundäre Progredienz (SPMS) auf. Die Primärsymptomatik betraf mit 40,5% visuelle, mit 33,3% sensorische, mit 14,3% pyramidale und mit 11,9% cerebelläre Funktionen. Der mittlere EDSS-Wert (n=26) stieg von 2,0 (0,0-5,5) am Anfang auf 4,1 (0,0-8,5) nach durchschnittlich 21 Jahren. 45,8 Prozent der Patienten hatten zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle eine immunmodulierende Therapie.

Interpretation: Die EDSS-Werte zum letzten Follow-up sprechen für einen relativ „benignen“ Erkrankungsverlauf der untersuchten Kohorte. Während 34,6% (n=9) der Patienten nach 21 Jahren einen EDSS von ≤ 3 aufwiesen, entwickelten 30,6% (n=8) einen EDSS von ≥ 6 und nur 15,4% (n=4) waren zumindest auf einen Rollstuhl angewiesen (EDSS ≥ 7).

Background: Up to now there is no definite data on the long-term course of multiple sclerosis (MS) in Austria. However, international studies have demonstrated significant regional differences concerning the course of this disease.

Objective: The intention of this retrospective study was to analyse the course of MS, as well as, the severity and therapy over a period of about 20 years in Styria.

Methods: At the beginning our cohort consisted of 203 patients with either definitely or newly diagnosed MS within the years of 1987 to 1990. 48 patients with a fully documented course were finally included in our study. On the basis of these patients we determined the mean age at baseline, course of MS, symptoms at the onset, the interval between the onset and diagnosis, therapy over 21 years as well as the severity of MS, measured by EDSS (Expanded Disability Status Scale). All data was calculated separately for men and women and for the total cohort. The absence of EDSS-data at baseline led to a reduction of the cohort to only 26 patients for analysing the EDSS-course.

Results: MS was 2.4 times more frequent in females than in males. The mean age at the onset was 30.1 years for the total cohort. At baseline 44 (91.7%) patients had relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) while 4 (8.3%) patients were progressive from the time of the onset (PPMS). After an average time of 11.3 years 58.3% of patients had converted to secondary-progressive multiple sclerosis (SPMS). Symptoms at the beginning affected the visual function with 40.5%, the sensory function with 33.3%, the pyramidal function with 14.3% and the cerebellar function with 11.9%. The EDSS-score (n=26) increased from 2.0 (0.0-5.5) with the onset to 4.1 (0.0-8.5) at the last follow up. After a period of 21 years' observation 22 (45.8%) patients received an immune-modulating treatment.

Conclusion: EDSS-values from the last follow up after 21 years indicate a relatively benign disease-course within our study-group. Nine (34.6%) patients reached an EDSS of ≤ 3 whereas eight (30.6%) had an EDSS of ≥ 6 and only four (15.4%) needed at least a wheelchair (EDSS ≥ 7).

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definition	1
1.2. Epidemiologie	2
1.3. Ätiologie	4
1.4. Histopathologie	5
1.5. Pathophysiologie	6
1.6. Charakteristik	7
1.6.1. Klinisch Isoliertes Syndrom (CIS).....	7
1.6.2. Verlaufsformen.....	8
1.6.3. Symptomatik.....	12
1.6.4. Beurteilung der neurologischen Symptomatik.....	14
1.7. Diagnostik	17
1.7.1. Diagnostische Kriterien	17
1.7.2. Magnetresonanztomographie.....	20
1.7.3. Liquoruntersuchung	22
1.7.4. Evozierte Potentiale.....	22
1.7.5. Differentialdiagnosen	23
1.8. Prognose	25
1.8.1. Lebenserwartung.....	26
1.9. Therapie	28
2. Methoden	30
3. Ergebnisse	34
4. Diskussion	44
5. Zusammenfassung	53

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: MS-Prävalenz weltweit inklusive Migrationsströme	3
Abbildung 2: Verlaufsformen	10
Abbildung 3: MR-Bilder einer Patientin mit MS	21
Abbildung 4: Arbeitsschritte zur Erstellung der Untersuchung	31
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Multiplen Sklerose	34
Abbildung 6: Verlaufsform nach 21 Jahren (Gesamtkohorte)	35
Abbildung 7: Verlaufsform nach 21 Jahren (Frauen)	36
Abbildung 8: Verlaufsform nach 21 Jahren (Männer)	36
Abbildung 9: Symptome zu Erkrankungsbeginn	37
Abbildung 10: Extrapolierter EDSS-Verlauf über 21 Jahre	39
Abbildung 11: Vergleich EDSS/MSSS nach 21 Jahren	39
Abbildung 12: Individuelle EDSS-Verläufe	40
Abbildung 13: Individuelle MSSS-Verläufe	40
Abbildung 14: EDSS - Shift-Analyse	41

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Initialer Verlauf der Multiplen Sklerose	11
Tabelle 2: Initiale Symptome der Multiplen Sklerose	14
Tabelle 3: Expanded Disability Status Scale (EDSS)	15
Tabelle 4: Poser Kriterien (1983)	18
Tabelle 5: Revision der McDonald-Kriterien zur MS-Diagnose (2010)	19
Tabelle 6: Revision der PPMS-Diagnostik (2010)	20
Tabelle 7: Klinische Parameter (Gesamtkohorte, Frauen, Männer)	43

Abkürzungsverzeichnis:

MS	Multiple Sklerose
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmiger Verlauf)
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (sekundär progredienter Verlauf)
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis (primär progredienter Verlauf)
PRMS	Progressive Relapsing Multiple Sclerosis (progredient schubförmiger Verlauf)
CIS	Clinically Isolated Syndrome (Klinisch Isoliertes Syndrom)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
DSS	Disability Status Scale
MSSS	Multiple Sclerosis Severity Score
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
EAE	Experimentelle Autoimmune Enzephalitis
BMS	Benigne Multiple Sklerose
MRT	Magnetresonanztomographie
IG	Immunglobulin
ADEM	Akute Disseminierte Encephalomyelitis
INF	Interferon
FS	Funktionssysteme

1. Einleitung

Die Einleitung soll dazu dienen, die Komplexität als auch Heterogenität der Multiplen Sklerose zu erörtern. In diesem Zusammenhang wird ein besonderes Augenmerk auf die Prävalenz, den Langzeitverlauf als auch die Prognose dieser Erkrankung gelegt, da diese Punkte in unserer Studie von großer Relevanz sind.

Aufgrund der in Österreich kaum vorhandenen Daten bezüglich dieser Thematik, soll die von uns durchgeführte Untersuchung zumindest in Bezug auf den Langzeitverlauf zusätzliche Erkenntnisse bringen.

1.1. Definition

Die Multiple Sklerose ist eine neurologische Erkrankung, die bereits im 18. Jahrhundert aufgrund von makroskopischen Gehirnveränderungen bei Untersuchungen entdeckt wurde. (Fierz und Kesselring 2005, S. 20) Jean Martin Charcot, ein französischer Neurologe aus Paris, beschrieb daraufhin im Jahr 1868 anhand histopathologischer Darstellungen als Erster das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose. (Hafler 2004)

Es handelt sich dabei um eine inflammatorisch demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die an die 2 Millionen Menschen weltweit betrifft. (Wallin et al. 2004) Typischer Erkrankungsbeginn ist das frühe Erwachsenenalter, wobei der Krankheitsverlauf sehr variabel ist. Nach 15 Jahren brauchen jedoch 15 Prozent aller Patienten Hilfe beim Gehen. (Noseworthy et al. 2000)

Sowohl die Verlaufsform, als auch die polytope Symptomatik der Erkrankung sind für die klinische Definition von Wichtigkeit. Neuropathologisch handelt es sich um eine entzündliche Entmarkungserkrankung, die durch perivenöse Entzündung und großflächige, disseminierte primäre Entmarkungsherde mit reaktiver Gliose charakterisiert ist. (Fierz und Kesselring 2005, S. 20)

1.2. Epidemiologie

Europaweit wird die MS-Prävalenz auf 83 pro 100.000 Einwohner geschätzt. (Pugliatti et al. 2006) Sie ist in allen Ländern für Frauen höher als für Männer und hat die höchste Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 35 und 64 Jahren. Die mittlere Inzidenzrate wird für Europa mit 4,3 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben. (Pugliatti et al. 2006)

Im deutschsprachigen Raum liegt die Prävalenz bei rund 100 Fällen pro 100.000 Einwohner. (Pugliatti et al. 2006) In Österreich wurde die Gesamtzahl der MS-Erkrankten auf rund 8000 Personen geschätzt, was eine Prävalenzrate von 100 Fällen pro 100.000 Einwohner ergibt. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern wird mit 2.5 zu 1 angegeben. Das mittlere Alter der Erkrankten liegt zwischen 41 und 46 Jahren. (Baumhackl et al. 2002)

Generell hat sich das Geschlechterverhältnis von 1.4/1 im Jahr 1955 auf 2.3/1 im Jahr 2000 verschoben, wobei Frauen jeweils häufiger betroffen sind. (Alonso und Hernán 2008)

Da in der wissenschaftlichen Literatur bezüglich der MS-Prävalenz immer wieder von einem Nord-Süd-Gefälle in Europa berichtet wird, sollen folgend Beispiele von Ländern mit hohen als auch mit niedrigen Prävalenzraten beschrieben werden.

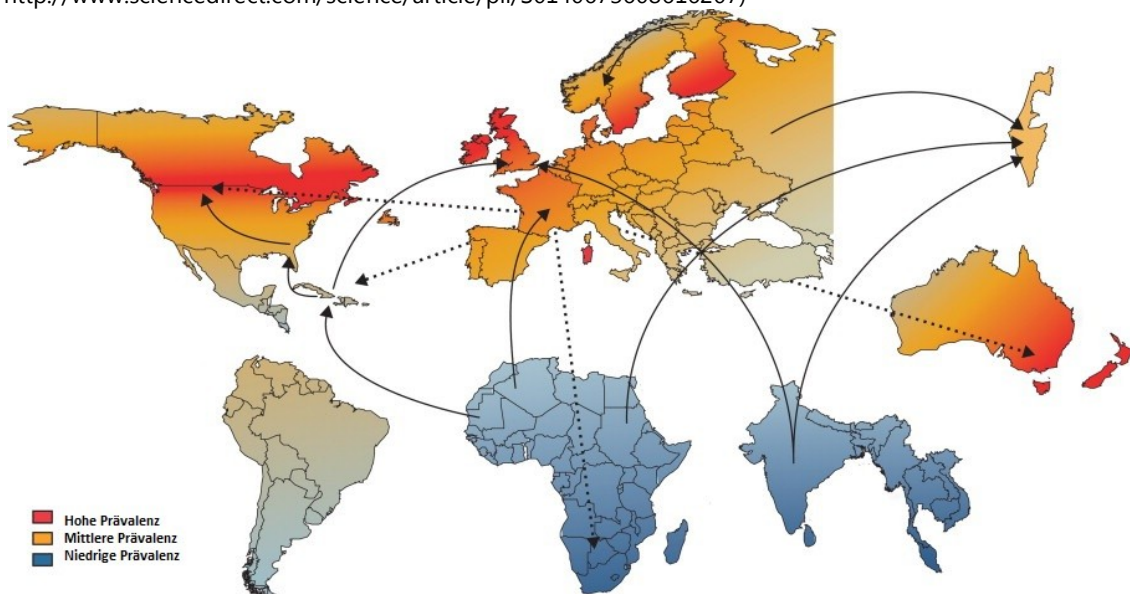
Die höchste Prävalenz an Multipler Sklerose in Europa als auch weltweit hat Schottland. Dies ist durch Prävalenzraten zwischen 203 und 219 Erkrankten pro 100.000 Einwohner in verschiedenen Regionen gekennzeichnet. Bemerkenswert sind dabei auch hohe Erkrankungsraten in Ländern mit einem hohen Anteil an Bewohnern schottischen Ursprungs. (Rothwell und Charlton 1998) Die höchste je beschriebene Inzidenzrate weltweit mit 12 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr stammt aus Schottland. Neben dieser zu Großbritannien gehörenden Region weisen auch die Länder Skandinaviens sehr hohe Prävalenzraten auf. So zeigen Studien in Norwegen Raten zwischen 120 und 164 Fällen pro 100.000 Einwohner. Mit einer Inzidenzrate von 8,7 Neuerkrankungen pro

100.000 Einwohner im Jahr, die eine Studie im Südosten Norwegens ergab, liegt diese Region somit an zweiter Stelle in Europa. (Pugliatti et al. 2006)

Als Beispiel für ein südeuropäisches Land wird im Folgenden Italien beschrieben. So liegt die Prävalenz am italienischen Festland zwischen 40 und 70 Fällen pro 100.000 Einwohner, wohingegen Sardinien mit Raten zwischen 144 und 152 deutlich darüber liegt. Somit gehört Sardinien zu den Regionen mit den weltweit höchsten Prävalenzraten für Multiple Sklerose. (Pugliatti et al. 2006)

Außerhalb Europas findet man höhere Erkrankungsraten auch in Kanada, wobei hier ein West-Ost-Gefälle bemerkbar ist. Blickt man dabei auf die Vorfahren der Menschen in den jeweiligen Regionen, kann man aufgrund der Herkunft auf mögliche genetische Hintergründe schließen: Die Bevölkerung im Westen Kanadas stammt vorwiegend aus Großbritannien und Nordeuropa ab, während im Osten viele Bewohner ihre Wurzeln in Frankreich haben. (Rosati 2001)

Abbildung 1: MS-Prävalenz weltweit inklusive Migrationsströme (Quelle: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608616207>)



In anderen Teilen der Erde wie Südamerika, Asien und Afrika sind sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der MS entweder sehr niedrig oder aufgrund der

mangelnden medizinischen Versorgung bzw. nicht vorhandener Diagnosemöglichkeiten wenig aussagekräftig. (Rosati 2001)

1.3. Ätiologie

Nach derzeitiger Evidenzlage wird die Multiple Sklerose als Autoimmunerkrankung, deren Ursache bis jetzt jedoch nicht vollends geklärt ist, angesehen. (Pender und Greer 2007) Autoimmunerkrankungen teilen ähnliche Mechanismen, die aus einem Zusammenspiel von genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen und zellulären Immunreaktionen zusammengesetzt sind. (Fierz und Kesselring 2005, S. 50)

Familien- und Zwillingsstudien bestätigen den genetischen Einfluss bei der Multiplen Sklerose. (Nielsen 2005, Hansen et al. 2005) Obwohl bei einem Großteil der Patienten die Multiple Sklerose sporadisch auftritt, kann bei bis zu 20% ein familiärer Zusammenhang gefunden werden. (Hemminki et al. 2006, Nielsen 2005) Zwischen Eltern, Geschwistern und Nachkommen scheint das erhöhte Risiko dabei, laut einer dänischen Studie, in etwa gleich zu sein. (Nielsen 2005)

Die immunologische Komponente kann im Tiermodell anhand der experimentellen autoimmunen Enzephalitis (EAE) nachgewiesen werden. Dieses Modell eignet sich vor allem, um die grundlegenden Mechanismen der Entzündung im Gehirn darzustellen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die EAE selbst eine hohe Heterogenität aufweist und durch das ausgewählte Autoantigen, die Tiergattung (z.B. Ratte oder Meerschweinchen) als auch durch den genetischen Hintergrund beeinflusst wird. (Gold et al. 2006)

Über den Einfluss der Umwelt ist bis jetzt am wenigsten bekannt. So konnte sich die Hypothese der viralen Ätiologie bisher nicht durchsetzen. (Granieri et al. 2001)

1.4. Histopathologie

Charakteristisch für die MS sind umschriebene Läsionen des zentralen Nervensystems mit Zerstörung der Myelinscheiden, welche auch MS-Plaques genannt werden. Dabei handelt es sich um Areale, die durch Entzündung, Demyelinisierung, Gliose und axonale Schädigung gekennzeichnet sind, wobei die genannten Vorgänge hintereinander oder gleichzeitig ablaufen können. (Mehling und Mittelbronn 2008)

Prädilektionsstellen dieser MS-Läsionen sind der Nervus Opticus, das periventriculäre Marklager sowie die weiße Substanz des Rückenmarks. (Stadelmann und Brück 2008) Zusätzlich kommen Plaques im Hirnstamm, dem Kleinhirn und rund um Gefäße vor. (Noseworthy et al. 2000) Eine Demyelinisierung der grauen Substanz findet sich vor allem bei Patienten mit einer chronisch progredienten MS, wobei subpiale Läsionen am häufigsten auftreten. (Bö et al. 2006)

Histopathologisch finden sich in aktiven Plaques vor allem CD4- und CD8- positive T-Zellen, welche in geringerer Anzahl aber auch in chronisch demyelinisierenden Läsionen vorkommen. (Stadelmann und Brück 2008) Während erstere vor allem rund um Gefäße auftreten, dominieren CD8- positive T-Zellen in den Läsionen selbst. (Mehling und Mittelbronn 2008)

Aktive Läsionen sind durch scharfe Begrenzung, perivaskuläre Infiltrate, Ödementwicklung sowie Untergang von Myelinscheiden und/oder Oligodendrozyten, myelinbeladene Makrophagen und reaktive Astrozyten gekennzeichnet und unterscheiden sich von chronischen Läsionen nur dadurch, dass bei letzteren keine Myelinbestandteile mehr nachweisbar sind. (Mehling und Mittelbronn 2008)

Nach Lucchinetti et al. werden vier verschiedene Entmarkungsmuster, welche für die Heterogenität der Erkrankung sprechen, unterschieden. Während Muster I vor allem durch T-Zellen, Makrophagen, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha und Interferon-

gamma sowie freie Radikale gekennzeichnet ist, findet man in Muster II vornehmlich Antikörper (hauptsächlich IgG) und Komplementablagerungen. Muster III wiederum ist charakterisiert durch einen Abbau des myelinassozierten Glykoproteins sowie eine nur in geringem Ausmaß vorhandene Remyelinisierung und Ablagerung von Immunglobulinen. In Muster IV zeigt sich ein Untergang der Oligodendrozyten. Allen Typen ist jedoch eine initiale Infiltration mit T-Zellen und Makrophagen gemeinsam. (Lucchinetti et al. 2000)

Während Muster I und II vor allem eine Ähnlichkeit zu einer autoimmunen Encephalomyelitis zeigen, steht bei Muster III und IV eine Dystrophie der Oligodendrozyten im Vordergrund. Zudem erkennt man bei Muster I- und II-Läsionen die für die Multiple Sklerose typische perivenöse Verteilung. Muster IV-Läsionen fand man nur bei Patienten mit einer primär progredienten Verlaufsform. (Lucchinetti et al. 2000)

1.5. Pathophysiologie

Der akute Entzündungsprozess innerhalb einer Plaque führt zu einer defekten axonalen Erregungsüberleitung, die wiederum die bei der Multiplen Sklerose auftretenden Funktionsverluste hervorruft. (Sá 2012) Diese Blockierung der Überleitung wird in erster Linie durch eine lokale Demyelinisierung aber auch durch die akute Entzündung per se hervorgerufen. (Sá 2012)

Remissionen werden wiederum auf eine Regeneration der betroffenen Axone durch Aussprossung von Natrium-Kanälen aber auch auf eine plastische Anpassung sowie eine Remyelinisierung zurückgeführt. (Sá 2012) Die Nervenleitung kann in der Folge aber zum Beispiel durch eine Erhöhung der Körpertemperatur einfach beeinträchtigt werden. (Smith und McDonald 1999)

1.6. Charakteristik

1.6.1. Klinisch Isoliertes Syndrom (CIS)

Das klinisch isolierte Syndrom (engl.: clinically isolated syndrome = CIS) repräsentiert das erste klinisch fassbare Zeichen einer inflammatorischen, demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems, wenn dafür weitere unterstützende Hinweise z.B. aus der MRT oder Liquor vorliegen. Typischerweise tritt es zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr auf und führt innerhalb von einer bis drei Wochen zu Symptomen, die einer Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose entsprechen können. (Alroughani et al. 2012) Charakteristische CIS-Syndrome sind eine Optikusneuritis, sowie ein Hirnstamm- oder Rückenmarksyndrom, welche meist auch die erste klinische Präsentation einer Multiplen Sklerose darstellen. (Fisniku et al. 2008) Ein Schub im Rahmen eines klinisch isolierten Syndroms muss zumindest 24 Stunden andauern, wohingegen Fieber, eine Infektion sowie Zeichen einer Enzephalopathie ausgeschlossen werden müssen. Definitionsgemäß tritt ein klinisch isoliertes Syndrom monophasisch und monofokal auf. (Miller et al. 2012) Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch, dass ein klinisch isoliertes Syndrom nicht unbedingt zur Diagnose einer definitiven Multiplen Sklerose führen muss. (Miller et al. 2005) Etwa 70 Prozent aller CIS-Patienten mit vorhandenen Läsionen in der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT) entwickeln eine Multiple Sklerose innerhalb von Monaten bis einigen Jahren, während es bei den restlichen Patienten zu keinen weiteren klinischen Schüben kommt. (Brex et al. 2002) Jüngerer Alter bei Erstmanifestation sowie mehr als 9 Läsionen im MRT scheinen jedoch ein Risiko für die Entstehung einer MS zu sein. (Alroughani et al. 2012) Fisniku et al. fanden heraus, dass 82% aller Patienten mit Läsionen in der MRT zu Erkrankungsbeginn, aber nur 21% der Patienten ohne Läsionen im MRT, nach 20 Jahren eine klinisch definitive Multiple Sklerose entwickelten. (Fisniku et al. 2008)

1.6.2. Verlaufsformen

Unterschiedliche Verlaufsformen zeigen die Heterogenität der Erkrankung. Dazu zählen:

RRMS = relapsing-remitting (schubförmig)

PPMS = primary-progressive (primär progredient)

SPMS = secondary-progressive (sekundär progredient)

PRMS = progressive-relapsing (progredient schubförmig)

Die häufigste Verlaufsform ist eine RRMS, welche bei 81-87% aller MS-Patienten zu Erkrankungsbeginn auftritt. (Confavreux et al. 2003, Myhr et al. 2001, Debouverie et al. 2008) Dieser Verlauf ist durch Erkrankungsschübe, zwischen denen es zu einer vollkommenen Rückbildung oder aber auch zu einer Rückbildung mit bleibender Restsymptomatik kommen kann, charakterisiert. Typisch ist außerdem das fehlende Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. (Lublin und Reingold 1996)

Symptome als Ausdruck eines Schubes werden auf neu aufgetretene Läsionen im ZNS oder eine Reaktivierung alter Läsionen zurückgeführt. Davon abzugrenzen sind jedoch Symptome vorübergehender Verschlechterung, die als Folge von Temperaturschwankungen, Müdigkeit oder psychischen Belastungen auftreten können. (Fierz und Kesselring 2005, S. 171) (Siehe Abbildung 2A).

Im Gegensatz dazu zeichnet sich eine PPMS, die nach Ergebnissen unterschiedlicher Studien 13-19% aller Patienten zu Erkrankungsbeginn betrifft, (Confavreux et al. 2003, Myhr et al. 2001, Debouverie et al. 2008) durch eine Progression der Symptomatik von Beginn der Erkrankung an aus. Ein Sistieren der Symptome für einen gewissen Zeitraum (so genannte Plateaubildung) sowie eine geringe Remission sind jedoch möglich. (siehe Abbildung 2B) Das grundlegende Element ist demnach die kontinuierliche Verschlechterung, in welcher jedoch keine

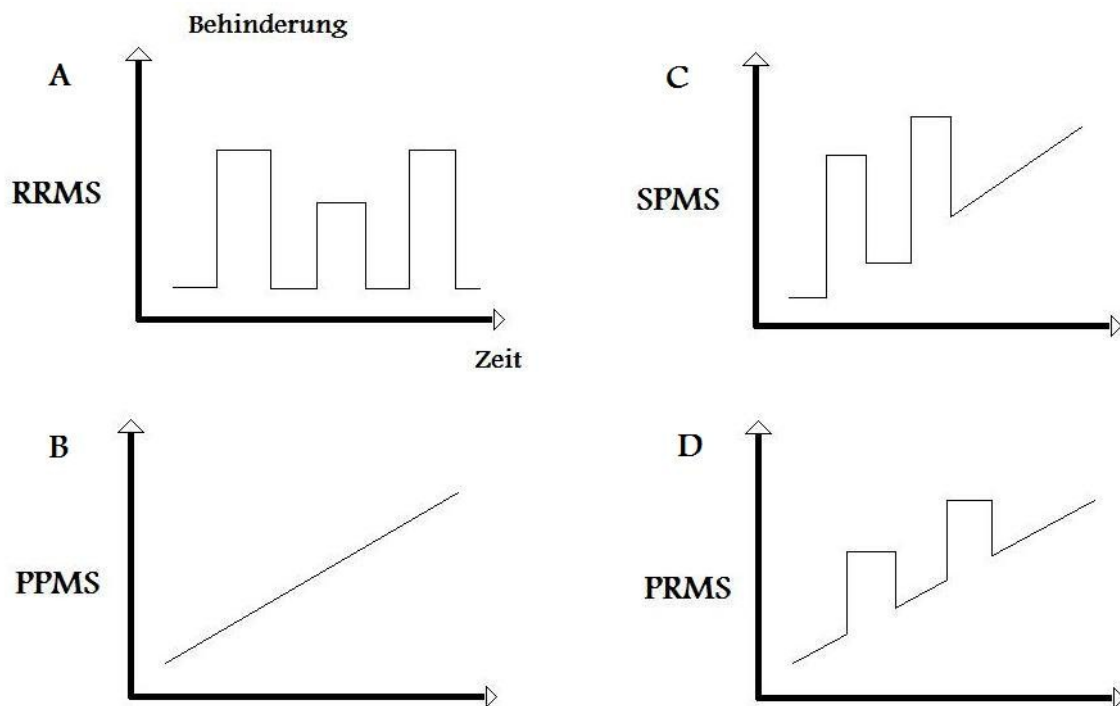
Schübe abgrenzbar sind. (Lublin und Reingold 1996) Die primär progrediente Verlaufsform findet sich gehäuft bei einem Krankheitsbeginn im höheren Lebensalter. Am häufigsten treten dabei Symptome des Rückenmarks im Sinne einer progredienten spastischen Paraparese auf. Diese nehmen über Monate und Jahre an Stärke zu und führen meist zu einer zunehmenden Behinderung. Aufgrund der im Vergleich geringeren Beteiligung des Gehirns sind neuropsychologische Störungen eher selten. (Fierz und Kesselring 2005, S. 174)

Der SPMS geht definitionsgemäß ein schubförmiger Verlauf voraus. (Lublin und Reingold 1996) Innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose haben 85% aller unbehandelten Patienten einen schubförmigen Verlauf, woraus sich je nach Untersuchung bei circa der Hälfte (Andersson et al. 1999) bzw. bei rund 66% (Scalfari et al. 2010) eine sekundäre Progredienz entwickelt. Charakteristisch ist eine Progression, die mit oder ohne Schübe einhergeht und zu einer geringen Remission sowie einer Plateaubildung führen kann. (siehe Abbildung 2C) Man kann diese sekundäre Progredienz somit als Langzeitfolge eines schubförmigen Verlaufs sehen. Eine progressive Verschlechterung der Symptome zwischen den Schüben kann als Übergang vom schubförmigen zum sekundär progredienten Verlauf gesehen werden. (Lublin und Reingold 1996) Nach Kremenutzky et al. dauert es im Durchschnitt 10.3 Jahre, bis eine RRMS in eine SPMS übergeht. (Kremenutzky et al. 2006) (Siehe Abbildung 2).

Die PRMS zeigt wiederum eine primäre Progression, in der Schübe vorkommen können. Dabei kann sich der Schub vollkommen zurückbilden. Der Zeitraum zwischen den Schüben ist durch eine kontinuierliche Progression der Symptomatik gekennzeichnet. (Lublin und Reingold 1996) Die Häufigkeit der PRMS kann in einer Studie von Kremenutzky et al. dargestellt werden. Von den 218 als primär progredient klassifizierten Patienten in dieser Untersuchung hatten rund 72%

einen rein primär progredienten Verlauf, während rund 28% einen schubförmig progredienten Verlauf zeigten. (Kremenutzky et al. 1999) Siehe Abbildung 2D.

Abbildung 2: Verlaufsformen Quelle: (<http://www.dmsg-saar.de/20.0.html>) (RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, PPMS: Primary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis, PRMS: Progressive Relapsing Multiple Sclerosis)



Schließlich gibt es noch den Begriff der „Benigen“ Multiplen Sklerose (BMS). Es handelt sich dabei jedoch um ein kontrovers diskutiertes Konzept. Leray et al. beobachteten dafür 874 Patienten über einen Zeitraum von zumindest 10 Jahren, wobei die BMS (Benigne MS) mittels EDSS <3 definiert wurde. Aus diesen Ergebnissen wurde der weitere Verlauf für einen gesamten Zeitraum von 30 Jahren abgeschätzt. Es zeigte sich, dass ein EDSS von <3 nach 10 Jahren keinen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung hat. Nach jeder Dekade hatte beinahe die Hälfte der Patienten keinen „benigen“ Verlauf mehr. (Leray et al. 2013)

Tabelle 1: Initialer Verlauf der Multiplen Sklerose

	Initiale Verlaufsform	
	RRMS	PPMS
Confavreux et al. 2003 (Frankreich)	82%	18%
Myhr et al. 2001 (Norwegen)	81%	19%
Debouverie et al. 2000 (Frankreich)	87%	13%

Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn fällt in das junge Erwachsenenalter, normalerweise zwischen 20 und 40 Jahren. (Renoux et al. 2007) Frauen entwickeln jedoch meist früher eine Multiple Sklerose als Männer (rund 1 Jahr Unterschied). (Orton et al. 2006) Zusätzlich kann ein großer Unterschied zwischen den verschiedenen Verlaufsformen erhoben werden. Während Patienten mit einem schubförmigen Verlauf im Durchschnitt mit 29.4 Jahren erkranken (Confavreux 2006), ist das Alter bei Erkrankungsbeginn bei PPMS-Patienten mit 38.6 Jahren deutlich höher. Auch die Geschlechterverteilung unterscheidet sich durch ein Verhältnis von ca. 1.3/1 (Frauen>Männer) von der schubförmigen Verlaufsform (Kremenutzky et al. 2006).

Der Anteil der Frauen liegt bei der schubförmigen Verlaufsform mit 68% deutlich höher als bei der chronisch progredienten Verlaufsform. Bei einem Vergleich von sekundär progredienten und primär progredienten Fällen zeigt sich wiederum, dass SPMS-Patienten zu Beginn des progredienten Verlaufs zwar in etwa gleich alt sind wie PPMS-Patienten (39.5 Jahre vs. 39.3 Jahre), die mittlere Zeitspanne zwischen Auftreten der Erkrankung und hohen EDSS-Werten bei PPMS-Patienten aber deutlich kürzer ist (5.4 Jahre vs. 4.0 Jahre) und die Krankheitsdauer in Bezug auf die Defizite unter SPMS-Patienten höher ist (17.6 Jahre vs. 10.1 Jahre). Charakteristisch für den schubförmigen Verlauf sind wiederum ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts, ein früher Erkrankungsbeginn sowie

Initialsymptome, die oft den Sehnerv und den Hirnstamm betreffen. (Confavreux 2006)

Im Langzeitverlauf zeigt sich, wie bereits beschrieben, eine Dominanz der SPMS mit rund 66% und des weiblichen Geschlechts mit rund 69%. 66% aller Patienten mit einer RRMS entwickeln im Durchschnitt innerhalb von 10.3-15 Jahren (Kremenutzky et al. 2006, Scalfari et al. 2010) eine SPMS, wobei Männer häufiger als Frauen zu einer sekundären Progredienz konvertieren. Nach 25 Jahren scheint jedoch bei mehr als 80% der Patienten eine sekundär progrediente Verlaufsform zu entstehen. (Scalfari et al. 2010)

1.6.3. Symptomatik

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sollen im folgenden Kapitel die unterschiedlichen Symptome und klinischen Befunde als auch Charakteristika dieser neurologischen Erkrankung näher erläutert werden. Zur besseren Übersicht können dafür die von Kurtzke eingeführten Funktionssysteme verwendet werden. Dabei ist zu beachten, dass es im Verlauf der Erkrankung meist zu einer zunehmenden Beeinträchtigung im jeweiligen Funktionssystem kommt.

Eine Einschränkung im Bereich der Pyramidenbahn (FS1) ist gekennzeichnet durch unterschiedlich ausgeprägte Hemi- und Paraparesen bis hin zur vollständigen Plegie. (Kurtzke 1983) Je nach Studie ist dieses Funktionssystem zu Erkrankungsbeginn jedoch unterschiedlich häufig betroffen. Während in der Untersuchung von Confavreux et al. 52% an einer Einschränkung im Bereich der Pyramidenbahn leiden (Confavreux et al. 2003), zeigen 2 andere Studien einen Wert von jeweils 17%. (Myhr et al. 2001, Scalfari et al. 2010) Ist das Kleinhirn betroffen (FS2), kommt es zu leichten bis schweren Ataxien. (Kurtzke 1983) 6.3% (Scalfari et al. 2010) bzw. 30% (inklusive Hirnstammsymptomatik) (Myhr et al. 2001) zeigen diese Symptomatik zu Erkrankungsbeginn. Ist der Hirnstamm betroffen (FS3), wird der Patient durch einen Nystagmus, Augenmotilitätsstörungen und in

späterer Folge durch eine Dysarthrie beeinträchtigt. (Kurtzke 1983) 9-20.7% (Confavreux et al. 2003, Scalfari et al. 2010) bzw. 30% (inklusive Kleinhirnsymptomatik) (Myhr et al. 2001) haben Hirnstammsymptome zu Beginn der Erkrankung. Symptome der Sensorik (FS4) sind eine Abschwächung bzw. ein Verlust aller sensiblen Qualitäten (Berührungs, Schmerz-, Lage- und Vibrationssinn) (Kurtzke 1983) Je nach Studie leiden darunter 20-54.3% (Myhr et al. 2001, Scalfari et al. 2010) des Patientenkollektivs. Eine Beeinträchtigung von Blase und Darm (FS5) führt zu einer Entleerungsstörung, zu Drang oder zu einer Retention dieser Organe und im schlimmsten Fall zu einem vollkommenen Kontrollverlust. (Kurtzke 1983) Bei circa 1-3% (Myhr et al. 2001, Scalfari et al. 2010) aller Patienten ist dieses Funktionssystem zu Erkrankungsbeginn beeinträchtigt. Das Sehvermögen (FS6) (Kurtzke 1983) ist in 14-21.5% (Confavreux et al. 2003, Myhr et al. 2001, Scalfari et al. 2010) der Fälle betroffen. Zusätzlich kann es zu einer Beeinträchtigung der Psyche sowie der mentalen Funktionen kommen. Diese äußern sich in Form von Stimmungsveränderungen, kognitiv-mnestischen Beeinträchtigungen sowie sehr selten auch in einer Demenz. (Kurtzke 1983)

Selten, aber doch relativ typisch für MS-Patienten sind hingegen Einzelsymptome wie das Lhermitte-Symptom (Nackenbeugezeichen, bei dem es zu einem elektrisierenden Schmerz kommt, der vom Nacken über die Wirbelsäule bis in die Beine ausstrahlen kann) sowie das Uthoff-Phänomen (Verschlechterung der Symptomatik nach Anstieg der Körperkerntemperatur, z.B. nach körperlicher Anstrengung oder einem heißen Bad). (Compston und Coles 2008)

Bezüglich der Häufigkeit der initialen Symptomatik zeigt der in Tabelle 3 gemachte Vergleich die bereits aufgeführten unterschiedlichen Ergebnisse. Symptome im Bereich der Pyramidenbahn, der Sensorik und des Sehvermögens kommen jedoch am häufigsten vor.

Tabelle 2: Initiale Symptome der Multiplen Sklerose

Initialsymptomatik	Confavreux et al. 2003 (Frankreich)	Myhr et al. 2001 (Norwegen)	Scalfari et al. 2010 (England)
Pyramidenbahn	52%	17.3%	17.9%
Kleinhirn	-	}30%	6.3%
Hirnstamm	9%		20.7%
Sensorik	-	20%	54.3%
Blase/Darm	-	0.9%	3.1%
Sehvermögen	18%	14.1%	21.5%
Symptome mehrerer FS	21%	17.7%	-

1.6.4. Beurteilung der neurologischen Symptomatik

Ein wichtiger Punkt in unserer Studie ist die Beurteilung der Beeinträchtigung anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) und in weiterer Folge die Entwicklung derart gemessener Beeinträchtigung über 2 Jahrzehnte. Daher ist es relevant, die Vor- und Nachteile dieser Skala aufzuführen und auf alternative Beurteilungssysteme hinzuweisen.

Seit 1983 wird der Schweregrad der Behinderung mit Hilfe der von Kurtzke entwickelten Expanded Disability Status Scale (EDSS) bestimmt. (Kurtzke 1983) Trotz neuerer Bewertungssysteme wie dem Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) (Pachner und Steiner 2009) oder dem Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Ozakbas et al. 2004), stellt der EDSS bis heute die am häufigsten im klinischen Alltag aber auch in Studien angewendete Methode dar.

Er stellt eine Modifikation der im Jahr 1955 von Kurtzke entwickelten Disability Status Scale (DSS) dar. Die Skalen reichen beide von 0 bis 10, wobei 0 für einen normalen neurologischen Befund und 10 für den Tod durch MS steht. Beim EDSS ist die Skala im Gegensatz zum DSS, der nur 11 Punkte unterscheidet, in 20 Schritte unterteilt. (Hobart et al. 2000)

Tabelle 3: Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (Kurtzke 1983)

Wert	Beschreibung
0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen Funktionellen Systemen (FS))
1	Keine Behinderung, minimale Symptome in einem FS
1.5	Keine Behinderung, minimale Symptome in mehr als einem FS (mehr als FS Grad 1)
2	Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2)
2.5	Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2)
3	Mäßiggradige Behinderung in einem FS (Grad 3) oder leichte Behinderung in drei-vier FS (Grad 2), aber voll gehfähig
3.5	Voll gehfähig, aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein-zwei FS Grad 2, oder zwei FS Grad 3, oder fünf FS Grad 2, oder ein FS Grad 4
4	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500m, selbstständig, etwa 12 Stunden aktiv trotz relativ schwerer Behinderung
4.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300m, ganztägig arbeitsfähig, aber gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt Hilfe, meiste Zeit des Tages nicht aufs Bett angewiesen
5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200m, Ausführung täglicher Aktivitäten eingeschränkt
5.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100m, Behinderung schließt gewisse alltägliche Aktivitäten aus
6	Intermittierende oder einseitig konstante Gehhilfe (Krücke, Stock, Schiene) benötigt, um 100m zu gehen
6.5	Konstante, beidseitige Gehhilfe benötigt, um 20m zu gehen
7	Auch mit Unterstützung unfähig, eine Gehstrecke von 5m zu bewältigen, weitgehend an den Rollstuhl gebunden, alleine mobil und für etwa 12 Stunden wach
7.5	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen, an den Rollstuhl gebunden und hier teilweise auf Hilfe angewiesen, kann nicht den ganzen Tag im Rollstuhl verbringen, benötigt eventuell einen motorisierten Rollstuhl
8	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden, selbständige Körperpflege möglich, Funktionsfähigkeit der Arme gegeben
8.5	Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages, eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Arme, Körperpflege teilweise möglich
9	Vollständig auf Hilfe angewiesen und bettlägerig, kann essen und kommunizieren
9.5	Völlige Hilflosigkeit, unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren
10	Tod infolge MS
8 Funktionssysteme: FS (1-Motorik, 2-Kleinhirn, 3-Hirnstamm, 4-Sensibilität, 5-Blase und Mastdarm, 6-Visus, 7-Mentale Funktion, 8-Andere)	

Während die Bewertung bei Werten unter 4 durch 8 neurologische Funktionssysteme (FS - functional systems = Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorik, Blase/Darm, Sehvermögen, Psyche/Mentale Funktionen, Sonstiges) erfolgt, beziehen sich Werte über 4 vor allem auf die noch mögliche Gehstrecke. (Kurtzke 1983)

Der große Nachteil des EDSS ist jedoch die fehlende Relation zur Krankheitsdauer. Zudem schmälert die nicht linear verlaufende Beeinträchtigung der Erkrankung die Aussagekraft der durch den EDSS ermittelten Werte zur Erkrankungsprogression. (Roxburgh et al. 2005) Einen weiteren Kritikpunkt stellen die fehlende Einbeziehung der Krankheitsaktivität sowie die nicht vorhandene Berücksichtigung häufig auftretender Beeinträchtigungen wie Müdigkeit, kognitiver Dysfunktion als auch Schmerz dar. (Pachner und Steiner 2009) Zusätzlich wird bemängelt, dass die limbische Funktion nicht berücksichtigt wird und zudem eine mangelnde Vergleichbarkeit der Werte bestehe. (Ozakbas et al. 2004)

Um die schlechte Vergleichbarkeit der EDSS-Werte in Anbetracht der individuellen Krankheitsdauer zu minimieren, wurde im Jahr 2005 ein Score (MSSS) entwickelt, der in Beziehung zum EDSS steht und diese Einschränkungen limitiert. 9892 Patienten aus 11 Ländern wurden dazu bezüglich der Krankheitsdauer und des EDSS untersucht. Aufgrund der Einbeziehung der Dauer der Erkrankung ergibt sich für einen Patienten mit 10 Erkrankungsjahren und einem EDSS von 4 ein MSSS von 5.28, für einen mit 20 Erkrankungsjahren und demselben EDSS hingegen ein MSSS von 2.99. (Roxburgh et al. 2005)

Der MSFC wiederum schließt quantitative Tests der Arm- und Beinfunktion als auch der kognitiven Funktion mit ein. Laut Ozakbas et al. zeigt sich dabei eine signifikante Korrelation zwischen dem MSFC und dem EDSS, wobei beide in größerem Ausmaß die physische Gesundheit bewerten. (Ozakbas et al. 2004)

Twork et al. zeigen in ihrer Studie, dass es zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem EDSS keine lineare Beziehung gibt. Dies gilt sowohl für die

mentale als auch physische Gesundheit. Patienten mit einem EDSS-Wert zwischen 4.5 und 6.5 zeigen gegenüber Patienten mit einer geringeren Beeinträchtigung bezüglich Lebensqualität einen größeren Unterschied als im Vergleich mit jenen, deren EDSS-Wert bereits höher ist. (Twork et al. 2010)

1.7. Diagnostik

1.7.1. Diagnostische Kriterien

Im Jahr 1982 wurden von Poser et al. Kriterien zur Diagnose der Multiplen Sklerose eingeführt (Poser et al. 1983) Während frühere Diagnosekriterien wie jene nach Poser sehr stark auf klinischen Angaben basierten, werden laut den neuesten McDonald-Kriterien, bezogen auf paraklinische Ergebnisse, zunehmend MR-Parameter mit einbezogen. Es besteht jedoch nach wie vor die Möglichkeit, eine Multiple Sklerose rein klinisch zu diagnostizieren (zwei oder mehr Schübe, zwei oder mehr objektivierbare klinisch evidente Läsionen). (Polman et al. 2011)

Ein Charakteristikum der Multiplen Sklerose ist die zeitliche und örtliche Disseminierung der Erkrankung. Daher zielen Diagnosekriterien in erster Linie darauf ab, diese Disseminierung in Zeit und Raum nachzuweisen. (Fierz und Kesselring 2005, S.131)

Die Poser-Kriterien wurden im Jahr 2001 von jenen von McDonald et al. (McDonald et al. 2001) abgelöst. Deren neueste Fassung stammt wiederum aus dem Jahr 2010. (Polman et al. 2011)

Da unsere Kohorte anhand der Poser-Kriterien diagnostiziert wurde, sollen diese im Folgenden kurz erklärt werden.

Die Poser-Kriterien hatten das primäre Ziel, die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Auftreten einer klinisch isolierten, MS-verdächtigen Erstsymptomatik abschätzen zu können. Dazu wurden von Poser et al. vor allem Elektrophysiologie- und

Liquorbefunde als sogenannte paraklinische Diagnosekriterien eingeführt. Bestand also ein positiver Liquorbefund, konnte damit die laborgestützte Diagnose einer MS gestellt werden. Zur klinisch gesicherten Diagnose bedurfte es jedoch eines zweiten klinischen Schubes. (Harting et al. 2004)

In unserem Fall ist die Diagnostik mit Hilfe der Poser-Kriterien insofern von Wichtigkeit, als Fangerau et al. herausfanden, dass die Frühdiagnose einer MS anhand der McDonald-Kriterien deutlich häufiger gestellt wird, als eine "klinisch definitive MS" anhand der Poser-Kriterien. (Fangerau et al. 2004) Die Studiengruppe bezieht sich dabei auf die Untersuchung von 76 Patienten mit klinischen Merkmalen einer MS, an welchen beide Kriterien angewendet wurden. Kombiniert man zur Diagnostik die Kategorie der "klinisch definitiven MS" und jene der "labortechnisch gestützten MS" kommt man zum Schluss, dass die Poser-Kriterien in diesem Fall häufiger zur Diagnose einer MS führen. (Fangerau et al. 2004)

Tabelle 4: Poser Kriterien (1983)

Kategorie (Diagnosesicherheit: A>C)	Schübe (n)	Klinischer Nachweis von Läsionen (n)	Paraklinischer Nachweis von Läsionen (n) ¹	Liquor: Oligoklonale Banden/IgG
Klinisch definitive MS				
A1	2	2		
A2	2	1 und	1	
Labortechnisch gestützte MS				
B1	2	1 oder	1	+
B2	1	2		+
B3	1	1 und	1	+
Klinisch mögliche MS				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1 und	1	

(Fangerau et al. 2004) (¹Paraklinischer Nachweis von Läsionen durch Evozierte Potentiale und CT)

Bei den McDonald-Diagnosekriterien reicht hingegen bei einer klinisch isolierten Erstsymptomatik der Nachweis der örtlichen und zeitlichen Disseminierung in der MRT, um die Diagnose stellen zu können. (Harting et al. 2004)

Tabelle 5: Revision der McDonald-Kriterien zur MS-Diagnose (2010)

Klinische Präsentation	Zusätzliche Parameter, die für eine MS-Diagnose benötigt werden
<ul style="list-style-type: none"> -zwei oder mehr Schübe -zwei oder mehr objektivierbare klinisch evidente Läsionen 	keine
<ul style="list-style-type: none"> -zwei oder mehr Schübe -eine objektivierbare klinisch evidente Läsion 	Disseminierung im Raum. Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> -eine oder mehr T2-Läsionen in zumindest 2 von 4 MS-typischen Lokalisationen im ZNS (periventrikulär, juxtacortikal, infratentoriell, Rückenmark) ODER ein weiterer klinischer Schub
<ul style="list-style-type: none"> -ein Schub -zwei oder mehr objektivierbare klinisch evidente Läsionen 	Disseminierung in der Zeit. Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> -Vorhandensein einer asymptomatischen, Gadolinium aufnehmenden neben einer nicht aufnehmenden Läsion -ODER eine neue T2-Läsion und/oder eine Gadolinium aufnehmende Läsion im Kontroll-MRT -ODER ein weiterer klinischer Schub
<ul style="list-style-type: none"> -ein Schub -eine objektivierbare klinisch evidente Läsion 	Disseminierung in Zeit und Raum. Nachweis durch: Disseminierung im Raum: <ul style="list-style-type: none"> -eine oder mehr T2-Läsionen in zumindest 2 von 4 MS-typischen Lokalisationen im ZNS (periventrikulär, juxtacortikal, infratentoriell, Rückenmark) -ODER ein weiterer klinischer Schub Disseminierung in der Zeit: <ul style="list-style-type: none"> -Vorhandensein einer asymptomatischen, Gadolinium aufnehmenden neben einer nicht aufnehmenden Läsion -ODER eine neue T2-Läsion und/oder eine Gadolinium aufnehmende Läsion im Kontroll-MRT -ODER ein weiterer klinischer Schub

(Polman et al. 2011)

Tabelle 6: Revision der PPMS-Diagnostik (2010)

<p>-schleichende neurologische Progression (PPMS)</p>	<p>-Kontinuierliche klinische Progression (retrospektiv oder prospektiv bestimmt) über ein Jahr und zwei der drei folgenden Kriterien treffen zu: 1.) Nachweis einer räumlichen Dissemination im Gehirn anhand von einer oder mehreren T2-Läsionen in MS-typischen Regionen 2.) Nachweis einer räumlichen Dissemination im Rückenmark anhand von zwei oder mehreren T2-Läsionen 3.) Positiver Liquorbefund (Oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung und/oder erhöhter IgG-Index)</p>
-------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(Polman et al. 2011)

1.7.2. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie stellt heutzutage die Standardmethode und auch sensitivste Untersuchung in der Diagnostik der Multiplen Sklerose dar. Der Großteil der Patienten mit klinisch definitiver MS zeigt dabei typische Läsionen in der MRT, während bei einem geringen Anteil weder im Gehirn noch im Rückenmark solche Läsionen nachweisbar sind. Multiple, rundliche bis ovaläre Signalveränderungen der weißen Substanz, die meist im periventrikulären Marklager und dem Balken, an der Rinden-Mark-Grenze sowie infratentoriell vorkommen, sind charakteristisch. (Fazekas et al. 1999)

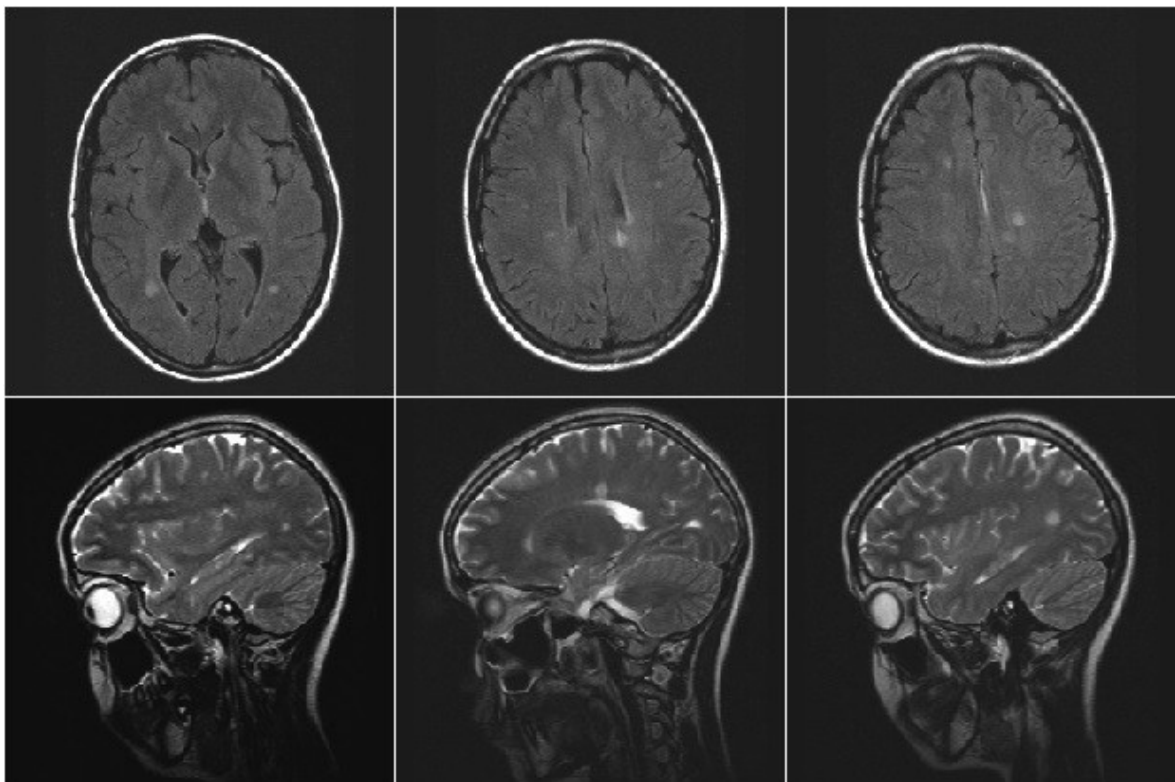
Die am häufigsten angewendete MR-Sequenz ist die T2-Gewichtung, in welcher sich sowohl aktive als auch inaktive Läsionen hyperintens darstellen. T1 gewichtete Aufnahmen unter Verabreichung von Gadolinium können wiederum eine Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke und somit eine aktive Inflammation anzeigen. (Miller 2004)

Zur Diagnose der MS muss im Falle von zwei oder mehr nachgewiesenen Schüben, aber nur einer klinisch evidenten Läsion, eine Disseminierung im Raum bestätigt

werden. Dafür ist dann der Nachweis von einer oder mehr T2-Läsionen in 2 von 4 MS-typischen Lokalisationen erforderlich. Zu diesen typischen Lokalisationen zählen die bereits beschriebenen periventrikulären, juxtakortikalen und infratentoriellen Läsionen, aber auch Läsionen im Rückenmark. (Polman et al. 2011) Siehe Tabelle 4.

Die MRT dient nicht nur zur Diagnosefindung, sondern wird auch zur Unterstützung in Bezug auf die Prognose des Langzeitverlaufs herangezogen. Beispielsweise konnte durch Messungen der Hirnatrophie in verschiedenen Untersuchungen ein positiver Zusammenhang mit der körperlichen Behinderung, der Lebensqualität, Depressionen als auch kognitiven Beeinträchtigungen gezeigt werden. (Miller 2004) Popescu et al. fanden zudem heraus, dass eine frühe Atrophie des Gehirns in Kombination mit der Läsionslast als Prädiktor der künftigen Schwere der Erkrankung angesehen werden kann. (Popescu et al. 2013)

Abb. 3: MR-Bilder einer Patientin mit MS (Quelle: Universitätskliniken für Radiologie und Neurologie Graz)



1.7.3. Liquoruntersuchung

Obwohl eine Untersuchung des Liquors aufgrund der McDonald-Diagnosekriterien nicht mehr zwingend notwendig ist, kann der Nachweis von oligoklonalen Banden bei der Diagnosefindung helfen und zum Ausschluss anderer Krankheiten beitragen. (Stangel et al. 2013)

Der Liquor bei Multipler Sklerose ist normalerweise klar und farblos, hat in 2/3 der Fälle eine normale Zellzahl (<5 Zellen/mm³) und in 3/4 eine normale Albuminkonzentration (<55g/L). Der Liquor-IgG-Index als auch die IgG-Neusynthese sind jedoch in 90% der Fälle erhöht. Zudem sind in der isoelektrischen Fokussierung in mehr als 90% oligoklonale IgG-Banden vorhanden. Die vorhandenen Banden entsprechen dabei intrathekal produzierten Antikörpern, die von wenigen Plasmazellklonen abstammen. (Fierz und Kesselring 2005, S. 163–166)

Es muss jedoch beachtet werden, dass oligoklonale Banden auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen vorkommen können. Neben einem Systemischen Lupus Erythematodes (SLE), einer Neurosarkoidose, und einem Morbus Behcet sind dies auch paraneoplastische Erkrankungen. (Link und Huang 2006)

1.7.4. Evozierte Potentiale

Die Ableitung evozierter Potentiale, die hier nur kurz Erwähnung finden soll, wird zu den neurophysiologischen Untersuchungen gezählt. Dabei kann man visuelle, akustische und somatosensible evozierte Potentiale voneinander unterscheiden. Diese spielen mittlerweile aber nur mehr eine untergeordnete Rolle. (Fierz und Kesselring 2005, S. 136)

1.7.5. Differentialdiagnosen

Aufgrund der bereits dargestellten Heterogenität der Erkrankung, existiert eine Vielzahl an Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen und vergleichbaren Läsionen in der MRT. Daher sollen im folgenden Kapitel die häufigsten Differentialdiagnosen aufgezählt und kurz beschrieben werden.

Zu diesen zählen unter anderem inflammatorisch demyelinisierende Erkrankungen wie die Neuromyelitis Optica oder die Akute Disseminierte Encephalomyelitis (ADEM), hypoxisch-ischämische Vaskulopathien und Vaskulitiden, infektiöse Erkrankungen wie Meningitiden, Encephalitiden und intracerebrale Abszesse sowie Erkrankungen wie die Sarkoidose oder Leukencephalopathien. (Charil et al. 2006)

Die sehr selten vorkommende Neuromyelitis Optica ist eine demyelinisierende Erkrankung mit der Tendenz, den Sehnerv und das Rückenmark anzugreifen. Pittock et al. konnten dabei nachweisen, dass 10% ihrer untersuchten Patienten Multiple Sklerose ähnliche Läsionen im Gehirn hatten. Diese Patienten hatten demnach auch Veränderungen außerhalb des Nervus Opticus und des Rückenmarks. (Pittock 2006) Grundsätzlich haben Forschungen bereits einen krankheitsspezifischen Antikörper namens NMO-IgG (Neuromyelitis Optica Immunglobulin G) im Serum nachweisen können. Als Ziel dieses Antikörpers wurde Aquaporin-4 identifiziert, welches das wichtigste Protein in Wasserkanälen des Zentralnervensystems darstellt. (Chanson et al. 2013)

Definitionsgemäß handelt es sich bei einer akuten disseminierten Encephalomyelitis (ADEM) um das erstmalige Auftreten einer polytopen Encephalopathie, welche akut oder subakut beginnt und fokale oder multifokale hyperintense Läsionen in der weißen Substanz des Zentralnervensystems zeigt. (Tenenbaum et al. 2007) Sie geht mit Symptomen wie Fieber, Myalgien, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen einher, die meist vor der neurologischen

Symptomatik auftreten. Die neurologische Funktionsstörung entsteht danach aber rasch und erreicht ihren Höhepunkt nach wenigen Tagen. Differentialdiagnostisch ist die vor allem bessere Prognose bei der ADEM, aufgrund des monophasischen Auftretens, wichtig. In der Bildgebung sind die Läsionen jedoch oft nicht mit Sicherheit von einer MS zu unterscheiden. (Politi et al. 2008)

Die wichtigste und häufigste Differentialdiagnose von Läsionen der weißen Substanz sind hingegen hypoxisch ischämische Vaskulopathien und Vaskulitiden. Diese kommen laut Charil et al. bei 5-10% aller Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr vor. (Charil et al. 2006) Ursache dafür scheinen Veränderungen in der Gefäßwandpermeabilität und eine Störung der Blut-Hirn-Schranke zu sein, die zu einer Aufnahme von Wasser in das Interstitium und folglich zu einer sekundären Demyelinisierung, zu einer Hypoperfusion sowie zu einer axonalen Störung führen können. (Fazekas und Wardlaw 2013)

Autopsieresultate zeigen auch, dass bei 25% aller Sarkoidosepatienten eine Beteiligung des Gehirns besteht. Am häufigsten scheinen dabei die Hirnnerven betroffen zu sein. In einer Studie von Pickuth et al. hatten 46% aller untersuchten Sarkoidosepatienten mit neurologischer Beteiligung jedoch Läsionen im Gehirn, die jenen einer Multiplen Sklerose ähnlich waren. (Pickuth et al. 2000)

Für Leukodystrophien sind bilaterale und symmetrische Läsionen charakteristisch, wodurch man sie von jenen der Multiplen Sklerose unterscheiden kann. (Charil et al. 2006)

1.8. Prognose

Der Verlauf der Multiplen Sklerose ist ziemlich variabel und kann bis heute trotz Einsatz modernster bildgebender Verfahren wie MRT auf individueller Ebene nicht zufriedenstellend vorausgesagt werden. Bestimmte Merkmale bzw. klinische Daten lassen aber eine gewisse Prognose des Erkrankungsverlaufs zu, welche aufgrund der Wichtigkeit in unserer Untersuchung im Folgenden genauer erläutert werden.

Confavreux et al. versuchten dazu in einer Studie zu klären, wie lange es durchschnittlich dauert, einen bestimmten EDSS-Wert (4: eingeschränkt Gehen ohne Hilfe, 6: Gehen mit einseitiger Hilfe sowie 7: Rollstuhl) ab dem Erkrankungsbeginn zu erreichen. Dabei zeigte sich, dass das Geschlecht, das Alter, die Symptome zu Beginn und die Verlaufsform, der Grad der Symptomrückbildung nach dem ersten Schub, die Zeit bis zur zweiten Krankheitsepisode sowie die Anzahl der Schübe innerhalb der ersten 5 Jahre einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben. Frauen und jüngere Patienten (<19) brauchten demnach länger, einen der festgelegten Werte zu erreichen. Es dauerte durchschnittlich 9.6, 23.1, und 30.4 Jahre bei Frauen, im Gegensatz zu 7.2, 17.2 und 25.1 Jahren bei Männern, die oben beschriebenen Werte (EDSS von 4, 6 bzw. 7) zu erreichen. Zudem zeigten RRMS-Patienten, Patienten mit einer vollkommenen Rückbildung nach dem ersten Schub und jene mit einem längeren Zeitintervall bis zur nächsten Episode eine langsamere Progredienz. (Confavreux et al. 2003)

Langer-Gould et al. verglichen 27 Studien miteinander, die sich mit den Prädiktoren im Langzeitverlauf von RRMS-Patienten beschäftigten. Dabei kamen sie zum Schluss, dass bestimmte Symptome als auch Faktoren im Verlauf einen großen Einfluss haben, während andere die Krankheit nicht oder nur gering beeinflussen. Zu ersteren zählen laut Studie vor allem Blasen- und Darmstörungen, die bereits beschriebene inkomplette Schubrückbildung zu Beginn als auch ein

geringes zeitliches Intervall zwischen den ersten 2 Schüben. Eine frühe Behinderung vervollständigt jene Faktoren, die einen stärkeren Einfluss haben und für eine schlechte Prognose sprechen. Die im Falle des Auftretens einer Optikusneuritis allgemein als positiv prädiktiv geltende Prognose konnte im Vergleich der 27 Studien nicht bestätigt werden. Weibliches Geschlecht, jüngeres Erkrankungsalter als auch Ausfallserscheinungen der Sensorik zu Erkrankungsbeginn, die ebenso als positive Prädiktoren gelten, haben laut Studie nur eine geringe bis keine Auswirkung auf den weiteren Krankheitsverlauf. (Langer-Gould et al. 2006)

Dabei ist zu beachten, dass sich diese Studien hauptsächlich bzw. zur Gänze auf RRMS-Patienten beziehen. Bei PPMS-Patienten scheinen laut Confavreux et al. klinische Variablen keinen Einfluss auf den Verlauf zu haben, ausgenommen das weibliche Geschlecht, bei welchem eine langsamere Progredienz festgestellt werden konnte. (Confavreux et al. 2003)

Myhr et al., die bezüglich des Langzeitverlaufs eine Patientenkohorte über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachteten, fanden heraus, dass 25% der Patienten nach 15 Jahren einen Rollstuhl und 39% Hilfe beim Gehen brauchten. Circa 35% der RRMS-Patienten entwickelten eine sekundär progrediente Verlaufsform und 5% waren innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben. (Myhr et al. 2001)

1.8.1. Lebenserwartung

Während die Lebenserwartung bei MS-Patienten früher um mindestens 14 bis 18 Jahre im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verkürzt war (Fierz und Kesselring 2005, S. 176), geht man heutzutage von einer durchschnittlichen Verkürzung von 6-10 Jahren aus. (Fierz und Kesselring 2005, S. 176, Brønnum-Hansen et al. 2004, Kingwell et al. 2011) Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt dabei 38-47.5 Jahre. (Hirst et al. 2008, Hader 2010, Kingwell et al. 2011) Der Großteil der in der Studie von Kingwell et al. untersuchten Patienten stand dabei nie unter einer

immunmodulierenden oder immunsuppressiven Behandlung. (Kingwell et al. 2011)
In der Studie von Brønnum-Hansen et al. wird keine Therapie erwähnt. (Brønnum-Hansen et al. 2004)

Bezüglich des Einflusses immunmodulierender Medikamente auf den Langzeitverlauf ergab eine von Goodin et al. durchgeführte Untersuchung, dass die Gabe von IFN β -1b im Vergleich mit Placebo einen signifikanten Vorteil für das Überleben bringen könnte. Innerhalb von rund 21 Jahren starben ca. 22% der untersuchten Patienten. Dabei stellte man fest, dass das Sterberisiko für Patienten unter IFN β -1b-Therapie um rund 46% niedriger war als bei denjenigen, die anfänglich nur Placebo bekamen. (Goodin et al. 2012) In diesem Zusammenhang muss jedoch auch die von Shirani et al. im Jahr 2012 publizierte Studie erwähnt werden, in welcher keine Reduktion des Fortschreitens der Beeinträchtigung durch INF-Beta festgestellt werden konnte. (Shirani et al. 2012)

Bezüglich der Beeinträchtigung durch die MS als auch der Lebenserwartung von MS-Patienten untersuchte Hader 150 Erkrankte (RRMS 75, SPMS 52, PPMS 23) über einen Zeitraum von 30 Jahren. Dabei zeigte sich, dass nach 15 Jahren rund die Hälfte der Patienten einen EDSS von mehr als 6 erreichte, was einem relativ schweren Verlauf entspricht. Während nach 25 Jahren bereits 30% der Patienten verstorben waren, stieg dieser Prozentsatz nach 30 Jahren sogar auf 70 Prozent. Zu Beginn dieser Studie lag das mittlere Alter der Patienten bei rund 45 Jahren und das durchschnittliche Erkrankungsalter wurde mit 29.7 Jahren angegeben. (Hader 2010)

Im Vergleich dazu untersuchten Ragonese et al. in Sizilien 194 MS-Patienten und verglichen diese mit 388 Patienten aus der Normalbevölkerung. Wohnort, Geburtsjahr und Geschlecht waren bei den untersuchten Gruppen gleich. Über einen Zeitraum von 20 Jahren (1981-2001) wurde daraufhin versucht, einen Unterschied bezüglich des Überlebens herauszufinden. Es zeigte sich, dass nach 20 Jahren 16.4% der MS-Patienten, aber nur 7.2% der Kontrollgruppe verstorben

waren. Das durchschnittliche Alter der Verstorbenen lag zum Zeitpunkt des Todes bei beiden Gruppen bei rund 63 Jahren. (Ragonese et al. 2010)

Die Todesursache wird mit 57.9% (Hirst et al. 2008) bzw. in einer anderen Studie mit 57% für Frauen und 71% für Männer (Ragonese et al. 2010) auf die Multiple Sklerose selbst zurückgeführt. Patienten mit einer MS-assoziierten Todesursache (z.B. durch schwere Lungenentzündungen, Lungenembolien oder schwere Entzündungen der Harnwege) starben bereits mit 62.5 Jahren, während andere im Durchschnitt ein Alter von 69.3 Jahren erreichten. (Hirst et al. 2008)

1.9. Therapie

Der Großteil der Patienten in der von uns untersuchten Kohorte wurde im Laufe der 21 Jahre zumindest über eine gewisse Zeitspanne immunmodulatorisch zum Beispiel mit einem Interferonpräparat therapiert. Der Einfluss dieser Medikamente auf den Langzeitverlauf soll daher kurz erörtert werden.

Mit der Einführung von Interferon-Beta (INF-Beta) im Jahr 1990 und Glatirameracetat im Jahr 1996 in den USA begann die moderne Ära der MS-Behandlung. Über die Wirksamkeit dieser Präparate im Langzeitverlauf gibt es jedoch unterschiedliche Ergebnisse. (Goodin 2013)

2 Studien, die die Wirkungsweise von INF-Beta über 8 bzw. 15 Jahre untersuchten, konnten nachweisen, dass die Einnahme dieses Wirkstoffs zu einer geringeren Progression der Beeinträchtigung gemessen anhand des EDSS führt. (Kappos et al. 2006, Bermel et al. 2010) Zusätzlich stellte man im Vergleich mit MS-Patienten ohne Interferon-Therapie eine geringere Schubrate (Kappos et al. 2006), als auch einen niedrigeren EDSS und eine bessere allgemeine Gesundheit nach 15 Jahren fest. (Bermel et al. 2010)

Andererseits kommt eine kanadische Untersuchung aus dem Jahr 2012 zum Ergebnis, dass INF-Beta im Langzeitverlauf zu keiner Reduktion des Fortschreitens

der Beeinträchtigung unter RRMS-Patienten führt. (Shirani et al. 2012) Dies steht jedoch in Widerspruch zur erwiesenen Evidenz der Therapie in den zulassungsrelevanten Studien. (Goodin 2013)

Zu den derzeit in Europa zugelassenen MS-Medikamenten zählen drei Interferonpräparate (Avonex®, Rebif® und Betaferon®), Glatirameracetat (Copaxone®), Mitoxantron (Novantrone®), Natalizumab (Tysabri®) sowie Fingolimod (Gilenya®).

2. Methoden

2.1 Patienten

Das Einschlusskriterium für die Berücksichtigung in unserer Untersuchung war eine Erst- oder bereits bestehende Diagnose einer Multiplen Sklerose an unserem Zentrum im Zeitraum von 1987 bis 1990, gestellt anhand der damals gültigen Poser-Kriterien. Primäres Ziel dieser Studie war es, von möglichst vielen Patienten den Langzeitverlauf der Erkrankung zu erheben. Der Stichprobenumfang umfasste initial 203 Patienten, wobei aufgrund unsystematischer Dokumentation der Patientendaten vor dem Jahr 2001 ein Teil der Patienten aus der Untersuchung post-hoc ausgeschlossen werden musste. Dies führte zu einer Reduktion des Kollektivs auf 48 Personen, bei denen ein vollständig dokumentierter Krankheitsverlauf vorlag.

Da es sich bei unserer Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, wurden die Daten den ambulanten Patientenakten der Universitätsklinik für Neurologie Graz, dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS, dem am LKH-Graz geführten MS-Register ARCHIMED sowie archivierten Akten stationärer Patienten entnommen und systematisch erfasst.

Folgende Parameter und Variablen wurden in der Studie erhoben:

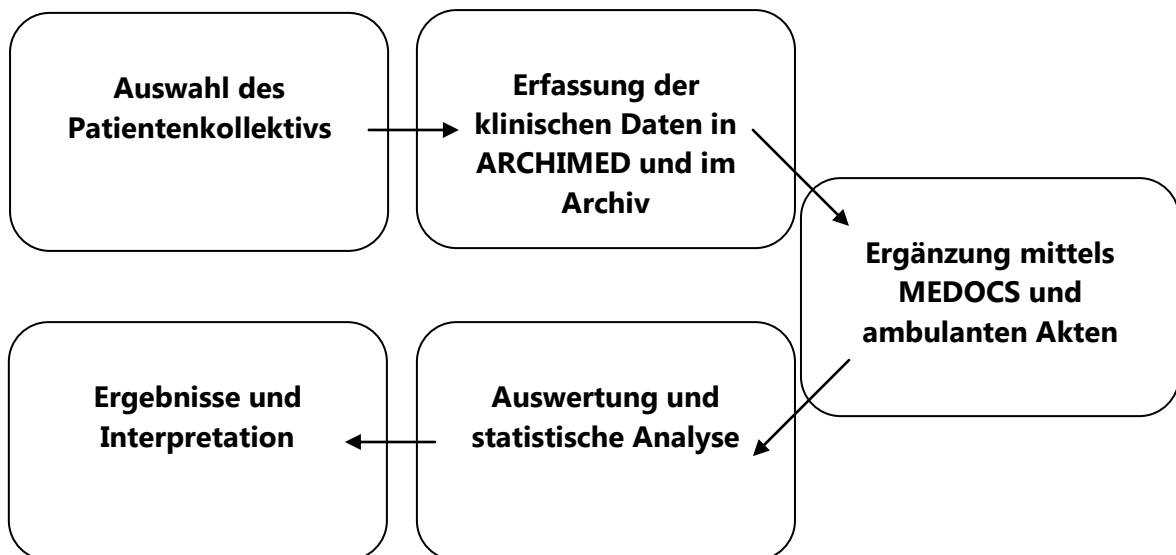
- Geschlecht
- Durchschnittliches Alter zu Erkrankungsbeginn
- Durchschnittliche Krankheitsdauer zum Einschluss
- Initiale Symptomatik
- Verlaufsform
- Zeitintervall zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung
- Zeitintervall zwischen Erstsymptomatik und sekundärer Progression (Konversion)
- Prozentsatz an Patienten, die zu einer SPMS konvertierten

- Therapie innerhalb des 21jährigen Verlaufs
- EDSS-Verlauf über den Beobachtungszeitraum von 21 Jahren
- Anteil BMS (Benigne Multiple Sklerose) nach 21 Jahren

Für die Ermittlung des EDSS-Verlaufs über die 2 Jahrzehnte lagen Daten von 26 Patienten vor. Grund dafür war die unvollständige Datenlage zu Beginn der Erkrankung. Bei 21 Patienten konnte der EDSS-Wert den archivierten Akten entnommen werden, während er bei 5 Patienten anhand des ausführlich dokumentierten neurologischen Status rekonstruiert wurde.

Die Statistik wurde für die Gesamtkohorte als auch für Frauen und Männer getrennt berechnet.

Abbildung 4: Arbeitsschritte zur Erstellung der Untersuchung



2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden, wie in Punkt 2.1 bereits beschrieben, dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS ab dem Jahr 2004, dem MS-Register ARCHIMED sowie archivierten Akten und Akten der MS-Ambulanz entnommen.

Die primäre Intention unserer Untersuchung war es, die bereits angeführten Werte in 2.1 zu ermitteln. Dabei stellten uns die teilweise lückenhaften bzw. nicht mehr vorhandenen Daten jedoch vor große Schwierigkeiten. Zuerst untersuchten wir das MS-Register ARCHIMED nach Patienten, welche zwischen 1987 und 1990 ihren Erkrankungsbeginn hatten. Um diese zu ergänzen entschlossen wir uns, für unsere Datenerhebung archivierte Akten der Bettenstationen mit einzubeziehen, die in Österreich für etwa 30 Jahre aufbewahrt werden müssen. Dies bedurfte der Durcharbeitung unzähliger Ordner, die alle Patienten bzw. Krankheitsentitäten, die in diesen 4 Jahren stationär waren, enthielten. Während in MEDOCS Patientendaten seit dem Jahr 2004 archiviert werden und die Akten der MS-Ambulanz aufgrund der nur 10 Jahre dauernden Aufbewahrungspflicht in Österreich bis etwa 2000 vollständig sind, bedurfte vor allem der Zeitraum vor dem Jahr 2000 genauerer Recherchen.

Im Endeffekt musste ein Teil der Patienten, vor allem aufgrund der lückenhaften Datenlage vor dem Jahr 2000, aus unserer Untersuchung ausgeschlossen werden.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung unserer Daten erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistics 20).

Zur Analyse der demographischen Daten wurde bei Normalverteilung der Student-T-Test herangezogen während für nicht parametrische Daten der Mann-Whitney-U-Test angewendet wurde. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Histogrammen überprüft.

Zudem wurde die Korrelation zwischen den Variablen mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman gemessen. Dieser kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei der Wert -1 bzw. +1 einen vollständig negativen bzw. positiven linearen Zusammenhang anzeigt. Der Wert 0 weist auf einen nicht vorhandenen linearen Zusammenhang hin.

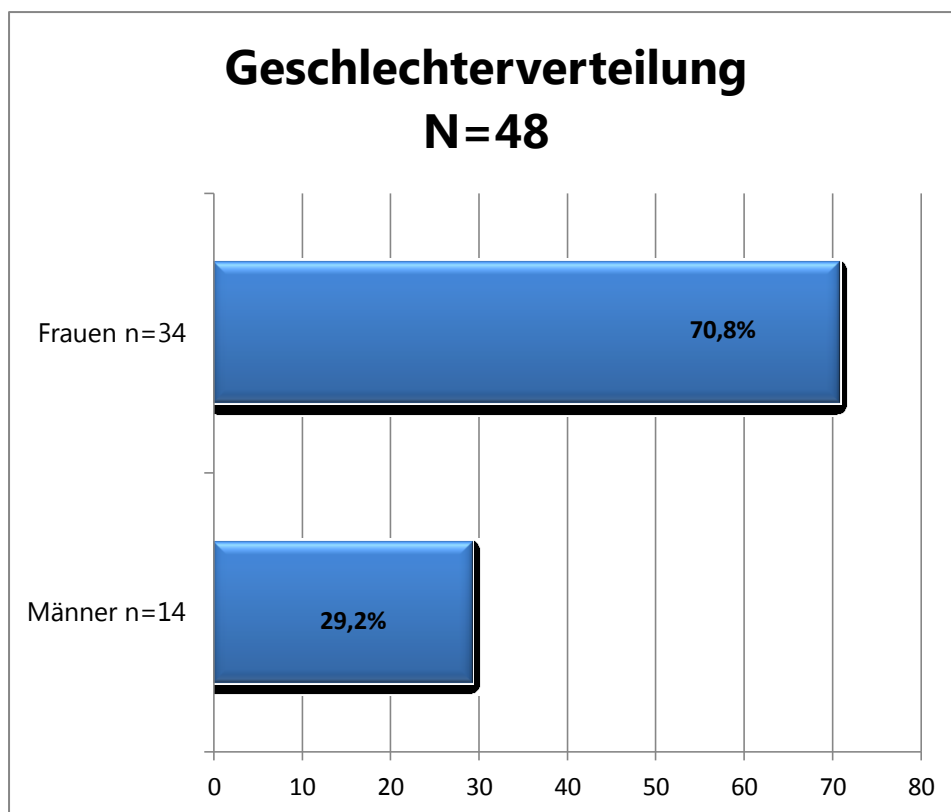
Die Verteilung zwischen Frauen und Männern, die Symptome zu Beginn der Erkrankung, die Verlaufsform als auch die Therapie während des 21jährigen Beobachtungszeitraums wurden zusätzlich mittels Balkendiagrammen dargestellt. Zur Darstellung des EDSS-Verlaufs wurde eine Verlaufsgrafik erstellt.

Bei allen Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von $p=0.05$ gesetzt.

3. Ergebnisse

Im über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 21 Jahren erfassten Kollektiv von 48 Patienten waren Frauen 2.4-mal häufiger an MS erkrankt als Männer. (34 weibliche und 14 männliche Patienten.)

Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Multiplen Sklerose



Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation lag bei 30.1 Jahren (± 9.5 Jahre). Geschlechtsspezifisch ausgewertet ergibt sich bei Frauen ein Erkrankungsalter von 29.1 Jahren (± 9.8 Jahre), während Männer bei Erstmanifestation im Durchschnitt 32.5 Jahre (± 8.5 Jahre) alt waren.

Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 58.3% der Patienten eine sekundär progrediente Verlaufsform (SPMS), 33.3% hatten einen schubförmigen Verlauf (RRMS), und bei 8.3% war die Erkrankung von Beginn an progredient (PPMS). Eine getrennte Betrachtungsweise ergibt, dass die sekundär progrediente Verlaufsform in unserer Kohorte das weibliche Geschlecht mit 52.9% deutlich seltener betraf als das Männliche mit 71.4%. 38.2% aller Frauen hatten einen schubförmigen Verlauf, während diese Rate bei Männern bei nur 21.4% lag. Die primär progrediente Verlaufsform war bei beiden Geschlechtern in etwa gleich häufig anzutreffen. (8.8% bei Frauen und 7.1% bei Männern)

Abbildung 6: Verlaufsform nach 21 Jahren (Gesamtkohorte)

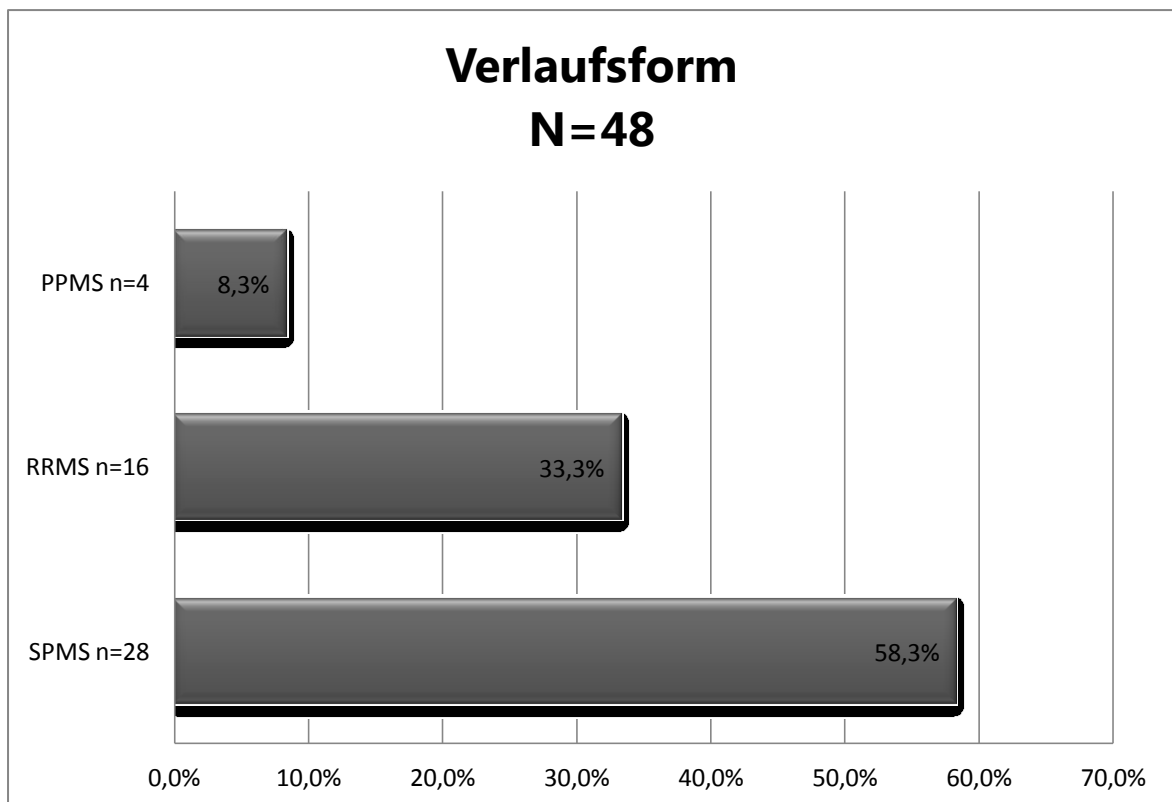


Abbildung 7: Verlaufsform nach 21 Jahren (Frauen)

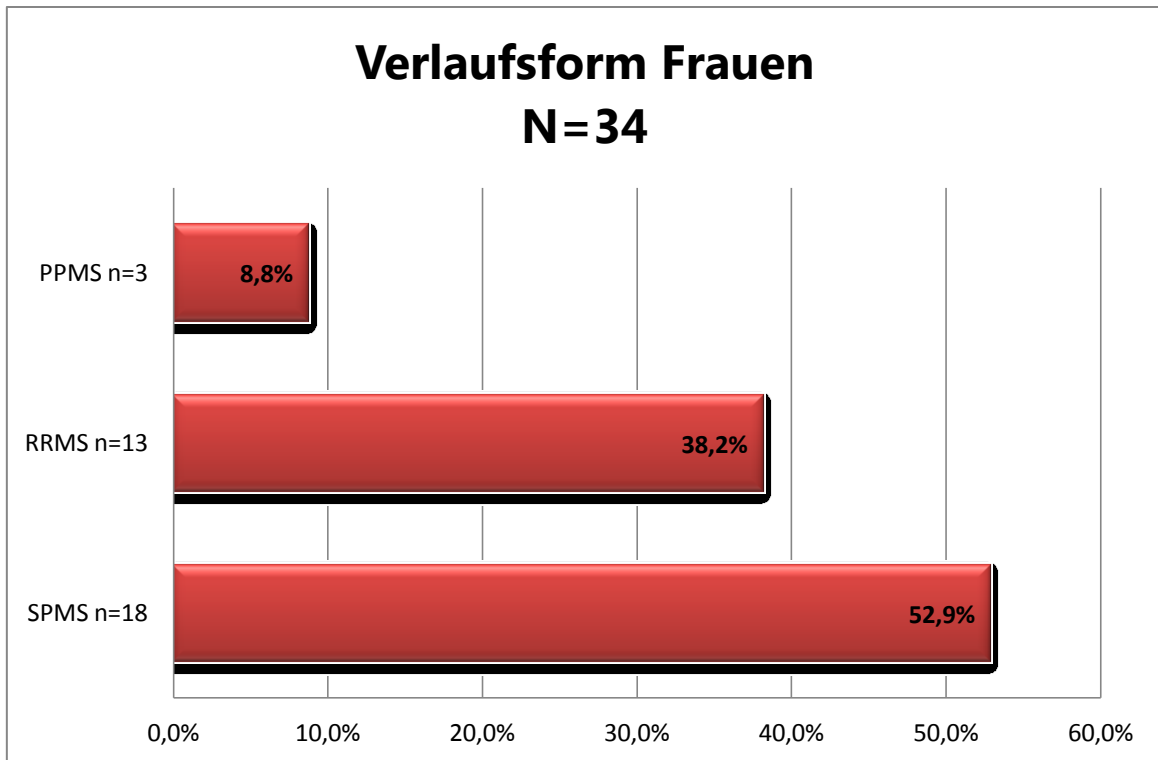
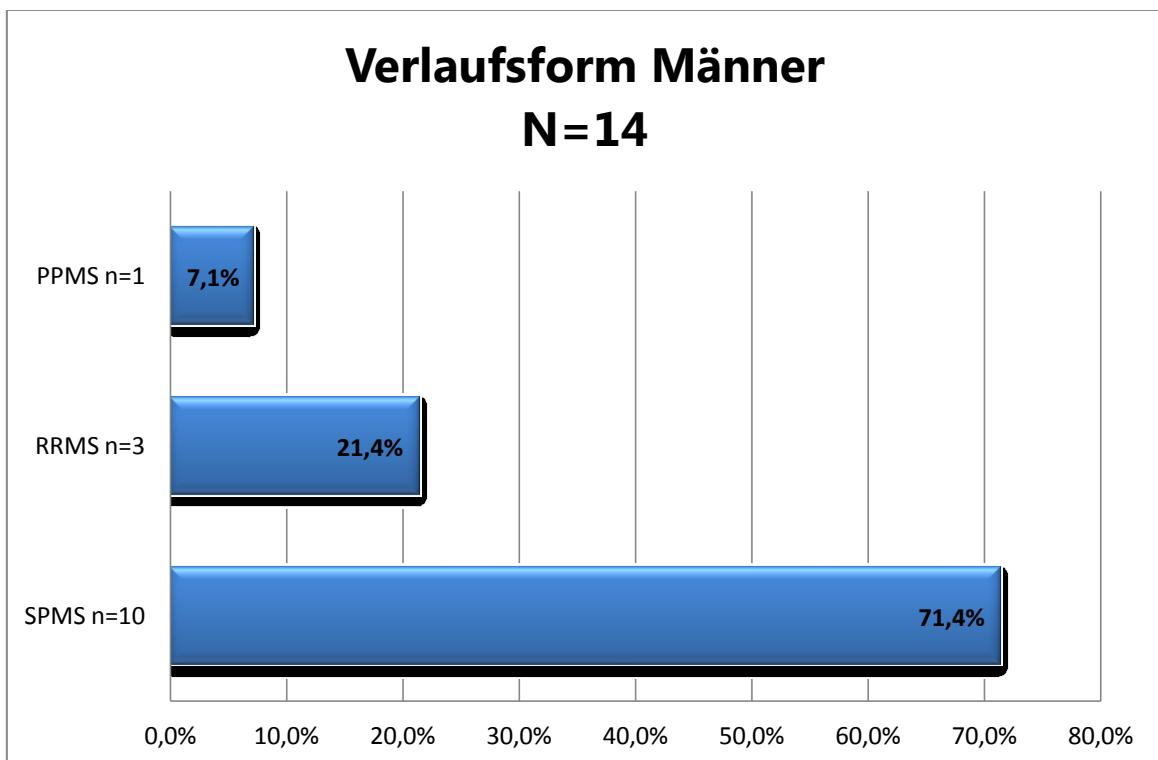
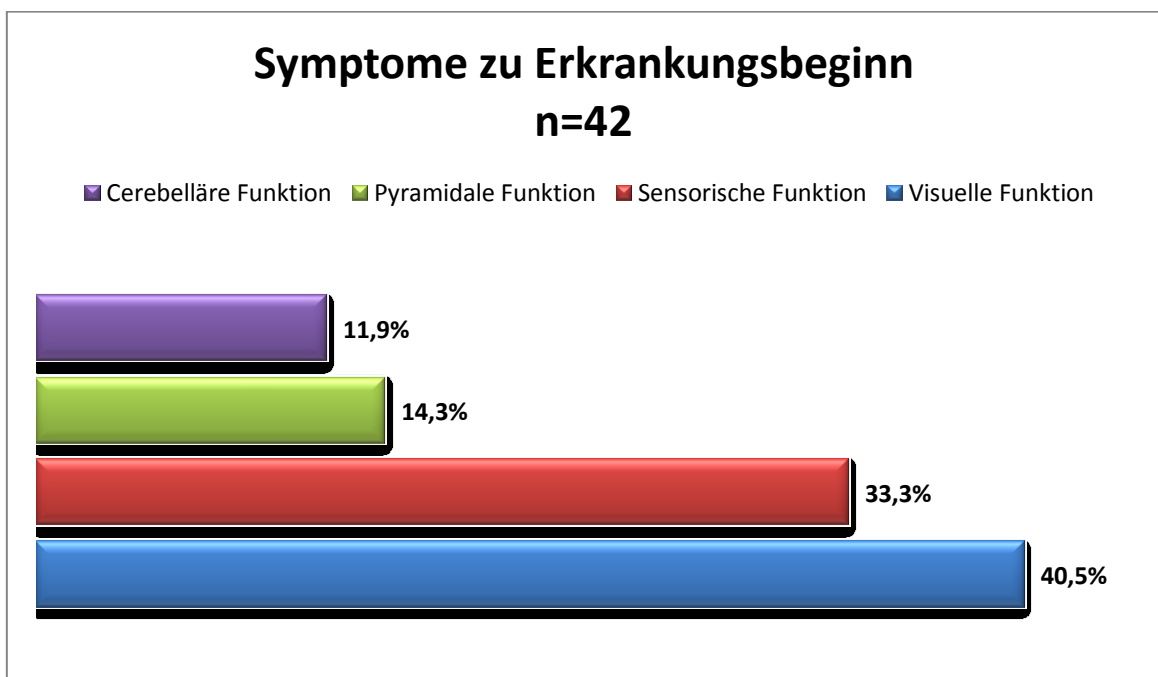


Abbildung 8: Verlaufsform nach 21 Jahren (Männer)



Die Primärsymptomatik wiederum betraf mit 40.5% das visuelle System, mit 33.3% sensorische, mit 14.3% pyramidale und mit 11.9% cerebelläre Funktionen. Bei Frauen war mit 38.7% das visuelle System, mit 35.5% sensorische, mit 16.1% pyramidale und 9.7% cerebelläre Funktionen betroffen. Männer hatten hingegen zu 45.5% visuelle Funktionsverluste, zu 27.3% sensorische, 9.1% pyramidale und 18.2% cerebelläre Ausfälle.

Abbildung 9: Symptome zu Erkrankungsbeginn



Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle nach durchschnittlich 21 Jahren erhielten 46% (n=22) der Patienten eine immunmodulierende Therapie. Rund 79% der Patienten standen innerhalb des 21jährigen Beobachtungszeitraums zumindest einmal unter einer immunmodulierenden Therapie. Geschlechtsspezifisch ausgewertet ergibt sich für Frauen eine Rate von 47% (n=16) und für Männer eine Rate von 43% (n=6).

Außerdem dauerte es in der Gesamtkohorte im Durchschnitt 4.8 Jahre (Median: 2.5 Jahre), bei Frauen im Durchschnitt 4.8 Jahre (Median: 3.0 Jahre) und bei Männern 2.8 Jahre (Median: 2.0 Jahre), bis die Diagnose einer MS gestellt wurde.

Durchschnittlich betrug die Zeitspanne bis zur Konversion von einer RRMS in eine SPMS 11.6 Jahre (n=28). Der Median liegt bei 12 Jahren, während die Spanne zwischen 1 und 23 Jahren liegt.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer von Beginn der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung betrug 21.7 Jahre, 22 Jahre für Frauen und 20.9 Jahre für Männer.

Der Grad der Behinderung, gemessen mittels EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale) stieg im Durchschnitt von einem Wert von 2.0 (0.0-5.5) zu Erkrankungsbeginn auf einen Wert von 4.1 (0.0-8.5) zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung. Bei Frauen entwickelte er sich von 1.9 (0.0-5.5) auf 3.5 (0.0-8.5) und bei Männern von 2.2 (0.0-4.0) auf 5.4 (0.0-8.5).

Der MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) stieg nach durchschnittlich 21 Jahren im Vergleich zum EDSS auf einen Wert von 3.52 (0.04-9.42) (EDSS=4.1).

Abbildung 10: Extrapolierter EDSS-Verlauf über 21 Jahre

Extrapolierter EDSS-Verlauf über 21 Jahre

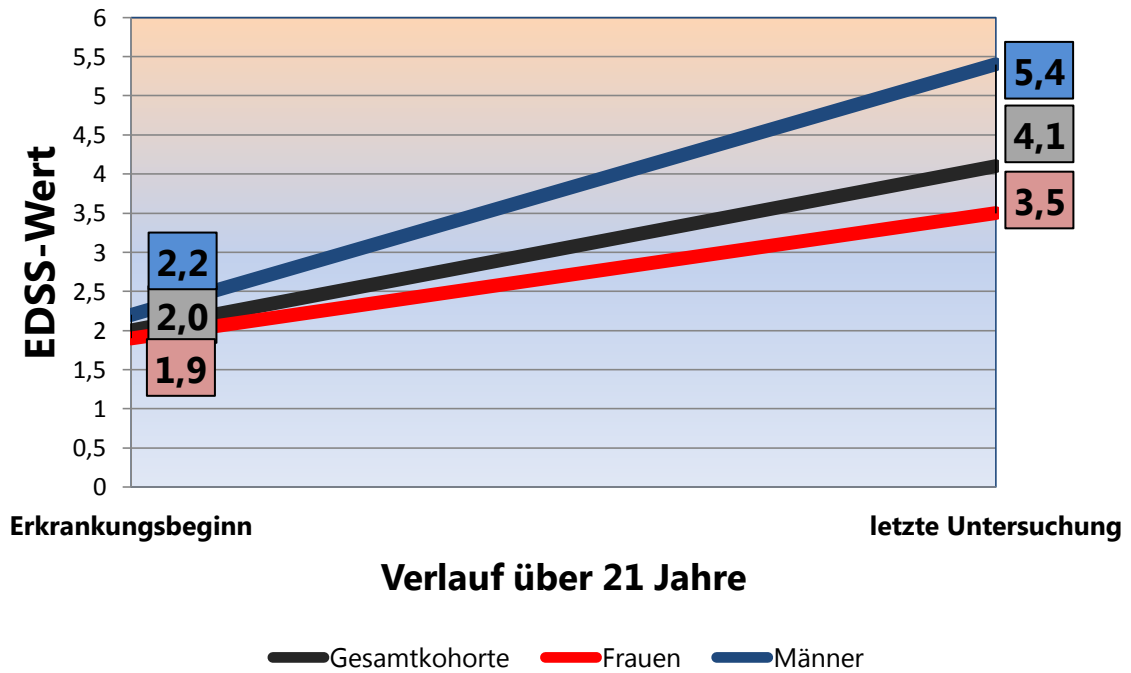


Abbildung 11: Vergleich EDSS/MSSS nach 21 Jahren

Vergleich EDSS/MSSS nach 21 Jahren

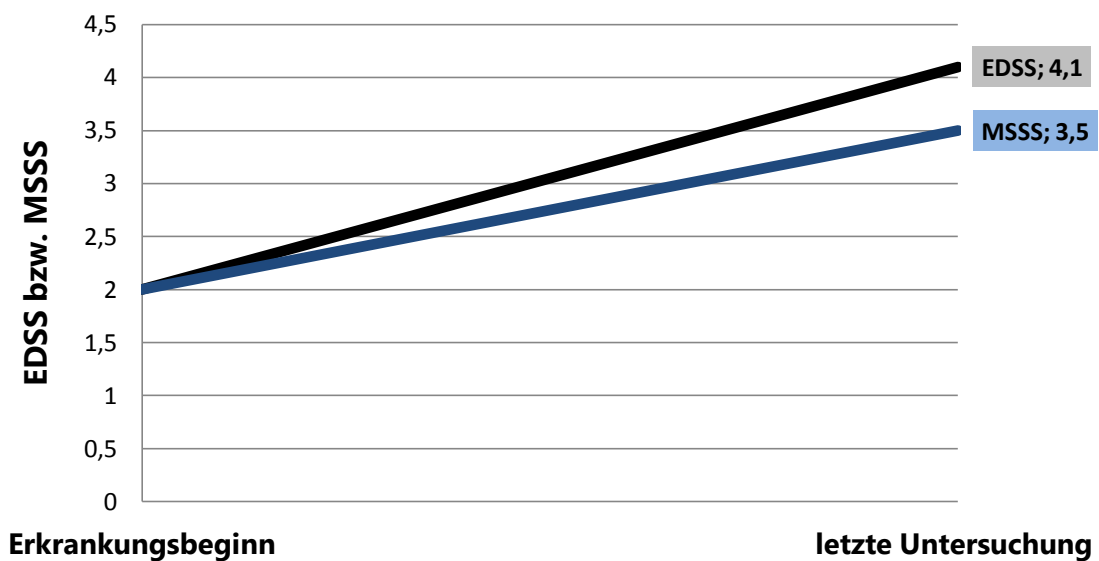


Abbildung 12: Individuelle EDSS-Verläufe

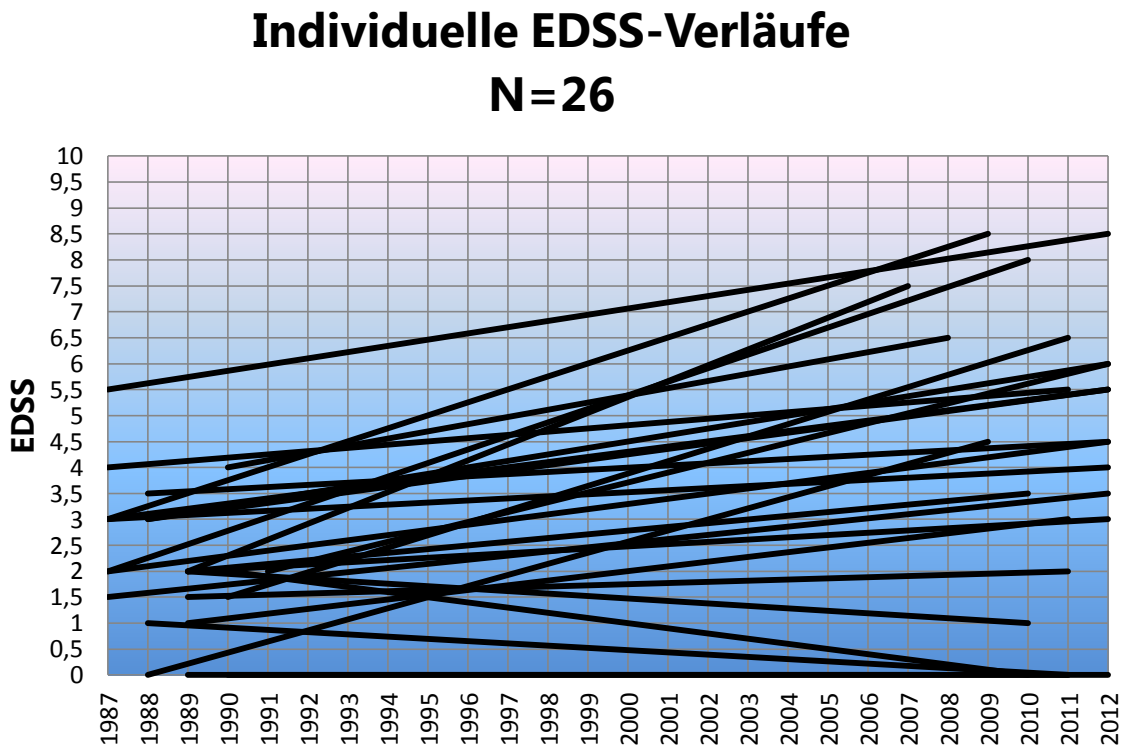
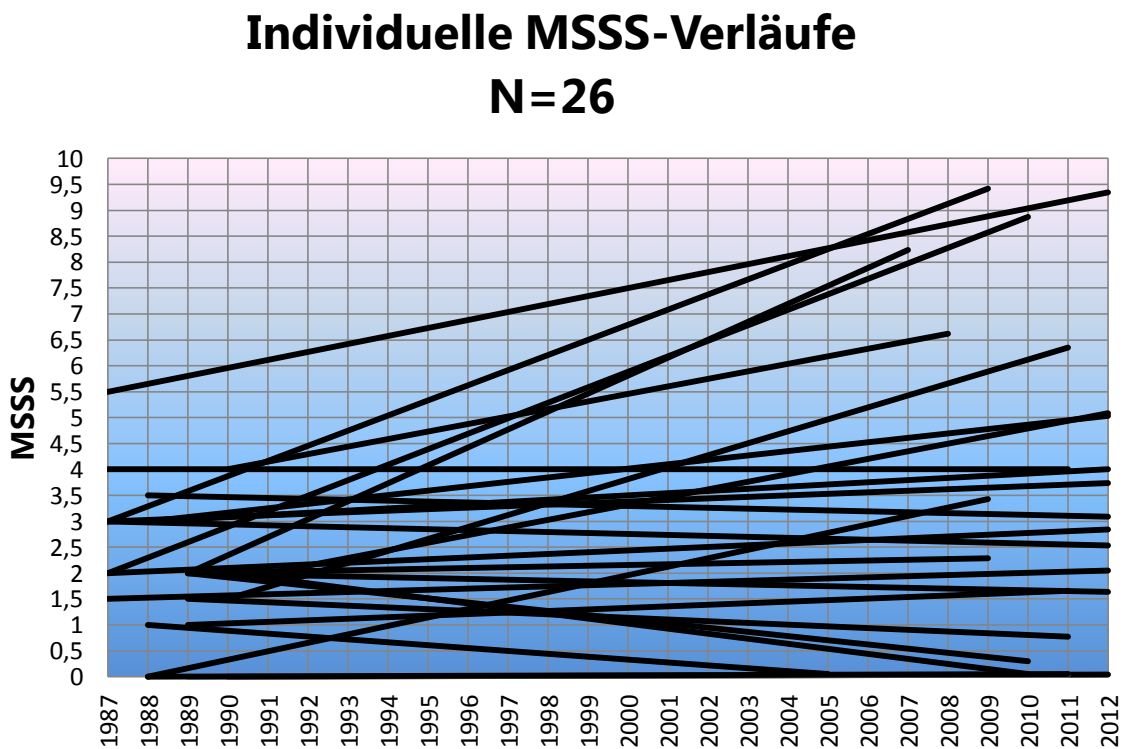


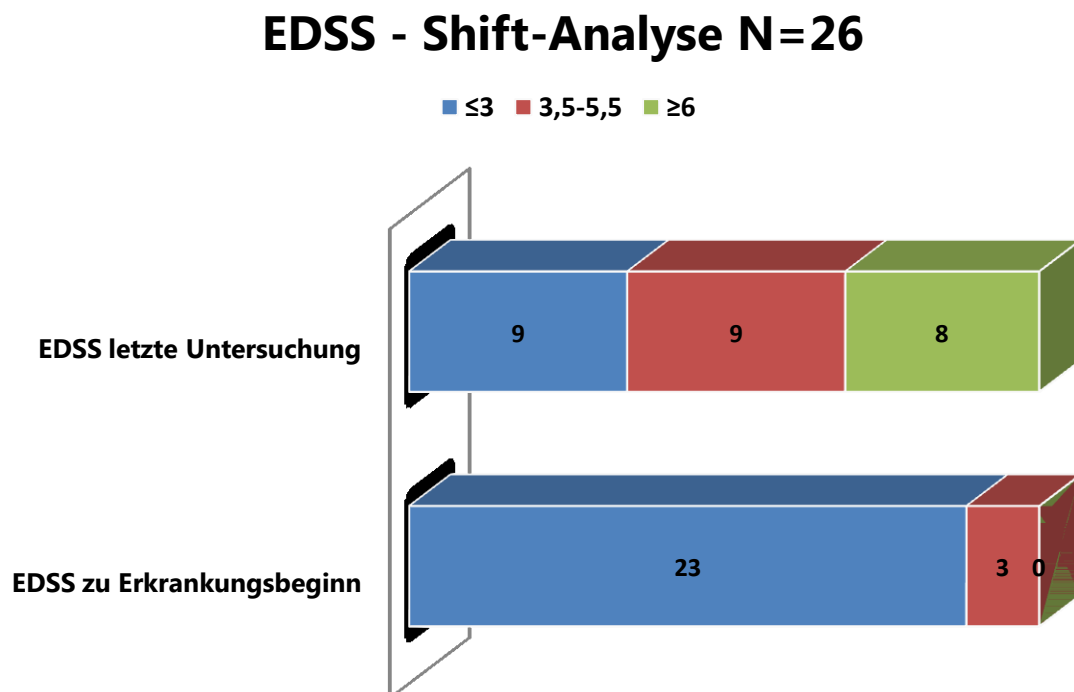
Abbildung 13: Individuelle MSSS-Verläufe



Mittels einer "Shift-Analyse" wurde erhoben, wie viele Patienten zu Erkrankungsbeginn und wie viele zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung einen EDSS von ≤ 3 , 3.5-5.5 und ≥ 6 hatten. Während zu Beginn 23 Patienten einen EDSS von ≤ 3 und 3 Patienten einen EDSS von 3.5-5.5 aufwiesen, verschob sich diese Verteilung nach 21 Jahren zu den höheren EDSS-Werten hin. Nur mehr 9 Patienten zeigten nach 21 Jahren einen EDSS von ≤ 3 , 9 einen EDSS von 3.5-5.5 und 8 hatten einen EDSS von ≥ 6 .

34.6% (n=9) unserer Patienten würden demnach nach 21 Jahren die Definition einer BMS (Benigne Multiple Sklerose) (EDSS ≤ 3 nach 15 Jahren) (Leray et al. 2013) erfüllen.

Abbildung 14: EDSS - Shift-Analyse



Um einen potentiellen Zusammenhang der von uns untersuchten Parameter (wie in Punkt 2.1 aufgeführt) herauszufinden, wurde die Korrelationsanalyse nach Spearman angewendet. Dabei zeigte sich eine starke Korrelation zwischen den

Symptomen (7 Funktionssysteme nach Kurtzke) und dem Alter zu Erkrankungsbeginn ($r=0.44$, $p=0.004$), der Verlaufsform (RRMS, SPMS, PPMS) und dem Alter zu Erkrankungsbeginn ($r=0.4$, $p=0.005$), dem EDSS-Wert zu Beginn der Erkrankung bzw. zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ($r=0.61$, $p=0.001$) sowie der Verlaufsform und dem EDSS-Wert zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ($r=0.56$, $p<0.001$).

Eine schwache Korrelation zeigte sich zwischen dem Alter zu Erkrankungsbeginn und dem EDSS-Wert zu Erkrankungsbeginn ($r=0.41$, $p=0.04$), dem Alter zu Erkrankungsbeginn und der Zeitspanne zwischen Auftreten der Erkrankung und der Diagnose ($r=0.29$, $p=0.047$), der Verlaufsform und den Symptomen zu Erkrankungsbeginn ($r=0.39$, $p=0.01$) und der Verlaufsform und dem EDSS-Wert zu Beginn der Erkrankung ($r=0.48$, $p=0.01$).

Tabelle 7: Klinische Parameter (Gesamtkohorte, Frauen, Männer)

	Gesamtkohorte	Frauen	Männer	Signifikanz m-w
Patientenanzahl				
Gesamtkohorte	48			
Männer	14 (29%)			
Frauen	34 (71%)			
Geschlechterverhältnis	2.4			
Alter zu Erkrankungsbeginn (Jahre)				
Mittelwert (Median)	30.2 (29.5)	29.2 (29.5)	32.6 (30.5)	p=0.262 ¹
RRMS-Patienten (Mittelwert)	29.2	28.0	32.0	p=0.187 ¹
PPMS-Patienten (Mittelwert)	40.5			
Krankheitsdauer (Jahre)				
Mittelwert	21.7	22.0	20.9	p=0.268 ¹
Beobachtungszeit (Jahre)				
Mittelwert (Median)	21.2 (22.0)	21.4 (22.0)	20.9 (22.0)	p=0.534 ¹
Verlaufsform (Erkrankungsbeginn)				
RRMS	44 (91.7%)	31 (91.2%)	13 (92.9%)	
PPMS	4 (8.3%)	3 (8.8%)	1 (7.1%)	
Verlaufsform (letzte Untersuchung)				
RRMS	16 (33.3%)	38.2%	21.4%	
SPMS	28 (58.3%)	52.9%	71.5%	p=0.675 ¹
PPMS	4 (8.3%)	8.8%	7.1%	
Initiale Symptomatik				
Visuell	17 (40.5%)	38.7%	45.5%	
Sensorisch	14 (33.3%)	35.5%	27.3%	
Pyramidal	6 (14.3%)	16.1%	9.1%	p=0.791 ¹
Cerebellär	5 (11.9%)	9.7%	18.2%	
Erstsymptomatik bis Diagnose (Jahre)				
Mittelwert (Median)	4.8 (2.5)	4.8 (3.0)	2.8 (2.0)	p=0.755 ²
Erstsymptomatik bis sekundäre Progredienz (Jahre) (N=28)				
Mittelwert (Median)	11.8 (12.0)	11.2 (11.0)	12.1 (12.5)	p=0.760 ¹
EDSS (N=26) (Mittelwert)				
Zu Erkrankungsbeginn	2.0	1.9	2.2	p=0.573 ²
Nach 21 Jahren	4.1	3.5	5.4	p=0.090 ²
Immunmodulierende Therapie				
Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups	22 (45.8%)	16 (47.1%)	6 (42.9%)	

RRMS: Relapsing remitting multiple sclerosis, PPMS: Primary progressive multiple sclerosis, SPMS: secondary progressive multiple sclerosis, EDSS: Expanded disability status Scale. ¹T-Test, ²Mann-Whitney-U-Test

4. Diskussion

Im Folgenden soll nun diskutiert werden, inwieweit sich die von uns erhobenen Ergebnisse mit jenen vergleichbarer Studien decken bzw. ob Abweichungen zu diesen Untersuchungen bestehen.

Auch wenn unsere Studie auf einer relativ kleinen Patientenkohorte basiert (n=48), konnten bezüglich der Verteilung zwischen Frauen und Männern, dem Alter zu Erkrankungsbeginn, der Verlaufsform und dem Zeitpunkt der Konvertierung von einer RRMS zu einer SPMS Werte ermittelt werden, die im Großen und Ganzen jenen in großen MS-Studien entsprechen.

Zusammenfassend lag das Geschlechterverhältnis bei 2.4/1, zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts. Das Alter bei Erkrankungsbeginn betrug im Durchschnitt 30.1 Jahre. Während am Ende des 21jährigen Beobachtungszeitraums 58.3% der Patienten eine sekundär-progrediente Verlaufsform entwickelt hatten, zeigten 33.3% weiterhin einen schubförmigen Verlauf, wohingegen 8.3% von Beginn an primär-progredient waren. 40.5% der Patienten litten zu Erkrankungsbeginn an visuellen Symptomen, 33.3% an sensorischen, 14.3% an pyramidalen und 11.9% an cerebellären Funktionseinschränkungen. Die Beeinträchtigung, gemessen anhand des EDSS, stieg innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Wert von 2.0 auf einen Wert von 4.1. Vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnose der Erkrankung selbst vergingen im Durchschnitt 4.8 Jahre (Median: 2.5 Jahre). Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung standen 45.8% unserer MS-Patienten unter einer Therapie mit immunmodulierenden Medikamenten.

Einen Kernpunkt unserer Studie stellte die Beobachtung des EDSS-Verlaufs über 21 Jahre dar, welcher schließlich den Schweregrad der Behinderung widerspiegelt. Dabei konnten wir für die Gesamtkohorte einen Wert von 2.0 für den

Erkrankungsbeginn und einen Wert von 4.1 für den Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung nach rund 21 Jahren ermitteln. Im Vergleich mit anderen Studien zeigt sich, dass es sich bei unserer Patientenkohorte um einen relativ „benignen“ Krankheitsverlauf handelt. Nur 30.8% (n=8) unserer Patienten erreichten innerhalb von 21 Jahren einen EDSS von 6 oder höher, während 34.6% (n=9) die Definition einer BMS ($EDSS \leq 3$) erfüllten. In anderen Studien erreichen die Untersuchten im Durchschnitt nach 12 Jahren (Confavreux et al. 2003), nach 11.4 Jahren (Confavreux et al. 2000) oder nach 15.9 Jahren (Debouverie et al. 2008) bereits einen EDSS-Wert von 4. Nach durchschnittlich 18 Jahren (Scalfari et al. 2010), 23.1 Jahren (Confavreux et al. 2000) oder 24.5 Jahren (Debouverie et al. 2008) erreichen diese Patienten bereits einen EDSS-Wert von 6. 25% der von Myhr et al. untersuchten Patienten erreichten innerhalb des 14.4-jährigen Beobachtungszeitraums einen EDSS-Wert von über 7 (Rollstuhl) (Myhr et al. 2001), während in unserer Patientengruppe nach 21 Jahren nur rund 15% auf einen Rollstuhl angewiesen waren. Rund 19% unserer untersuchten Patienten zeigten hingegen nach 21 Jahren keine neurologische Beeinträchtigung, also einen EDSS-Wert von 0.

Einen wichtigen Punkt stellt auch der Unterschied zwischen Frauen und Männern dar. Wir fanden heraus, dass Männer ausgehend von einem primär höheren Ausgangs-EDSS nach 21 Jahren auch einen weitaus höheren EDSS-Wert im Verlauf als Frauen erreichten. Während dieser von durchschnittlich 2.2 auf 5.4 stieg (n=14), verlief die Erkrankung bei Frauen wesentlich leichter. So stieg der EDSS-Wert beim weiblichen Geschlecht von einem primär niedrigeren Ausgangspunkt von 1.9 auf einen Wert von 3.5 (n=34) nach 21 Jahren. (EDSS zu Beginn der Erkrankung: $p=0.573$, EDSS zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung: $p=0.090$) Dabei ist jedoch zu beachten, dass es wohl aufgrund der geringen Fallzahl und der großen Streuung keinen signifikanten Unterschied für den Ausgangs-EDSS und lediglich einen Trend für den EDSS zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung gibt. Dieser

Sachverhalt wird aber in anderen Studien zumindest durch den schlechteren Verlauf bei Männern bestätigt. Während Frauen nach durchschnittlich 16.3 Jahren einen EDSS von 4 und nach 24.3 Jahren einen EDSS von 6 erreichten, hatten Männer bereits nach 11.3 Jahren einen EDSS von 4 und waren nach durchschnittlich 19.2 Jahren auf einen Rollstuhl angewiesen. (Debouverie et al. 2008) Ebenso entwickelte sich der EDSS in einer anderen Studie nach 9.6 bzw. 23.1 Jahren bei Frauen und nach 7.2 bzw. 17.2 Jahren bei Männern auf einen Wert von 4 bzw. 6. (Confavreux et al. 2003)

Vergleicht man das Geschlechtsverhältnis von 2.4/1 in unserem Kollektiv mit einer Studie von Confavreux, so zeigt sich, dass 68% der RRMS-Patienten Frauen und 32% Männer waren. Bei den SPMS-Patienten der Studie waren 61% Frauen und 39% Männer. (Confavreux 2006) Bei diesem Vergleich muss jedoch beachtet werden, dass unsere Untersuchung sowohl RRMS-, SPMS- und PPMS-Patienten enthält, wobei der Anteil der primär progredienten Patienten von 4 Personen keine statistische Aussage zulässt. Debouverie et al. hatten in ihrer Untersuchung einen Frauenanteil von 72% und einen Männeranteil von 28%. (Debouverie et al. 2008) Scalfari et al. zeigten ähnliche Ergebnisse mit einem Anteil an Frauen von 68.8% und an Männern von 31.2%. (Scalfari et al. 2010) Eine im Jahr 2002 in Österreich durchgeführte Prävalenzstudie zeigt, dass 71.7% der Untersuchten weiblich und 28.3% männlich waren. (Baumhackl et al. 2002) Wir kommen damit in unserer Studie in einem Ambulanzkollektiv auf dasselbe Ergebnis wie Baumhackl et al. in einer epidemiologischen Studie vor rund 10 Jahren.

Untersucht man hingegen Patienten, die an einer PPMS leiden, kommt man zum Schluss, dass es bezüglich der Häufigkeit keinen großen Unterschied zwischen Frauen und Männern gibt. Cottrell et al. untersuchten 216 Patienten mit einer diagnostizierten primär progredienten Verlaufsform. Von diesen Patienten waren 93 männlich und 123 weiblich, was einem Verhältnis von 1:1.4 entspricht. (Cottrell

et al. 1999) Von unseren 48 Patienten hatten, wie bereits erwähnt, nur 4 eine PPMS (3 Frauen, 1 Mann).

In der Literatur gibt es Hinweise, dass sich dieses Verhältnis bei der MS im Laufe der Zeit anscheinend ändert. 3 Studien konnten dabei einen signifikanten Anstieg des Auftretens einer Multiplen Sklerose bei Frauen feststellen. Barnett et al., Orton et al. und Trojano et al. fanden heraus, dass sich das Geschlechterverhältnis im Sinne einer Zunahme bei Frauen innerhalb von rund 35, 50 bzw. 60 Jahren verändert hat. (Barnett et al. 2003, Orton et al. 2006, Trojano et al. 2012) Über die Gründe dafür kann bis jetzt jedoch nur spekuliert werden. Eine genetische Ursache kann aufgrund des kurzen Zeitraums dieser Erhöhung jedoch ausgeschlossen werden. Daher geht man von Umweltfaktoren bzw. Gen-Umwelt-Interaktionen aus. (Orton et al. 2006)

Unsere Patienten waren im Durchschnitt 30.1 Jahre (± 9.5 Jahre) alt, als bei ihnen die Erkrankung erstmalig auftrat. Während Frauen durchschnittlich mit 29.1 Jahren (± 9.8 Jahren) erkrankten, waren Männer 32.5 Jahre (± 8.5 Jahre) alt, als sich die Erkrankung das erste Mal klinisch manifestierte ($p=0.262$). Auch hierbei zeigen sich im Vergleich mit anderen Studien, zumindest in Bezug auf die Gesamtkohorte, ähnliche Ergebnisse.

So ergeben andere Untersuchungen für Männer und Frauen gemeinsam ein durchschnittliches Alter von 33 Jahren (± 10 Jahre) (Debouverie et al. 2008), von 28.5 Jahren (Scalfari et al. 2010), von 29.1 Jahren (± 14.2 Jahre) (Houzen et al. 2003) oder von 32.5 Jahren (Myhr et al. 2001). Auch die in Österreich durchgeführte Untersuchung aus dem Jahr 2002 kommt auf ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 31 Jahren (± 10 Jahre) (Baumhackl et al. 2002).

In unserer Studie sind wiederum PPMS- als auch RRMS-Patienten in die Berechnung mit einbezogen worden. Eine getrennte Betrachtungsweise legt jedoch dar, dass Patienten mit einer primär progredienten Verlaufsform zu

Erkrankungsbeginn deutlich älter sind als jene mit einem schubförmigen Verlauf. In unserem Fall waren die 4 PPMS-Patienten im Durchschnitt 40.5 Jahre alt, während jene mit einem schubförmigen Verlauf ein Alter von 29.2 Jahren hatten. Auch wenn ein Vergleich aufgrund der geringen Fallzahl (n=4) eigentlich nicht zulässig ist, lässt sich angesichts der großen Differenz der beiden Werte ein deutlicher Unterschied ablesen. Laut Confavreux sind RRMS-Patienten bei Erstmanifestation im Durchschnitt 29.4 Jahre (± 9.3 Jahre) alt. (Confavreux 2006) Kremenchutzky et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass PPMS-Patienten mit durchschnittlich 38.6 Jahren deutlich älter sind. (Kremenchutzky et al. 2006)

33.3% unserer Patienten hatten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung nach wie vor einen schubförmigen Verlauf, 58.3% hingegen konvertierten zu einem sekundär progredienten Verlauf und 8.3% litten bereits seit Erkrankungsbeginn an einer primär progredienten Verlaufsform. Rund 90% der Patienten zeigten somit einen schubförmigen Verlauf zu Beginn der Erkrankung.

Damit deckt sich dieses Ergebnis in etwa mit den Daten anderer Studien. Von den 1844 Patienten, die Confavreux et al. im Jahr 2000 untersuchten, hatten 1562 eine RRMS (85%) und 282 eine PPMS (15%) zu Erkrankungsbeginn. (Confavreux et al. 2000) Auch andere Studien ergeben ähnliche Ergebnisse: So hatten Debouverie et al. 87% RRMS- und 13% PPMS-Patienten (Debouverie et al. 2008) sowie Myhr et al. einen etwas höheren Anteil an PPMS-Patienten mit 18.6%, während RRMS-Patienten 81.4% des Patientenkollektivs ausmachten. (Myhr et al. 2001)

Wie bereits beschrieben, zeigten 58.3% unserer Patienten nach 21 Jahren eine sekundäre Progredienz, welche nach durchschnittlich 11.6 Jahren auftrat. Scalfari et al. erhoben nach einem Beobachtungszeitraum von 28 Jahren einen Anteil von 66.2% für die Gesamtkohorte (Scalfari et al. 2010). Dabei scheint auch von Wichtigkeit, dass in unserer Untersuchung 52.9% aller Frauen, aber 71.4% aller

Männer nach 21 Jahren sekundär progredient waren. Dies deckt sich somit mit der weit verbreiteten Annahme eines schlechteren Verlaufs bei Männern.

Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Erkrankungsbeginn und dem Auftreten einer sekundären Progression betrug 11.6 Jahre (Median: 12 Jahre, Spanne: 1-23 Jahre). Bei Kremenutzky et al. zeigte sich im Vergleich ein Intervall von 10.3 Jahren. (Kremenutzky et al. 2006) Debouverie et al. ermittelten hingegen einen Wert von 20 Jahren, wobei eine Spanne zwischen 1 und 51 Jahren vorliegt. (Debouverie et al. 2008) Renoux et al., die nur MS-Fälle mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 16. Lebensjahr untersuchten, fanden heraus, dass bei diesem Patientenkollektiv im Durchschnitt 28 Jahre vergingen, bis es zu einer sekundären Progression kam. Das mittlere Alter der Patienten lag demnach bei 41 Jahren, als eine SPMS auftrat. (Renoux et al. 2007)

Bezüglich der Symptomatik zu Erkrankungsbeginn ergibt unsere Untersuchung im Vergleich mit anderen Studien abweichende Ergebnisse. 40.5% unserer Patienten zeigten initial eine visuelle Symptomatik, eine fast doppelt so hohe Rate verglichen mit 14-21.5% in anderen Studien (Confavreux et al. 2003, Myhr et al. 2001, Scalfari et al. 2010), etwa doppelt so häufig eine Beeinträchtigung des visuellen Systems zeigten. Während weitere 33.3% an sensorischen Symptomen litten, zeigten nur 14.3% pyramidale und 11.9% cerebelläre Symptome.

Die 806 von Scalfari et al. untersuchten Patienten hatten zu 54.3% sensorische Symptome, zu 21.3% eine visuelle Symptomatik, zu 20.7% war der Hirnstamm betroffen, während 17.3% der Patienten eine pyramidale und nur 6.3% eine cerebelläre Symptomatik zeigten. (Scalfari et al. 2010) Vergleicht man diese Studie wiederum mit einer anderen, so können auch hier nur wenige Gemeinsamkeiten gefunden werden. Myhr et al. weisen nur einen Anteil von 20% mit einer sensorischen Symptomatik auf, während 14.1% visuelle und 17.3% pyramidale Symptome zeigen. Bei 30% ist hingegen der Hirnstamm oder das Cerebellum betroffen. Für rund 17% wird der Befall mehrerer Systeme angegeben. (Myhr et al.

2001) Bezüglich der Primärsymptomatik und deren Auswirkung auf den Verlauf kann gesagt werden, dass Blasen- und Darmstörungen als negative Prädiktoren gelten, während die als allgemein positiv prädiktiv geltenden Initialsymptome wie ein Befall des Sehnervs oder der Sensorik im Vergleich mehrerer Studien keine übereinstimmenden Ergebnisse zeigen (Optikusneuritis) bzw. laut diesen Studien keinen Einfluss auf den Verlauf haben (sensorische Primärsymptomatik). (Langer-Gould et al. 2006) Laut Ramsaransing et al., die 9 Studien mit insgesamt 2204 Patienten miteinander verglichen, hat eine Optikusneuritis zu Beginn aber sehr wohl einen positiv prädiktiven Wert. Zudem stellten sie fest, dass das Nichtvorhandensein von pyramidalen Symptomen zu Erkrankungsbeginn mit einem eher "benignen" Verlauf assoziiert ist. (Ramsaransing et al. 2001)

Somit würden in unserer Untersuchung sowohl der hohe Anteil (40.5%) an Patienten mit visuellen Primärsymptomen als auch die niedrige Anzahl (14.3%) an Patienten mit einer Beeinträchtigung des pyramidalen Systems ein Indiz für den "benignen" Verlauf darstellen.

Wie bereits erwähnt, zeigte unsere Studienkohorte eine vergleichsweise langsame Erkrankungsprogredienz.

Ein Grund für diesen eher „benignen“ Verlauf (9 Patienten (34.6%) mit einem EDSS von ≤ 3 nach durchschnittlich 21 Jahren) in unserer Studie könnte die hohe Anzahl an Patienten sein, die während des Beobachtungszeitraums therapiert wurde bzw., die zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung immer noch mit einer immunmodulierenden Therapie behandelt wurde.

So wurden 79% aller Patienten zumindest über einen gewissen Zeitraum innerhalb der 21 Jahre therapiert, während bei der letzten Kontrolle immer noch 45.8% der Patienten unter einer Behandlung mit immunmodulierenden Medikamenten standen.

Dass der Terminus "benigne" allerdings kontrovers zu sehen ist, wurde bereits einleitend geschildert. So konnten Leray et al. nachweisen, dass dieser Terminus nicht zwangsläufig einen benignen Verlauf nach weiteren 10 Jahren bedeuten muss. Im Beobachtungszeitraum von 30 Jahren konnte nach jeder Dekade nur mehr die Hälfte des Patientenguts als „benign“ eingestuft werden. (Leray et al. 2013) Es muss auch beachtet werden, dass aus methodischen Gründen Faktoren, wie eine anzunehmende Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und deren Einfluss auf die Lebensqualität im Rahmen dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnte.

Als Limitation im Hinblick auf die Generalisierbarkeit der Befunde muss gesehen werden, dass ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die bis heute regelmäßig die Multiple Sklerose-Ambulanz der Neurologischen Klinik in Graz aufsuchten, was wiederum bedeutet, dass es sich vermutlich um ein Patientenkollektiv handelt, das durch die Erkrankung noch nicht so schwer beeinträchtigt war. Alle anderen Patienten, die nicht bzw. nicht mehr in ambulanter Behandlung waren bzw. die möglicherweise während der 21 Jahre verstorben waren, waren aufgrund des Designs unserer Studie ausgeschlossen worden. Der Grund dafür sind wiederum ein noch nicht vorhandenes MS-Register in Österreich, sowie die Bestimmung darüber, dass archivierte Akten ab einem bestimmten Zeitpunkt vernichtet werden. So werden Ambulanzakten in Österreich nach 10 Jahren und Akten stationärer Patienten nach 30 Jahren aus den Archiven entfernt. Zusätzlich besteht das elektronische Patienteninformationssystem „MEDOCS“ erst seit dem Jahr 2004.

Dies kann als Anregung verstanden werden, diesbezüglich ein österreichweites Register zu schaffen, welches die Durchführung von Langzeitstudien sowie die Behandlung als auch die Suche nach Komorbiditäten dieser Erkrankung deutlich erleichtern würde, und so gleichzeitig Verbesserungen im Bereich der Langzeitversorgung bringen könnte.

Dahingehend muss auch bemerkt werden, dass es für andere Erkrankungen bereits ein solches Register gibt. So besteht seit 2003 ein Stroke Unit Register, an dem im Jahr 2012 34 der 35 Stroke Units in Österreich aktiv beteiligt waren und in welches allein im Jahr 2010 rund 12.000 Aufnahmen (Schlaganfälle und Nicht-Schlaganfälle) eingegeben wurden. (Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft)

Zudem bestehen auch in anderen Ländern seit Jahren entsprechende MS-Register. So wurde in Dänemark bereits im Jahr 1948 ein solches Register eingeführt, das bis zum Jahr 1993 12.070 Fälle, also rund 90% aller Patienten mit einer gesicherten Multiplen Sklerose enthielt. (Koch-Henriksen 1999) Auch Schweden führt seit 1996 eine eigene MS-Datenbank, die vor allem die Forschung und Behandlung von MS fördern soll. (Ahlgren et al. 2011) In Norwegen besteht seit 1998 ein MS-Register, das im Jahr 2006 rund 50-60% aller MS-Patienten erfasste. (Myhr et al. 2006)

5. Zusammenfassung:

Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf der Multiplen Sklerose über einen Zeitraum von 21 Jahren zu untersuchen, da es in Österreich keine und international nur sehr wenige Studien zum Langzeitverlauf dieser Erkrankung gibt. Trotz der relativ kleinen Patientenkohorte (n=48) konnten bezüglich der Verteilung zwischen Frauen und Männern, dem Alter zu Erkrankungsbeginn, der Verlaufsform und dem Zeitpunkt der Konvertierung von einer RRMS zu einer SPMS ähnliche Ergebnisse wie in großen internationalen Studien ermittelt werden. Die Untersuchung der Beeinträchtigungsentwicklung anhand des EDSS zeigte aber, dass ein größerer Teil unserer Patientenkohorte, im Vergleich mit anderen Studien, einen relativ „benignen“ Verlauf aufwies. Nach durchschnittlich 21 Jahren erreichten 9 Patienten (34.6%) einen EDSS von ≤ 3 , 9 (34.6%) einen EDSS zwischen 3.5 und 5.5 und nur 8 (30.8%) einen EDSS von ≥ 6 . Dies kann einerseits an der großen Anzahl an Patienten liegen, die mit immunmodulierenden Medikamenten behandelt wurde, andererseits aber auch daran, dass viele Patienten, die nicht regelmäßig bzw. nicht mehr in ambulanter Behandlung waren (Patienten, die schon schwer beeinträchtigt waren oder Patienten, die bereits verstorben waren) aufgrund der fehlenden Frequentierung an unserer Ambulanz nicht erfasst wurden. Aus diesen Gründen scheinen vollständige Register - wie sie in anderen Ländern existieren - sinnvoll und erstrebenswert.

Literaturverzeichnis

AHLGREN, C.; ODÉN A.; LYCKE J., 2011. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Multiple Sclerosis Journal*, 17 (8), 901-908.

ALONSO, A. and HERNÁN, M. A., 2008. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 71(2), 129-135.

ALROUGHANI, R.; AL HASHEL, J.; LAMDHAD, S.; AHMED, S. F., 2012. Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria. *ISRN Neurology*, 2012 (3), 1-6.

ANDERSSON, P. B.; WAUBANT, E.; GEE, L.; GOODKIN, D. E., 1999. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Archives of Neurology*, 56 (9), 1138-1142.

BARNETT, M. H.; WILLIAMS, D. B.; DAY, S.; MACASKILL, P.; MCLEOD, J.G., 2003. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *Journal of the Neurological Sciences*, 213 (1-2), 1-6.

BAUMHACKL, U.; EIBL, G.; GANZINGER, U.; HARTUNG, H. P.; MAMOLI, B.; PFEIFFER, K. P.; FAZEKAS, F.; VASS, K., 2002. Prevalence of multiple sclerosis in Austria. Results of a nationwide survey. *Neuroepidemiology*, 21 (5), 226-234.

BERMEL, R.; WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; BOURDETTE, D.; FOULDS, P.; YOU, X.; RUDICK, R., 2010. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*, 16 (5), 588-596.

BÖ, L.; GEURTS, J. J. G.; MÖRK, S. J.; VAN DER VALK, P., 2006. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113, 48-50.

BREX, P. A.; CICCARELLI, O.; O'RIORDAN, J. I.; SAILER, M.; THOMPSON, A. J.; MILLER, D. H., 2002. A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 346 (3), 158-164.

BRØNNUM-HANSEN, H.; KOCH-HENRIKSEN, N.; STENAGER, E., 2004. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, 127, 844-850.

CHANSON, J-B.; ALAME, M.; COLLONGUES, N.; BLANC, F.; FLEURY, M.; RUDOLF, G.; SEZE, J. DE; VINCENT, T., 2013. Evaluation of Clinical Interest of Anti-Aquaporin-4 Autoantibody Followup in Neuromyelitis Optica. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013 (7), 1-7.

CHARIL, A.; YOUSRY, T. A.; ROVARIS, M.; BARKHOF, F.; STEFANO, N. DE; FAZEKAS, F.; MILLER, D. H.; MONTALBAN, X.; SIMON, J. H.; POLMAN, C.; FILIPPI, M., 2006. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurology*, 5 (10), 841-852.

COMPSTON, A. and COLES, A., 2008. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372 (9648), 1502-1517.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.; MOREAU, T.; ADELEINE, P., 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343 (20), 1430-1438.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.; ADELEINE, P., 2003. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, 126 (4), 770-782.

CONFAVREUX, C., 2006. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129 (3), 606-616.

COTTRELL, D. A.; KREMENCHUTZKY, M.; RICE, G. P. A.; KOOPMAN, W. J.; HADER, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G. C., 1999. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 122, 625-639.

DEBOUVERIE, M.; PITTION-VOUYOVITCH, S.; LOUIS, S.; GIULLEMIN, F., 2008. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology*, 15 (9), 916-921.

FANGERAU, T.; SCHIMRIGK, S.; HAUPTS, M.; KAEDER, M.; AHLE, G.; BRUNE, N.; KLINKENBERG, K.; KOTTERBA, S.; MÖHRING, M.; SINDERN, E., 2004. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurologica Scandinavica*, 109, 385-389.

FAZEKAS, F.; BARKHOF, F.; FILIPPI, M.; GROSSMAN, R. I.; LI, D. K.; MCDONALD, W. I.; MCFARLAND, H. F.; PATY, D. W.; SIMON, J. H.; WOLINSKY, J. S.; MILLER, D. H., 1999. The

contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 53 (3), 448-456.

FAZEKAS, F. and WARDLAW, J. M., 2013. The origin of white matter lesions: a further piece to the puzzle. *Stroke*, 44 (4), 951-952.

FIERZ, W. and KESSELRING, J., 2005. Multiple Sklerose. 4. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer.

FISNIKU, L. K.; BREX, P. A.; ALTMANN, D. R.; MISZKIEL, K. A.; BENTON, C. E.; LANYON, R.; THOMPSON, A. J.; MILLER, D. H., 2008. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131 (3), 808-817.

GOLD, R.; LININGTON, C.; LASSMANN, H., 2006. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain*, 129 (8), 1953-1971.

GOODIN, D. S.; REDER, A. T.; EBERS, G. C.; CUTTER, G.; KREMENCHUTZKY, M.; OGER, J.; LANGDON, D.; RAMETTA, M.; BECKMANN, K.; DESIMONE, T. M.; KNAPPERTZ, V., 2012. Survival in MS: A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology*, 78, 1315-1322.

GOODIN, D., 2013. The Use of Interferon Beta and Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*, 33 (01), 13-25.

GRANIERI, E.; CASETTA, I.; TOLA, M. R.; FERRANTE, P., 2001. Multiple sclerosis: infectious hypothesis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22 (2), 179-185.

HADER, W. J., 2010. Disability and survival of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 37 (1), 28-35.

HAFLER, D. A., 2004. Multiple sclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, 113 (6), 788-795.

HANSEN, T.; SKYTTE, A.; STENAGER, E.; PETERSEN, H. C.; BRØNNUM-HANSEN, H.; KYVIK, K. O., 2005. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Multiple Sclerosis*, 11 (5), 504-510.

HARTING, I.; MEYDING-LAMADÉ, U.; HÄHNEL, S., 2004. Formale MRT-Kriterien in der Diagnose der Multiplen Sklerose. *Radiologie up2date*, 4 (2), 107-122.

HEMMINKI, K.; LI, X.; JOHANSSON, S-E.; SUNDQUIST, K.; SUNDQUIST, J., 2006. Re: Familial risk of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 163 (9), 870-875.

HIRST, C.; SWINGLER, R.; COMPSTON, D. A. S.; BEN-SHLOMO, Y.; ROBERTSON, N. P., 2008. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79 (9), 1016-1021.

HOBART, J.; FREEMAN, J.; THOMPSON, A., 2000. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain*, 123, 1027-1040.

HOUZEN, H.; NIINO, M.; KIKUCHI, S.; FUKAZAWA, T.; NOGOSHI, S.; MATSUMOTO, H.; TASHIRO, K., 2003. The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *Journal of the Neurological Sciences*, 211 (1-2), 49-53.

KAPPOS, L.; TRABOULSEE, A.; CONSTANTINESCU, C.; ERÄLINNA, J-P.; FORRESTAL, F.; JONGEN, P.; POLLARD, J.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; SINDIC, C.; STUBINSKI, B.; UITDEHAAG, B.; LI, D., 2006. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 67 (6), 944-953.

KINGWELL, E.; VAN DER KOP, M.; ZHAO, Y.; SHIRANI, A.; ZHU, F.; OGER, J.; TREMLETT, H., 2011. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83 (1), 61-66.

KOCH-HENRIKSEN, N., 1999. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Multiple Sclerosis*, 5 (4), 293-296.

KREMENCHUTZKY, M.; COTTRELL, D.; RICE, G.; HADER, W.; BASKERVILLE, J.; KOOPMAN, W.; EBERS, G. C., 1999. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*, 122, 1941-1950.

KREMENCHUTZKY, M.; RICE, G. P. A.; BASKERVILLE, J.; WINGERCHUK, D. M.; EBERS, G. C., 2006. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*, 129 (3), 584-594.

KURTZKE, J. F., 1983. Disability Rating Scales in Multiple Sclerosis.

LANGER-GOULD, A.; POPAT, R. A.; HUANG, S. M.; COBB, K.; FONTOURA, P.; GOULD, M. K.; NELSON, L. M., 2006. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. A Systematic Review. *Archives of Neurology*, 63, 1686-1691.

LERAY, E.; COUSTANS, M.; LE PAGE, E.; YAOUANQ, J.; OGER, J.; EDAN, G., 2013. 'Clinically definite benign multiple sclerosis', an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from a 30-year observational study. *Multiple Sclerosis*, 19 (4), 458-465.

LINK, H. and HUANG, Y., 2006. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *Journal of Neuroimmunology*, 180 (1-2), 17-28.

LUBLIN, F. D. and REINGOLD, S. C., 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46 (4), 907-911.

LUCCHINETTI, C.; BRÜCK, W.; PARISI, J.; SCHEITHAUER, B.; RODRIGUEZ, M.; LASSMANN, H., 2000. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, 47 (6), 707-717.

MCDONALD, W. I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOODKIN, D.; HARTUNG, H. P.; LUBLIN, F. D.; MCFARLAND, H. F.; PATY, D. W.; POLMAN, C. H.; REINGOLD, S. C.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; SIBLEY, W.; THOMPSON, A.; VAN DEN NOORT, S.; WEINSHENKER, B. Y.; WOLINSKY, J. S., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50 (1), 121-127.

MEHLIG, M. and MITTELBRONN, M., 2008. Immunpathogenese der Multiplen Sklerose – Mechanismen bei der Entstehung von MS-Läsionen. *Psychoneuro*, 34 (06/07), 307-311.

MILLER, D.; BARKHOF, F.; MONTALBAN, X.; THOMPSON, A.; FILIPPI, M., 2005. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology*, 4 (5), 281-288.

MILLER, D. H.; CHARD, D. T.; CICCARELLI, O., 2012. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurology*, 11 (2), 157-169.

MILLER, J. R., 2004. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*, 10 (3 Suppl B), 4-11.

MYHR, K. M.; RIISE, T.; VEDELER, C.; NORTVEDT, M. W.; GRØNNING, R.; MIDGARD, R.; NYLAND, H. I., 2001. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Multiple Sclerosis*, 7 (1), 59-65.

MYHR, K. M.; GRYTTE, N.; AARSETH, J. H.; NYLAND, H., 2006. The Norwegian Multiple Sclerosis National Competence Centre and National Multiple Sclerosis registry – a resource for clinical practice and research. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113 (183), 37-40.

NIELSEN, N. M.; WESTERGAARD, T.; ROSTGAARD, K.; FRISCH, M.; HJALGRIM, H.; WOHLFAHRT, J.; KOCH-HENRIKSEN, N.; MELBYE, M., 2005. Familial Risk of Multiple Sclerosis: A Nationwide Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 162 (8), 774-778.

NOSEWORTHY, J. H.; LUCCHINETTI, C.; RODRIGUEZ, M.; WEINSHENKER, B.; BRIAN, G., 2000. Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343 (13), 938-952.

ÖSTERREICHISCHE SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT: Stroke Unit Register. URL http://www.oegsf.at/aerzte/index.php?page=cmsms_tags.

ORTON, S.-M.; HERRERA, B. M.; YEE, I. M.; VALDAR, W.; RAMAGOPALAN, S. V.; SADOVNICK, A. D.; EBERS, G. C., 2006. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurology*, 5 (11), 932-936.

OZAKBAS, S.; CAGIRAN, I.; ORMECI, B.; IDIMAN, E., 2004. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 218 (1-2), 3-7.

OZAKBAS, S.; KAYA, D.; IDIMAN, E., 2012. Early Onset Multiple Sclerosis Has Worse Prognosis Than Adult Onset Multiple Sclerosis Based on Cognition and Magnetic Resonance Imaging. *Autoimmune Diseases*, 2012 (6), 1-5.

PACHNER, A. R. and STEINER, I., 2009. The multiple sclerosis severity score (MSSS) predicts disease severity over time. *Journal of Neurological Sciences*, 278 (1-2), 66-70.

PENDER, M. P. and GREER, J. M., 2007. Immunology of multiple sclerosis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 7 (4), 285-292.

PICKUTH, D.; SPIELMANN, R. P.; HEYWANG-KÖBRUNNER, S. H., 2000. Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis. *European Radiology*, 10 (6), 941-944.

PITTOCK, S. J.; LENNON, V. A.; KRECKE, K.; WINGERCHUK, D. M.; LUCCHINETTI, C. F.; WEINSHENKER, B. G., 2006. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. *Archives of Neurology*, 63 (3), 390-396.

POLITI, M.; PAPANAGIOTOU, P.; GRUNWALD, I. Q.; ROTH, C.; REITH, W., 2008. Akute disseminierte Enzephalomyelitis. *Der Radiologe*, 48 (6), 553-559.

POLMAN, C. H.; O'CONNOR, P. W.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; MILLER, D. H.; PHILLIPS, J. T.; LUBLIN, F. D.; GIOVANNONI, G.; WAJGT, A.; TOAL, M.; LYNN, F.; PANZARA, M. A.; SANDROCK, A. W., 2006. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 354 (9), 899-910.

POLMAN, C. H.; REINGOLD, S. C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J. A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F. D.; MONTALBAN, X.; O'CONNOR, P.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A. J.; WAUBANT, E.; WEINSHENKER, B.; WOLINSKY, J. S., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69 (2), 292-302.

POPESCU, V.; AGOSTA, F.; HULST, H. E.; SLUIMER, I. C.; KNOL, D. L.; SORMANI, M. P.; ENZINGER, C.; ROPELE, S.; ALONSO, J.; SASTRE-GARRIGA, J.; ROVIRA, A.; MONTALBAN, X.; BODINI, B.; CICCARELLI, O.; KHALEELI, Z.; CHARD, D. T.; MATTHEWS, L.; PALACE, J.; GIORGIO, A.; DE STEFANO, N.; EISELE, P.; GASS, A.; POLMAN, C. H.; UITDEHAAG, B. M. J.; MESSINA, M. J.; COMI, G.; FILIPPI, M.; BARKHOF, F.; VRENKEN, H., 2013. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84 (10), 1082-1091.

POSER, C. M.; PATY, D. W.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, W. I.; DAVIS, F. A.; EBERS, G. C.; JOHNSON, K. P.; SIBLEY, W. A.; SILBERBERG, D. H.; TOURTELLOTTE, W. W., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13 (3), 227-231.

PUGLIATTI, M.; ROSATI, G.; CARTON, H.; RIISE, T.; DRULOVIC, J.; VECSEI, L.; MILANOV, I., 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology*, 13 (7), 700-722.

RAGONESE, P.; ARIDON, P.; MAZZOLA, M. A.; CALLARI, G.; PALMERI, B.; FAMOSO, G.; TERRUSO, V.; SALEMI, G.; D'AMELIO, M.; SAVETTIERI, G., 2010. Multiple sclerosis survival: a population-based study in Sicily. *European Journal of Neurology*, 17 (3), 391-397.

RAMSARANSING, G.; MAURITS, N.; ZWANIKKEN, C.; DE KEYSER, J., 2001. Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. *Multiple Sclerosis*, 7 (5), 345-347.

RENOUX, C.; VUKUSIC, S.; MIKAELOFF, Y.; EDAN, G.; CLANET, M.; DUBOIS, B.; DEBOUVERIE, M.; BROCHET, B.; LEBRUN-FRENAY, C.; PELLETIER, J.; MOREAU, T.; LUBETZKI, C.; VERMERSCH, P.; ROULLET, E.; MAGY, L.; TARDIEU, M.; SUISSA, S.; CONFAVREUX, C., 2007. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *The New England Journal of Medicine*, 356 (25), 2603-2613.

ROSATI, G., 2001. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22 (2), 117-139.

ROTHWELL, P. M. and CHARLTON, D., 1998. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64 (6), 730-735.

ROXBURGH, R. H. S. R.; SEAMAN, S. R.; MASTERMAN, T.; HENSIEK, A. E.; SAWCER, S. J.; VUKUSIC, S.; ACHITI, I.; CONFAVREUX, C.; COUSTANS, M.; LE PAGE, E.; EDAN, G.; MCDONNELL, G. V.; HAWKINS, S.; TROJANO, M.; LIGUORI, M.; COCCO, E.; MARROSU, M. G.; TESSER, F.; LEONE, M. A.; WEBER, A.; ZIPP, F.; MITERSKI, B.; EPPLER, J. T.; OTURAI, A.; SØRENSEN, P. S.; CELIUS, E. G.; LARA, N. T.; MONTALBAN, X.; VILLOSLADA, P.; SILVA, A. M.; MARTA, M.; LEITE, I.; DUBOIS, B.; RUBIO, J.; BUTZKUEVEN, H.; KILPATRICK, T.; MYCKO, M. P.; SELMAJ, K. W.; RIO, M. E.; SÁ, M.; SALEMI, G.; SAVETTIERI, G.; HILLERT, J.; COMPSTON, D. A. S., 2005. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*, 64 (7), 1144-1151.

SÁ, M. J., 2012. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70 (9), 733-740.

SCALFARI, A.; NEUHAUS, A.; DEGENHARDT, A.; RICE, G. P.; MURARO, P. A.; DAUMER, M.; EBERS, G. C., 2010. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, 133 (7), 1914-1929.

SHIRANI, A.; YINSHAN, Z.; KARIM, M. E.; EVANS, C.; KINGWELL, E.; VAN DER KOP, M. L.; OGER, J.; GUSTAFSON, P.; PETKAU, J.; TREMLETT, H., 2012. Association Between Use of Interferon Beta and Progression of Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Journal of the American Medical Association*, 308 (3), 247-256.

SMITH, K. J. and MCDONALD, W. I., 1999. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 354 (1390), 1649-1673.

STADELMANN, C. and BRÜCK, W., 2008. Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 255 (S1), 12-18.

STANGEL, M.; FREDRIKSON, S.; MEINL, E.; PETZOLD, A.; STÜVE, O.; TUMANI, H., 2013. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 9 (5), 267-276.

TENEMBAUM, S.; CHITNIS, T.; NESS, J.; HAHN, J. S., 2007. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 68 (16 Suppl 2), 23-36.

TROJANO, M.; LUCCHESI, G.; GRAZIANO, G.; TAYLOR, B. V.; SIMPSON, S.; LEPORE, V.; GRAND'MAISON, F.; DUQUETTE, P.; IZGUIERDO, G.; GRAMMOND, P.; AMATO, M. P.; BERGAMASCHI, R.; GIULIANI, G.; BOZ, C.; HUPPERTS, R.; VAN PESCH, V.; LECHNER-SCOTT, J.; CRISTIANO, E.; FIOL, M.; OREJA-GUEVARA, C.; SALADINO, M. L.; VERHEUL, F.; SLEE, M.; PAOLICELLI, D.; TORTORELLA, C.; D'ONGHIA, M.; IAFFALDANO, P.; DIRENZO, V.; BUTZKUEVEN, H.; PAUL, F., 2012. Geographical Variations in Sex Ratio Trends over Time in Multiple Sclerosis. *Plos One*, 7 (10), 1-9.

TWORK, S.; WIESMETH, S.; SPINDLER, M.; WIRTZ, M.; SCHIPPER, S.; PÖHLAU, D.; KLEWER, J.; KUGLER, J., 2010. Disability status and quality of life in multiple sclerosis: non-linearity of the Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 55-60.

WALLIN, M. T.; PAGE, W. F.; KURTZKE, J. F., 2004. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Annals of Neurology*, 55 (1), 65-71.