

**Diplomarbeit**

**Untersuchungen zur Bedeutung des Timed 25-Foot Walk  
als Maß der Gangbeeinträchtigung bei Multipler  
Sklerose**

eingereicht von

**Bernadette Gassner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer. nat. Daniela Theresia Pinter und

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Christian Enzinger, MBA

Graz, am 15.03.2021

*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, am 15.03.2021*

*Bernadette Gassner eh.*

## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit und während meiner gesamten Studienzeit unterstützt haben.

Allen voran gilt mein Dank Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer. nat. Daniela Theresia Pinter für ihr Engagement, ihre Geduld und ihre ausgezeichnete, kompetente Betreuung bei der Planung und Erstellung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt auch Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Christian Enzinger, der meine Arbeit mit größter Sorgfalt betreut und mit seiner herausragenden klinischen und wissenschaftlichen Expertise bereichert hat.

Meinen Dank möchte ich auch Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Michael Khalil, PhD aussprechen, der mich mit fachlichen Anregungen und Tipps unterstützt hat.

Bei Herrn Mag. Dr. rer. nat Gerhard Bachmaier möchte ich mich für die Unterstützung bei der Datenextraktion aus der RDA-Datenbank bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Familie und bei meinem Freund Michael ganz herzlich bedanken, die mich in allen Lebenslagen bedingungslos unterstützt und mir so mein Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	vi
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
Zusammenfassung .....	x
Abstract .....	xii
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie der Multiplen Sklerose .....	1
1.2 Ätiologie.....	2
1.3 Pathogenese .....	4
1.4 Pathologie und Histopathologie.....	6
1.5 Verlauf und Symptomatik .....	8
1.5.1 Radiologisch isoliertes Syndrom .....	9
1.5.2 Klinisch isoliertes Syndrom .....	9
1.5.3 Schubförmige Multiple Sklerose .....	10
1.5.4 Progrediente Multiple Sklerose .....	11
1.5.5 Symptome .....	11
1.5.6 Gangfunktion bei Multipler Sklerose .....	12
1.5.7 Prognose.....	13
1.6 Diagnostik .....	14
1.6.1 Magnetresonanztomographie .....	15
1.6.2 Laboruntersuchungen.....	17
1.6.3 Evozierte Potenziale .....	18
1.7 Expanded Disability Status Scale (EDSS) .....	18
1.8 Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) .....	21
1.8.1 Nine-Hole-Peg-Test (9-HPT).....	21
1.8.2 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) .....	22
1.8.3 Timed 25-Foot Walk (T25-FW).....	22
1.9 Therapie.....	23
1.9.1 Krankheitsmodifizierende Therapie der schubförmigen MS .....	23

1.9.2	Therapie des akuten Schubes .....	27
1.9.3	Krankheitsmodifizierende Therapie der progredienten MS.....	27
1.9.4	Symptomatische Therapie.....	28
2	Zielsetzung.....	30
3	Material und Methoden .....	31
3.1	ArchiMed-RDA.....	31
3.1.1	Stammdatenblatt .....	31
3.1.2	Visite .....	31
3.1.3	MRT.....	32
3.2	Ergänzung der Datenbank .....	32
3.3	Datenextraktion und Studienkohorte .....	33
3.4	Datenaufbereitung.....	35
3.5	Statistische Analyse .....	36
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Patientinnen und Patienten .....	37
4.2	Häufigkeit und Schweregrad von Gangbeeinträchtigungen.....	39
4.3	T25-FW und demographische bzw. klinische Daten.....	41
4.3.1	T25-FW und Geschlecht .....	41
4.3.2	T25-FW und Alter .....	41
4.3.3	T25-FW und Verlaufsform.....	43
4.3.4	T25-FW und Medikation .....	45
4.3.5	T25-FW und Erkrankungsdauer .....	46
4.3.6	T25-FW und Schubrate.....	47
4.3.7	T25-FW und EDSS.....	48
4.4	Explorative Evaluierung des zeitlichen Verlaufes der Gangbeeinträchtigungen bei MS	51
4.4.1	Demographische und klinische Daten zur Baseline und zum Follow-up .....	51
4.4.2	EDSS und T25-FW im Verlauf.....	53
4.4.3	Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, Verschlechterung bzw. keiner Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite ....	55
5	Diskussion.....	63
5.1	Gangbeeinträchtigungen bei MS .....	63
5.2	Verlauf der Gangbeeinträchtigungen.....	69

5.3	Limitationen .....	73
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	74
	Literaturverzeichnis .....	77

## Abkürzungen und deren Erklärung

9-HPT	Nine-Hole-Peg-Test
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
ANRR	Annualized Relapse Rate / Annualisierte Schubrate
AQP4	Aquaporin-4
BL	Baseline
CD	Cluster of Differentiation
CIS	Clinically Isolated Syndrome / Klinisch isoliertes Syndrom
Cramer-V	Kontingenzkoeffizient / $\chi^2$ -basiertes Zusammenhangsmaß
CRION	Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy
CRP	C-reaktives Protein
DD	Disease Duration / Erkrankungsdauer
DIR	Dual-Inversion-Recovery
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery
FS	Funktionelle Systeme der EDSS
HLA	Human Leukocyte Antigen
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IQR	Interquartile Range / Interquartilsabstand
JC-Virus	John Cunningham-Virus
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMP	Matrix-Metalloproteasen
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MTR	Magnetization Transfer Ratio

n	Anzahl
NAWM	Normal-Appearing White Matter
NEDA	No Evidence of Disease Activity
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders
NO	Stickstoffmonoxid
OpenMEDOCS	Elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primary-progressive MS / Primär progrediente MS
PSIR	Phase-sensitive Inversion Recovery
p-Wert	Signifikanzwert
RDA	ArchiMed-RDA / Research, Documentation & Analysis / Datenbank
RIS	Radiologically Isolated Syndrome / Radiologisch isoliertes Syndrom
RRMS	Relapsing-remitting MS / Schubförmige MS
$r_s$	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SD	Standard Deviation / Standardabweichung
SPMS	Secondary-progressive MS / Sekundär progrediente MS
SPSS	IBM SPSS Statistics / Statistikprogramm
SWI	Susceptibility-Weighted Imaging
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumornekrosefaktor
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLA-4	Very Late Antigen-4
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Flowchart: Selektion der Visiten für die statistischen Berechnungen. ....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 2: Ergebnisse des T25-FW. ....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Alter und Ergebnis des T25-FW. ....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 4: Ergebnisse des T25-FW nach Verlaufsform.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 5: Ergebnisse des T25-FW nach EDSS-Gruppierung in „benigne“, „moderat“ und „stark betroffen“ .....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 6: Veränderung des T25-FW zwischen Baseline- und Follow-up-Visite. ....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 7: Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite in Abhängigkeit vom Alter zur Baseline-Visite. ....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 8: Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer zur Baseline-Visite. ....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 9: Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite in Abhängigkeit von der Schubrate zur Baseline-Visite.....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 10: Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite in Abhängigkeit von den Ergebnissen des T25-FW in der Baseline-Visite. ....</i>	<i>60</i>

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Diagnosekriterien für Patientinnen und Patienten mit schubförmigem Erkrankungsbeginn adaptiert nach Thompson et al. 2018 (91).</i>	14
<i>Tabelle 2: EDSS adaptiert nach Kurtzke 1983 (105).</i>	19
<i>Tabelle 3: Demographische und klinische Daten des Studienkollektivs.</i>	38
<i>Tabelle 4: Ergebnisse des T25-FW nach Geschlecht.</i>	41
<i>Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Alter und Ergebnis des T25-FW.</i>	42
<i>Tabelle 6: Ergebnisse des T25-FW nach Verlaufsform.</i>	43
<i>Tabelle 7: Ergebnisse der Post-hoc-Tests zur Erfassung möglicher Unterschiede zwischen T25-FW-Werten hinsichtlich der Verlaufsform der MS.</i>	44
<i>Tabelle 8: Ergebnisse des T25-FW von Patientinnen und Patienten mit und ohne krankheitsmodifizierende Therapie.</i>	46
<i>Tabelle 9: Zusammenhang zwischen T25-FW und Erkrankungsdauer.</i>	47
<i>Tabelle 10: Zusammenhang zwischen T25-FW und Schubrate.</i>	48
<i>Tabelle 11: Ergebnisse des T25-FW nach gruppiertem EDSS-Score.</i>	49
<i>Tabelle 12: Ergebnisse der Post-hoc-Tests zum Zusammenhang zwischen T25-FW und EDSS.</i>	50
<i>Tabelle 13: Zusammenhang zwischen T25-FW und EDSS.</i>	51
<i>Tabelle 14: Demographische und klinische Daten des Studienkollektivs zur Baseline- und Follow-up-Visite.</i>	52
<i>Tabelle 15: Vergleich von EDSS und T25-FW zwischen Baseline- und Follow-up-Visite.</i>	54
<i>Tabelle 16: Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, Verschlechterung bzw. keiner Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite.</i>	61

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Ein Großteil der von Multiple Sklerose (MS) Betroffenen beklagt Gangbeeinträchtigungen, oftmals schon früh im Krankheitsverlauf. Die erhaltene Gehfähigkeit wird von den Betroffenen häufig als wichtigste Körperfunktion gewertet. Ziel dieser Arbeit war es daher, einerseits die Häufigkeit und den Schweregrad von Gangbeeinträchtigungen bei Patientinnen und Patienten der MS-Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie Graz zu erfassen, und andererseits mögliche Einflüsse von demographischen Daten (Geschlecht, Alter), Verlaufsform, Schubrate und Erkrankungsdauer sowie Unterschiede und Zusammenhänge mit einer etablierten Skala der Behinderung (Expanded Disability Status Scale, EDSS) zu untersuchen. Des Weiteren wurde der Verlauf der Gangbeeinträchtigung explorativ evaluiert.

**Methoden:** Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektive Daten analysiert. Als Maß für die Beeinträchtigung der Gehfähigkeit wurde der Timed 25-Foot Walk (T25-FW) herangezogen, der im Rahmen der Ambulanzbesuche systematisch erhoben und in einer Datenbank dokumentiert wurde. Zur Untersuchung möglicher Einflüsse auf die Leistung im T25-FW sowie möglicher Veränderungen der Gangbeeinträchtigungen zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten wurden nichtparametrische statistische Verfahren (Mann-Whitney-U-Test, Rangkorrelation nach Spearman, Kruskal-Wallis-Test, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Chi-Quadrat-Test) verwendet. Beim Vergleich von mehr als zwei Stichproben kamen Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur zum Einsatz.

**Ergebnisse:** Die Daten von 749 Patientinnen und Patienten (488 Frauen, mittleres Alter 39,99 Jahre (SD = 11,9), klinisch isoliertes Syndrom = 202, schubförmige MS = 459, sekundär progrediente MS = 70, primär progrediente MS = 18) wurden analysiert. Der mediane EDSS-Score lag bei 1,0 (IQR = 2,5, range = 0,0-7,0). 11,3% der Patientinnen und Patienten erreichten EDSS-Werte von  $\geq 4,0$ . Die Ergebnisse im T25-FW lagen zwischen 3 und 51 Sekunden mit einem Median von 5 Sekunden (IQR = 2,0). 29,4% der Patientinnen und Patienten erreichten Werte von  $\geq 6$  Sekunden. In unserer Kohorte hatten vor allem Verlaufsform ( $p < 0,001$ ), Grad der physischen Beeinträchtigung gemessen anhand der EDSS ( $p < 0,001$ ), Alter der Betroffenen ( $r_s = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ) und in einem geringeren Ausmaß auch Erkrankungsdauer ( $r_s = 0,12$ ,  $p = 0,001$ ) sowie Schubrate ( $r_s = 0,09$ ,  $p = 0,03$ )

Einfluss auf die Ergebnisse im T25-FW. Eine höhere Variabilität der T25-FW-Werte war in progredienten Verlaufsformen, in höherem Alter und in höheren EDSS-Rängen zu beobachten. Nach einer medianen Zeitspanne von 1,73 Jahren (IQR = 1,5) zeigte sich eine zwar signifikante ( $p = 0,03$ ), aber minimale Verbesserung im T25-FW (0,5 Sekunden) über die Gesamtkohorte hinweg. In höheren Beeinträchtigungsgraden (EDSS  $\geq 3,5$ ) verschlechterten sich die Ergebnisse des T25-FW bei etwa der Hälfte der Betroffenen, bei sekundär progredienter Verlaufsform bei 68,4% der Betroffenen.

**Schlussfolgerungen:** 29,4% der Patientinnen und Patienten erreichten T25-FW-Werte von  $\geq 6$  Sekunden, was bereits eine klinisch bedeutsame Beeinträchtigung darstellt. Die EDSS detektierte im Vergleich dazu bei 11,3% der Patientinnen und Patienten eine Gangbeeinträchtigung in Form einer Gehstreckeneinschränkung (EDSS  $\geq 4,0$ ). Der T25-FW scheint daher in unserer Kohorte eine bessere Sensitivität für die Detektion von Gangbeeinträchtigungen im Rahmen der MS aufzuweisen. In höherem Alter, bei progredienten Verlaufsformen und höheren Beeinträchtigungsgraden gemessen anhand der EDSS zeigten die T25-FW-Werte eine höhere Streuung. Der T25-FW scheint hier eine zusätzliche Differenzierung der Gangbeeinträchtigungen zu ermöglichen, was für die Detektion einer schleichenden Progression der Erkrankung Bedeutung erlangen könnte. Der Test könnte so als zusätzlicher Parameter zum Verlaufsmonitoring der MS hilfreiche klinische Informationen bieten, um frühzeitig auf mögliche Veränderungen reagieren zu können und so bleibende Beeinträchtigungen im Krankheitsverlauf zu minimieren.

## Abstract

**Aim:** A majority of patients with multiple sclerosis (MS) suffers from gait impairment frequently occurring early in the disease course. Walking is the highest ranked bodily function in patients with MS. This study therefore aimed to assess the frequency and severity of gait impairment in patients from the multiple sclerosis outpatient clinic of the Department for Neurology (University Hospital Graz). Furthermore, we sought to investigate the potential impact of demographic data (sex, age), clinical course, relapse rate and disease duration as well as the differences and relations with an established scale of disability (Expanded Disability Status Scale, EDSS). In addition, the evolution of gait slowing throughout the disease course was evaluated.

**Methods:** For this thesis, retrospective data was analysed. Gait impairment was measured using the Timed 25-Foot Walk (T25-FW), which had been assessed during visits at the multiple sclerosis outpatient clinic and documented in a database. To assess the potential impact on the performance in the T25-FW and the possible evolution of gait impairment between two time points of investigation, nonparametric statistical analyses (Mann-Whitney U test, Spearman rank-order correlation, Kruskal-Wallis test, Wilcoxon signed-rank test, chi-squared test) were conducted. To compare more than two samples Bonferroni-adjusted post hoc tests were used.

**Results:** Data of 749 patients (488 women, mean age 39.99 years (SD = 11.9), clinically isolated syndrome = 202, relapsing-remitting MS = 459, secondary-progressive MS = 70, primary-progressive MS = 18) was analysed. The median EDSS score was 1.0 (IQR = 2.5, range = 0.0-7.0). 11.3% of patients demonstrated EDSS scores of  $\geq 4.0$ . T25-FW scores were between 3 and 51 seconds with a median of 5 seconds (IQR = 2.0). 29.4% of patients achieved results of  $\geq 6$  seconds. In our cohort, the performance in the T25-FW was mainly affected by the clinical course ( $p < 0.001$ ), the degree of disability as measured by the EDSS ( $p < 0.001$ ) and the age of the patients ( $r_s = 0.43$ ,  $p < 0.001$ ). Less impact existed for disease duration ( $r_s = 0.12$ ,  $p = 0.001$ ) and annualised relapse rate ( $r_s = 0.09$ ,  $p = 0.03$ ). A higher variability of T25-FW scores was observed for progressive disease courses, in higher age groups and with higher EDSS scores. The T25-FW improved significantly ( $p = 0.03$ ) but only 0.5 seconds across the entire cohort in a follow-up visit after a median of

1.73 years (IQR = 1.5). Approximately half of the patients with more severe disability (EDSS  $\geq 3.5$ ) performed worse at the T25-FW assessment at the follow-up visit and so did 68.4% of patients with secondary-progressive MS.

**Conclusion:** 29.4% of the patients only reached T25-FW results of  $\geq 6$  seconds, which already represents a clinically meaningful disability. In contrast, the EDSS found restricted walking distance and therefore gait impairment merely in 11.3% of the patients (EDSS  $\geq 4.0$ ). The T25-FW therefore seems to be more sensitive in detecting gait impairment in patients with MS. In higher age groups, within progressive disease courses and in patients with more severe disability as measured by the EDSS greater variability of T25-FW values could be observed. The T25-FW therefore may provide additional information to differentiate gait impairment, which may be of great importance to detect gradual progression in future. The test could offer an additional parameter for monitoring disease progression, consecutively allowing for early responses to potential changes and thereby minimizing sustained disability throughout the disease course.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und die Hauptursache für neurologische Beeinträchtigungen bei jungen Erwachsenen (1). Weltweit sind Schätzungen zufolge über 2 Millionen Menschen von MS betroffen (1). Die globale Häufigkeit liegt bei etwa 33 Betroffenen pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern, die Zahlen variieren regional jedoch zum Teil stark (2). Besonders hohe Raten an Erkrankungen finden sich etwa in Schottland mit 193/100 000 und Nordirland mit 168/100 000 (3). In Österreich liegt die Häufigkeit bei 148/100 000, was in etwa dem zentraleuropäischen Durchschnitt entspricht (4). Mit zunehmender Nähe zum Äquator sinkt die Zahl der Betroffenen pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern (5). Besonders niedrige Raten finden sich beispielsweise in Südafrika und Ostasien mit jeweils 2/100 000 (2).

Als Grund für diese regionalen Verteilungsmuster werden genetische Einflüsse und Umweltfaktoren diskutiert (3).

Frauen sind in etwa doppelt bis dreimal so häufig betroffen wie Männer (2). Bei progredienten Verläufen gleicht sich das Verhältnis an. So sind bei primär progredienter MS 44% und bei sekundär progredienten Verlaufsformen 34% der Betroffenen männlich (2,4). Das Durchschnittsalter bei klinischer Erstmanifestation liegt bei 30 Jahren. Nur 2-5% der Betroffenen sind bei Diagnosestellung unter 18 Jahre alt (2).

Die Anzahl an Menschen mit MS nimmt global zu (2). Eine auf Initiative der „Multiple Sclerosis International Federation“ weltweit durchgeführte Erhebung zur Häufigkeit der MS schätzte die Zahl der Betroffenen im Jahr 2008 auf etwa 2,1 Millionen Menschen (5). Im Jahr 2013 waren es bereits 2,3 Millionen (2). Unklar ist jedoch, inwieweit dieser Anstieg eine tatsächliche Entwicklung widerspiegelt oder durch andere Ursachen wie etwa eine bessere Diagnostik und Erfassung der Betroffenen mitbeeinflusst wird (1,2).

## 1.2 Ätiologie

Die Ursachen der MS sind bis heute noch nicht gänzlich geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass das Immunsystem eine zentrale Rolle spielt und sowohl genetische als auch Umweltfaktoren das Risiko für eine MS beeinflussen können (6,7).

Eine **genetische Komponente** bei der Entwicklung einer MS wird primär aufgrund von familiärer Häufung der Erkrankung angenommen (8). Zusätzlich deutet eine hohe Inzidenz in einigen ethnischen Populationen, insbesondere in jenen mit nordeuropäischem Ursprung, auch unabhängig von der aktuellen geographischen Region auf eine Beteiligung genetischer Faktoren hin (8). Weitere Evidenz liefern Zwillingsstudien. In einer kanadischen Zwillingsstudie konnten Konkordanzraten von 25,3% ( $\pm$  4,4) für monozygote Zwillinge, 5,4% ( $\pm$  2,8) für dizygote Zwillinge und 2,9% ( $\pm$  0,6) für Nichtzwillingsgeschwister festgestellt werden (9).

Die Identifikation von Risikogenen ist seit Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Viele Genloci wurden bereits untersucht. Eine starke Assoziation mit MS konnte für Gene des MHC (Major Histocompatibility Complex) am Chromosom 6 gefunden werden (10,11). Im Besonderen sind das die Gene HLA-DRB1 und HLA-DQB1 (12–14).

Hinweise auf Assoziationen mit MS gibt es auch außerhalb des MHC. So können beispielsweise genetische Varianten des Interleukin-2-Rezeptor  $\alpha$  (IL2RA) oder des Interleukin-7-Rezeptor  $\alpha$  (IL7RA) das Risiko, an einer MS zu erkranken, beeinflussen (13,15). Die meisten bisher bekannten MS-Suszeptibilitätsgene sind in der Regulierung von immunologischen Prozessen involviert (15,16).

Migrationsstudien, geographische Gradienten und Zwillingsstudien legen nahe, dass neben den genetischen Faktoren auch Umwelteinflüsse eine entscheidende Rolle in der Krankheitsentstehung spielen (14).

In der Literatur werden häufig Infektionen, insbesondere viraler Genese, als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer MS diskutiert (14). Die schlüssigsten Daten existieren dabei für das **Epstein-Barr-Virus** (EBV) (17). EBV ist ein B-lymphotropes humanes Herpesvirus, das in den meisten Individuen asymptomatische, latente Infektionen hervorruft, aber vor allem in Adoleszenten und jungen Erwachsenen die infektiöse Mononukleose auslösen kann (18). Einzelne Studien zeigten, dass über 99% der Patientinnen und Patienten mit MS mit EBV infiziert sind (19,20). Bei gesunden

Kontrollpersonen liegt die Durchseuchungsrate hingegen nur bei etwa 90% (19,20). Eine stattgehabte infektiöse Mononukleose und das Vorhandensein höherer EBV-Antikörpertiter sind mit einem höheren Risiko für eine MS assoziiert (14,20,21). Umstritten bleibt jedoch, ob EBV-infizierte Zellen im Gehirn bzw. in den Läsionen von Patientinnen und Patienten mit MS vorhanden sind oder nicht (20,22). Einige Autorinnen und Autoren beschreiben ein gehäuftes Vorkommen von EBV-infizierten B-Lymphozyten und Plasmazellen im Gehirn von Patientinnen und Patienten mit MS (18), während andere Autoren das Virus nur in sehr wenigen oder keinen B-Lymphozyten nachweisen konnten (23,24). Die Rolle des Virus in der Pathogenese der MS ist noch nicht gänzlich geklärt. Die in der Literatur beschriebenen möglichen Pathomechanismen reichen von Molekularer Mimikry zwischen EBV- und ZNS-Antigenen, über einen indirekten Einfluss des Virus auf die Immunfunktion bis hin zu immunmediierter Demyelinisierung aufgrund von periodischer Reaktivierung des Virus im ZNS (14,23).

Für die geographische Verteilung der MS werden neben den weiter oben beschriebenen genetischen Faktoren häufig die Exposition mit **Sonnenlicht** und der **Vitamin-D-Status** verantwortlich gemacht (14,25). Hohe Vitamin-D-Spiegel scheinen dabei das Risiko für die Entstehung einer MS zu reduzieren (14,25). Zusätzlich scheint der Vitamin-D-Spiegel nicht nur am Beginn der Erkrankung, sondern auch noch Jahre nach Diagnosestellung, ein prognostischer Faktor für die Krankheitsaktivität zu sein (26,27).

In epidemiologischen Studien konnten reproduzierbare Assoziationen zwischen MS und **Zigarettenrauch** nachgewiesen werden (28). Rauchen hat dabei sowohl einen Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung einer MS als auch auf den Verlauf der Erkrankung (29,30). Raucherinnen und Raucher mit MS weisen ein größeres Läsionsvolumen und eine vermehrte Hirnatrophie auf und erzielen höhere EDSS-Werte als Nichtraucherinnen und Nichtraucher (31). Rauchen ist zudem mit einer kürzeren Zeitspanne bis zur Entwicklung einer progredienten Verlaufsform assoziiert und scheint zu einer rascheren Progression zu führen (29,32). Auch Passivrauchen scheint eine Rolle zu spielen. Mikaeloff et al. konnten in einer Studie zeigen, dass Kinder, die im häuslichen Umfeld Zigarettenrauch ausgesetzt waren, ein höheres Risiko für ein erstes klinisches Event bereits in der Kindheit hatten (28). Das Risiko stieg dabei mit der Dauer der Exposition an (28).

Auch die **Ernährung und diätetische Faktoren** wurden als mögliche Risikofaktoren für die MS untersucht (13,33). Bisher konnten in den Studien jedoch keine sicheren Assoziationen nachgewiesen werden (33). Viele Patientinnen und Patienten mit MS weisen jedoch verschiedene Typen der Malnutrition auf, wie Gewichtsabnahme, Kachexie, Übergewicht oder Adipositas (33).

Rezente Studien rücken das **Darmmikrobiom** ins Rampenlicht. Im Vergleich zwischen Betroffenen und gesunden Kontrollpersonen konnten Unterschiede im Mikrobiom festgestellt werden (34). Die Studien dazu sind jedoch klein und es ist nicht abschließend geklärt, inwieweit die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation zutreffen und ob die Unterschiede im Darmmikrobiom eine Ursache oder Folge der MS darstellen (34). Im Tiermodell der MS, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), konnte jedoch gezeigt werden, dass sich eine orale Gabe von speziellen Probiotika hinsichtlich einer Progression der EAE protektiv auswirken kann (35).

### **1.3 Pathogenese**

Die MS wird als chronische Autoimmunerkrankung angesehen und ist charakterisiert durch fokale Demyelinisierung im ZNS (36). Die Assoziation der Erkrankung mit MHC Genen, die entzündlichen Infiltrate im ZNS, die Wirksamkeit immunmodulatorischer und immunsuppressiver Therapien sowie Beobachtungen aus Tiermodellen unterstützen die Annahme einer autoimmunen Genese (37).

Am Beginn der Erkrankung steht die Aktivierung von T-Lymphozyten im peripheren Immunsystem durch ein Antigen, wie beispielsweise ein infektiöses Agens, mit nachfolgendem Verlust der immunologischen Selbsttoleranz (13,37). Womöglich spielen hierbei sogenannte Superantigene oder Molekulare Mimikry eine Rolle (37,38). Wo die T-Lymphozyten genau aktiviert werden und was als Zielantigen für diese Zellen fungiert, ist bisher noch nicht abschließend geklärt (36,39). Die aktivierten T-Lymphozyten exprimieren dann spezielle Oberflächenmoleküle, sogenannte Integrine (z.B. VLA-4, Very Late Antigen-4), die die Bindung an das Kapillarendothel der Blut-Hirn-Schranke vermitteln (8). Über Interaktion dieser Integrine mit endothelialen Adhäsionsmolekülen,

wie beispielsweise dem VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), kommt es zu einer vermehrten Migration der aktivierten autoreaktiven T-Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS (7,13,40). Zusätzlich exprimieren die T-Lymphozyten sogenannte Matrix-Metalloproteasen (MMPs), die zur Lyse der subendothelialen Basallamina und so zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke führen (8).

Nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke werden die T-Lymphozyten durch Myelinantigene reaktiviert (8,13). Durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin (IL)-12 und IL-23, und die Ausschüttung von Sauerstoffradikalen sowie anderen toxischen Mediatoren, wie Stickstoffmonoxid (NO), wird ein proinflammatorisches Milieu geschaffen, das eine Induktion von Chemotaxis, eine persistierende Aktivierung von Mikroglia bzw. Makrophagen und eine weitere Öffnung der Blut-Hirn-Schranke begünstigt (8,13). All das führt zur Rekrutierung weiterer Entzündungszellen, inklusive T-Lymphozyten, Monozyten und B-Lymphozyten, und zur Freisetzung von Antikörpern und anderen Plasmaproteinen in das ZNS mit nachfolgender Zerstörung von Myelin (8,13). Die lokale Demyelinisierung führt dann zur Exposition anderer Myelinbestandteile, die in weiterer Folge zusätzliche Ziele für autoreaktive T-Lymphozyten darstellen (13,37). Man nennt dieses Phänomen Epitopausbreitung (engl. Epitope Spreading) (13,37).

B-Lymphozyten und Plasmazellen scheinen ebenso einen wichtigen Teil zur Pathogenese der MS beizutragen (8,13,39,41–43). Sie fungieren dabei nicht nur als antigenpräsentierende und antikörperproduzierende Zellen, sondern haben auch die Fähigkeit T-Zellantworten zu initiieren und zu regulieren (39,41–43). Sie können so die Inflammation durch Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. Tumornekrosefaktor (TNF) und IL-6, aufrechterhalten, oder durch zellmedierte Mechanismen und durch Sekretion von antiinflammatorischen Zytokinen, wie IL-10 oder IL-35, regulatorisch in den Entzündungsprozess eingreifen (41,42).

In der Literatur wird neben dem oben beschriebenen extrinsischen Modell der peripheren T-Zell-Aktivierung auch ein intrinsisches Modell beschrieben (16). Hier geht man davon aus, dass bestimmte bisher unbekannte Vorgänge im ZNS, wie beispielsweise virale Infektionen oder Prozesse primärer Neurodegeneration, die Erkrankung triggern und erst sekundär eine Infiltration autoreaktiver Lymphozyten ins ZNS herbeiführen (16).

## **1.4 Pathologie und Histopathologie**

Histopathologisches Korrelat der MS ist die sklerotische Plaque (7). Sie ist das Ergebnis eines Prozesses aus Entzündung, Demyelinisierung und Remyelinisierung, Oligodendrozytendepletion, Astrozytose sowie neuronaler und axonaler Degeneration (7). Die Prädilektionsstellen für diese Läsionen liegen im Kortex, im periventrikulären und juxtakortikalen Marklager, im Corpus callosum, im Hirnstamm, im Nervus opticus, im Kleinhirn und in der weißen Substanz des Rückenmarkes (7,13,44). Oftmals liegen sie perivaskulär (44). Kortikale Läsionen treten bereits früh im Krankheitsverlauf als subpiale Demyelinisierungsherde, intrakortikale perivaskuläre Läsionen und Fortsetzungen von Läsionen im Marklager auf (13,45). Im Vergleich zu akuten Marklagerläsionen sind kortikale Plaques mit einer geringeren Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und einer niedrigeren Zahl an Immunzellen assoziiert (38).

Die entzündliche Demyelinisierung in den aktiven Läsionen wird bereits früh im Krankheitsverlauf von variabler axonaler Schädigung und axonalem Verlust begleitet (13,45). Auch diffuse, hauptsächlich axonale Schäden in der nicht-läsionalen weißen Substanz, in der sogenannten „Normal-Appearing White Matter“ (NAWM) wurden vermehrt beobachtet (45). In den frühen Phasen der MS ist das Ausmaß der Schädigung der NAWM gering (16). Eine generelle Atrophie der grauen und weißen Substanz als Zeichen der Neurodegeneration kann jedoch schon relativ früh im Krankheitsverlauf beobachtet werden (16,46,47). Schlüsselemente, die zur Neurodegeneration beitragen sind Mikroglia-Aktivierung, chronischer oxidativer Stress, Akkumulation von mitochondrialer Schädigung in Axonen und alterungsbedingte Ablagerung von Eisen im menschlichen Gehirn (40).

Die dominierenden Zellen in den sklerotischen Plaques sind  $CD8^+$ -T-Lymphozyten (7,36,45). Daneben finden sich aktivierte Mikroglia bzw. Makrophagen, B-Lymphozyten und Plasmazellen sowie in geringerem variablen Ausmaß auch  $CD4^+$ -T-Lymphozyten (13). Im Laufe der Erkrankung nimmt der relative Anteil an B-Lymphozyten und Plasmazellen zu (16).

Regulatorische T-Zellen sind ein Subset der  $CD4^+$ -T-Lymphozyten, regulieren die Toleranz gegen Autoantigene und schützen so vor Autoimmunität (43). Sie werden charakterisiert als  $FoxP3^+ CD25^+ CD4^+$ , fungieren antiinflammatorisch und sekretieren IL-

10 (43). Eine gestörte Funktionalität dieser regulatorischen T-Lymphozyten kann primär in frühen Stadien der MS beobachtet werden, weniger aber in den chronischen Phasen (43).

Makrophagen sind hauptverantwortlich für die Myelinschädigung und werden häufig in der Nähe zerstörter Axone gefunden (38). Die Anzahl an Makrophagen ist assoziiert mit dem Ausmaß der akuten axonalen Schädigung in einer MS-Läsion (38). Phagozyten stammen entweder aus dem peripheren Blut oder entstehen durch Aktivierung lokaler Mikroglia (38). Man unterscheidet zwei Arten von Mikroglia bzw. Makrophagen: jene die proinflammatorisch fungieren und z.B. IL-1, IL-6, IL-12, oder TNF- $\alpha$  sezernieren und jene die antiinflammatorisch agieren und beispielsweise IL-4, IL-10 oder Transforming Growth Factor (TGF)- $\beta$  1 sekretieren (43).

In den progredienten Verlaufsformen kommen vor allem chronische oder inaktive Plaques vor (13). Diese sind assoziiert mit ausgedehnter Demyelinisierung, deutlicher axonaler Schädigung, Oligodendrozytenverlust und relativer Abwesenheit von aktiver Inflammation (13). Daneben können vor allem in der sekundär progredienten MS tertiäre lymphoide Strukturen in den Meningen, bestehend aus aggregierten Plasmazellen, B-Zellen, T-Zellen und follikulären dendritischen Zellen, gefunden werden (16,45). Sie sind eine Folge der lange bestehenden Entzündung und führen möglicherweise zu kortikaler Demyelinisierung und Gewebszerstörung vor allem in späteren Stadien der Erkrankung (16). Bei der primär progredienten Verlaufsform, die durch diffuse meningeale Inflammation charakterisiert ist, fehlen solche Strukturen (16).

Vor allem am Beginn der Erkrankung zeigt sich noch ein hohes Remyelinisierungspotenzial (45). Die Remyelinisierung geht von Oligodendrozytenvorstufen aus und kann vermehrt während akut entzündlicher Prozesse beobachtet werden (7,13,45). Auch in der progredienten Phase der MS kann bis zu einem gewissen Grad noch eine Remyelinisierung vorkommen, wenngleich in deutlich geringerem Ausmaß und seltener (7,13,45). Das Ausmaß der Remyelinisierung ist dabei nicht nur vom Krankheitsstadium abhängig, sondern auch von der Läsionslokalisation. Subkortikale Läsionen haben beispielsweise ein höheres Remyelinisierungspotenzial als periventrikuläre Läsionen (45).

## 1.5 Verlauf und Symptomatik

Der klinische Verlauf der MS ist sehr variabel und reicht von benignen Formen bis hin zu einer rasch fortschreitenden Erkrankung (8). Die meisten Betroffenen entwickeln jedoch im Verlauf irreversible, teils schwere neurologische Beeinträchtigungen (48,49).

Die Symptome entstehen durch die verminderte Leitgeschwindigkeit von demyelinisierten Neuronen im ZNS (7,8) und variieren je nach Läsionslokalisation und Verlaufsform der Erkrankung (49).

Lublin et al. beschrieben 1996 (50) vier Verlaufsformen für die MS:

- **Schubförmige MS** (engl. Relapsing-remitting MS, RRMS): Charakteristisch sind klar definierte Schübe mit anschließend entweder vollständiger Erholung oder residualem Defizit. Zwischen den einzelnen Schüben findet keine Progression statt (50).
- **Primär progrediente MS** (engl. Primary-progressive MS, PPMS): Eine Krankheitsprogression findet von Beginn an statt. Eine temporäre geringfügige Besserung oder temporäre Plateauphasen können zwar vorkommen, klare Schübe lassen sich im Krankheitsverlauf jedoch nicht abgrenzen (50).
- **Sekundär progrediente MS** (engl. Secondary-progressive MS, SPMS): Kennzeichen ist das Vorkommen von Progression nach initial schubförmigem Verlauf. Schübe können auch weiterhin vorkommen, sind aber nicht obligat (50).
- **Progredient schubförmige MS** (engl. Progressive-relapsing MS): Von Beginn an kommt ein progredienter Verlauf vor. Zusätzlich lassen sich klar akute Schübe mit oder ohne vollständige Erholung im Krankheitsverlauf abgrenzen. Die Phasen zwischen den Schüben zeichnen sich durch eine Progression aus (50).

Die aufgelisteten Verlaufsdefinitionen basieren rein auf klinischen Phänotypen und bieten keinerlei Informationen über die zugrunde liegende Pathologie der Erkrankung (51). Die Einteilung wurde daher 2013 aktualisiert (51). Sowohl schubhafte als auch progrediente Verlaufsformen werden nun in aktiv und nicht aktiv unterteilt (51). Aktivität beinhaltet neben klinischen Schüben und Progression der Behinderung auch Marker der Bildgebung, wie kontrastmittelaufnehmende, neue oder eindeutig wachsende Läsionen, als Hinweis auf fortschreitende, entzündliche oder neurodegenerative Prozesse (51,52).

Die Unterteilung in schubförmige und progrediente MS bleibt bestehen (51). Die Aktivität wird in der neuen Klassifikation als zusätzliches beschreibendes Merkmal für die zugrundeliegende klinische Verlaufsform miteinbezogen und das klinisch isolierte Syndrom (engl. Clinically Isolated Syndrome, CIS) zählt nun zum Spektrum der MS (51).

### **1.5.1 Radiologisch isoliertes Syndrom**

Das radiologisch isolierte Syndrom (engl. Radiologically Isolated Syndrome, RIS) ist gekennzeichnet durch Marklagerläsionen, die in einer Magnetresonanztomographie (MRT) als Zufallsbefund entdeckt wurden und auf eine zugrundeliegende Demyelinisierung hinweisen (51,53–55). Die Betroffenen sind zum Zeitpunkt der Durchführung der MRT jedoch gänzlich frei von klinischen Zeichen einer MS oder weisen lediglich unspezifische Symptome, wie beispielsweise Kopfschmerz oder Schwindel, auf (51,53–55).

Das Risiko für die Entwicklung einer MS oder einer radiologischen Progression in Form von neuen, kontrastmittelaufnehmenden oder wachsenden Läsionen in der MRT ist erhöht (56–58). Etwa 30-40% der Betroffenen entwickeln später Symptome, die dann zur Diagnose einer definitiven MS führen (56).

Das RIS zählt grundsätzlich nicht zum Spektrum der MS (51), einige Autoren gehen aber davon aus, dass es möglicherweise ein asymptomatisches Prodromalstadium darstellt (59,60).

### **1.5.2 Klinisch isoliertes Syndrom**

Das klinisch isolierte Syndrom (engl. Clinically Isolated Syndrome, CIS) beschreibt eine erstmalig auftretende akute oder subakute Episode mit neurologischer Beeinträchtigung und wird durch einzelne Läsionen häufig im Bereich von Nervus opticus, Hirnstamm oder Rückenmark hervorgerufen (13,48). Klinisch unterscheidet sich das CIS nicht von einem Schub im Rahmen einer MS, eine Dissemination in der Zeit liegt dabei aber definitionsgemäß nicht oder noch nicht vor und die meisten Betroffenen zeigen zum Zeitpunkt des CIS auch keine Dissemination im Raum (48,56,61).

Typische Erstsymptome sind eine akute unilaterale Optikusneuritis mit mildem Schmerz bei Augenbewegung, Diplopie aufgrund von internukleärer Ophthalmoplegie oder Abduzensparese, Sensibilitätsausfälle im Gesicht oder Trigeminalneuralgie, Ataxie und

multidirektionaler Nystagmus, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, inkomplette transverse Myelitis, Sensibilitätsstörungen, asymmetrische Arm- oder Beinschwäche, Dranginkontinenz oder erektile Dysfunktion sowie zumeist asymmetrische, progrediente spastische Paraplegie (37,49,62,63). In etwa 28% der Fälle kann sich die Erkrankung auch durch eine kombinierte Symptomatik erstmanifestieren (64).

Die Symptome beginnen typischerweise akut oder subakut, dauern definitionsgemäß zumindest 24 Stunden und treten in Abwesenheit von Fieber, Infektionen und Zeichen einer Enzephalopathie auf (56). Den Höhepunkt erreichen sie meist nach etwa 2-3 Wochen (56). Der Schweregrad der Symptomatik kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (8).

Das Langzeitrisiko für die Entwicklung einer schubförmigen MS liegt bei Vorhandensein multipler Marklagerläsionen in der MRT bei etwa 60-80% (56). Sind neben der symptomatischen Läsion keine Auffälligkeiten in der MRT zu finden, so liegt das Risiko bei etwa 20% (56).

### **1.5.3 Schubförmige Multiple Sklerose**

Typischerweise folgt nach dem CIS eine Periode der Remission mit klinischer Besserung der initialen Symptomatik (16). Kommt es zu einer neuerlichen Episode neurologischer Beeinträchtigung, also zu einem zweiten Schub, markiert das den Beginn einer schubförmigen MS (RRMS) (52). Rund 80-90% der Patientinnen und Patienten mit MS sind initial von einem schubförmigen Verlauf betroffen (8,16,44,65,66).

Schübe sind die klinische Erscheinungsform der akuten inflammatorischen ZNS-Läsionen (67). Die Symptome im Rahmen von Schüben sind abhängig von der betroffenen Region im ZNS und vom Ausmaß des entzündlichen demyelinisierenden Prozesses (52). Sie entwickeln sich akut oder subakut über Stunden bis Tage und erreichen dann ein Plateau, das mitunter einige Wochen dauern kann (49,55). Besonders in den frühen Krankheitsstadien kommt es nach den Schüben zu einer Besserung der Symptomatik, einer sogenannten Remission (8,49). Im Laufe der Erkrankung, wenn die neuronalen Reserven langsam erschöpft sind, wird die Remission zunehmend inkomplett (16,55). Neurologische Defizite akkumulieren und führen zu anhaltender Beeinträchtigung (16,55). Definitionsgemäß verschlechtert sich die neurologische Funktion bei einer schubförmig verlaufenden MS zwischen den einzelnen Schüben jedoch nicht (68).

#### **1.5.4 Progrediente Multiple Sklerose**

Im Laufe der Jahre nimmt die Schubhäufigkeit ab und durchschnittlich 10-15 Jahre nach Krankheitsbeginn kommt es manchmal zu einem progredienten Verlauf mit allmählicher Verschlechterung der neurologischen Symptomatik auch unabhängig von den Schüben (55,69–71). Man spricht dann von sekundär progredienter MS (SPMS). Je nach Literatur entwickeln etwa 60 - 80% aller Patientinnen und Patienten mit anfangs schubförmiger MS eine progrediente Verlaufsform (16,68,72). Einige Betroffene erleiden auch in der progredienten Phase weiterhin Schübe (71).

Etwa 5-15% der Patientinnen und Patienten mit MS haben von Beginn an eine progrediente Verlaufsform, die sogenannte primär progrediente MS (PPMS) (8,16,55,65). Es kommt dabei zu einer langsam, aber stetig über Monate und Jahre zunehmenden, funktionellen Beeinträchtigung in meist einem dominanten neuronalen System (44,55,73). Abgesehen von kleineren Schwankungen bessert sich die Symptomatik im Laufe der Erkrankung nicht mehr (73). Häufige Symptome sind progrediente spastische Paraparesen, sensorische oder zerebelläre Ataxien sowie kognitive und visuelle Beeinträchtigungen (55,65,73). Häufig kommen auch Blasen- und Mastdarmlstörungen, sowie Sexualfunktionsstörungen vor (44,73). Nur etwa 6-10% der Patientinnen und Patienten mit PPMS entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Schübe (65).

#### **1.5.5 Symptome**

Die Symptome der MS sind Folge der beeinträchtigten Nervenleitung durch Demyelinisierung und axonale Schädigung im ZNS (7,69). Man unterscheidet Negativsymptomatik, wie beispielsweise Schwäche, sensible Defizite oder Sehverschlechterung, von Positivsymptomatik, wie Schmerz, Parästhesien, tonische Spasmen, Phosphene oder das Lhermitte-Zeichen, eine elektrische Sensation in der Wirbelsäule oder in den Extremitäten bei Nackenbeugung (7,52,69).

Als Charakteristikum der MS gilt das Uhthoff-Phänomen, das durch temporäre Verschlechterung präexistenter Symptome unter erhöhter Temperatur, beispielsweise bei körperlicher Anstrengung oder in einem heißen Bad, gekennzeichnet ist (7,69). Ausgelöst wird dieses Phänomen durch eine unter Hitzeeinfluss verminderte Leitgeschwindigkeit der Axone mit ausgedünnten Myelinscheiden (7,69).

Neben den oben beschriebenen Symptomen im Rahmen von CIS, schubförmiger und progredienter MS kommen vor allem Fatigue und kognitive Beeinträchtigungen sehr häufig vor (74).

Fatigue beschreibt einen Zustand der mentalen und/oder körperlichen Erschöpfung, der sich von depressiver Stimmung oder körperlicher Schwäche unterscheidet und mit dem Gefühl des Kontrollverlustes über die Umgebung, mit geringem positiven Affekt, psychologischem Stress sowie neurologischer Beeinträchtigung assoziiert ist (75). Etwa 95% der Patientinnen und Patienten mit MS berichten Beeinträchtigungen durch Fatigue (74).

Die Einschränkung der kognitiven Leistung ist ein belastendes Symptom der MS und betrifft je nach Literatur etwa 40-70% der Patientinnen und Patienten (74,76,77). Am häufigsten sind dabei die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und das episodische Gedächtnis beeinträchtigt (76,78). Auch in anderen Bereichen der Kognition, wie beispielsweise der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen, des Arbeitsgedächtnisses und der Sprachfunktionen, können Schwierigkeiten beobachtet werden, wenngleich seltener und meist erst später im Krankheitsverlauf (76,78).

### **1.5.6 Gangfunktion bei Multipler Sklerose**

Unabhängig von der Verlaufsform der Erkrankung können bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten bereits sehr früh im Krankheitsverlauf Auffälligkeiten in der Gangfunktion und in der posturalen Kontrolle festgestellt werden (69,79). Üblicherweise sind diese in der frühen Phase mild, können sich aber im Laufe der Zeit und mit zunehmenden Schüben deutlich verschlechtern (69,79). Nach 25 Jahren sind etwa 50% der Betroffenen permanent auf einen Rollstuhl angewiesen (16).

Patientinnen und Patienten mit MS weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant langsamere Gehgeschwindigkeit, sowie eine signifikant reduzierte Schrittlänge bei geringerer Sprunggelenksbewegung auf (79,80). Zudem können bei Betroffenen eine größere Schrittbreite, eine längere Schrittdauer, und eine längere bipedale Standphase sowie geringere Schwungphase im Gangzyklus beobachtet werden (79,80). Verstärkt treten diese Auffälligkeiten bei schnellerer Gehgeschwindigkeit auf (79,80). MS

ist außerdem assoziiert mit einer geringeren Gesamtgehstrecke im Alltag und mit häufigeren Stürzen (69). Betroffene scheinen aufgrund ihrer Gleichgewichts- und Gangstörungen und aus Angst vor Stürzen ihre Alltagsaktivitäten und soziale Partizipation einzuschränken und weniger körperlich aktiv zu sein (69).

### **1.5.7 Prognose**

Die MS ist eine chronische Erkrankung und führt in den meisten Fällen zu irreversibler Behinderung (8). 15 Jahre nach Diagnosestellung haben nur weniger als 20% der Betroffenen keine funktionellen Einbußen (8). Der individuelle Krankheitsverlauf und die Prognose von einzelnen Betroffenen sind nur sehr schwer vorauszusagen und unterliegen großer interindividueller Variabilität (81). Das Spektrum reicht dabei von asymptomatischer, als Zufallsbefund in der Obduktion gefundener Erkrankung, bis hin zu fulminanten Verläufen akuter Demyelinisierung (81). Einfluss auf die Prognose haben vor allem die initiale Verlaufsform und das Alter bei Erkrankungsbeginn, wobei eine initial progrediente Verlaufsform sowie ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn auf eine schlechtere Prognose mit früherem Erreichen von höheren Beeinträchtigungsgraden hinweisen können (81). Geschlecht, Rückenmarksläsionen und Ausmaß der Läsionen im Gehirn sind zusätzliche Prognosefaktoren unabhängig von der Verlaufsform (52). Eine bessere Prognose ist dabei für Frauen, für Patientinnen und Patienten ohne Rückenmarksläsionen und bei geringer Läsionslast zu erwarten (52).

In den letzten Jahrzehnten konnte vor allem durch die Verfügbarkeit neuer krankheitsmodifizierender Medikamente und durch ein verbessertes Behandlungsangebot eine deutliche Zunahme der Lebenserwartung bei Patientinnen und Patienten mit MS erreicht werden (81–84). Sie liegt in etwa 5-14 Jahre unter dem Durchschnitt der Gesamtpopulation (7,81,82,84). Das geschätzte mediane Überleben ab Krankheitsbeginn ist bei Frauen signifikant länger als bei Männern und beträgt rund 31 Jahre (81). In etwa der Hälfte der Todesfälle wird die MS selbst als Haupttodesursache angegeben (82,84). Komorbiditäten, wie psychiatrische Erkrankungen, Diabetes mellitus, maligne Grunderkrankungen, Morbus Parkinson, zerebrovaskuläre Erkrankungen, kardiovaskuläre und pulmonologische Erkrankungen erhöhen die Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit MS (85).

## 1.6 Diagnostik

Die Diagnose der MS stützt sich auf anamnestische, klinische, bildgebende und labormedizinische Befunde (13,52,86) und erfordert den Nachweis von zeitlicher und räumlicher Dissemination, sowie den Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (86–89). Zeitliche und räumliche Dissemination können dabei klinisch anhand von Schüben oder paraklinisch mithilfe von MRT, Liquoranalysen, oder evozierten Potenzialen nachgewiesen werden (90,91).

Zahlreiche Kriterien wurden entwickelt, die bei der Diagnosestellung hilfreich sein können (13). Die bekanntesten sind die McDonald-Kriterien, die laufend aktualisiert werden. Die aktuellste Revision wurde 2017 erstellt (91). Die Diagnosekriterien für Patientinnen und Patienten mit einem oder mehreren klinischen Schüben sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

*Tabelle 1: Diagnosekriterien für Patientinnen und Patienten mit schubförmigem Erkrankungsbeginn adaptiert nach Thompson et al. 2018 (91).*

Anzahl der Schübe	Klinisch objektivierbare Läsionen	Zusätzliche Bedingungen für die Diagnosestellung
≥ 2	≥ 2	keine
≥ 2	1 (+ anamnestischer Hinweis auf einen früheren Schub durch eine Läsion in einer anderen Lokalisation)	keine
≥ 2	1	Räumliche Dissemination: Nachweis durch einen weiteren Schub, der auf eine zusätzliche Lokalisation im ZNS hindeutet oder mittels MRT
1	≥ 2	Zeitliche Dissemination: Nachweis durch einen zusätzlichen Schub, durch liquorspezifische oligoklonale Banden oder mittels MRT
1	1	Räumliche Dissemination: Nachweis durch einen weiteren Schub, der auf eine zusätzliche Lokalisation im ZNS

hindeutet oder mittels MRT

UND

Zeitliche Dissemination:

Nachweis durch einen zusätzlichen Schub,  
durch liquorspezifische oligoklonale Banden  
oder mittels MRT

*Anmerkungen.* ZNS = Zentralnervensystem. MRT = Magnetresonanztomographie.

Für Patientinnen und Patienten mit primär progredienter Verlaufsform sind in den Kriterien eine von Schüben unabhängige Progression der Erkrankung über zumindest 1 Jahr und zusätzlich die Erfüllung zwei der folgenden Kriterien gefordert (86,91):

- Eine oder mehrere T2-hyperintense MS-typische Läsionen periventrikulär, kortikal bzw. juxtakortikal oder infratentoriell
- 2 oder mehrere T2-hyperintense Läsionen im Rückenmark
- Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden (86,91).

Die Diagnosekriterien sollten nur für Patientinnen und Patienten mit typischen Symptomen einer MS angewendet werden, um die Diagnose zu sichern und dienen nicht dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (52,91,92).

### **1.6.1 Magnetresonanztomographie**

Die MRT spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik der MS und kann Marklagerläsionen in Gehirn und Rückenmark sehr sensitiv nachweisen (89).

Bei bestehendem Verdacht auf eine MS sollte jede Patientin bzw. jeder Patient eine kraniale MRT erhalten, um einerseits durch den Nachweis von räumlicher und zeitlicher Dissemination die Diagnose zu sichern, und andererseits mögliche andere Pathologien und Differentialdiagnosen auszuschließen (49,55,89,93). Eine spinale MRT ist nicht bei allen Betroffenen notwendig, wird aber insbesondere dann durchgeführt, wenn die klinische Präsentation auf eine Rückenmarksläsion hindeutet, wenn ein primär progredienter Verlauf vorliegt oder wenn zusätzliche Informationen für die Diagnosesicherung, wie beispielsweise der Nachweis einer räumlichen Dissemination, notwendig sind (91).

2001 wurde die MRT-Diagnostik erstmals in die Diagnosekriterien der MS integriert (87,93). Nach Empfehlung der MAGNIMS-Gruppe sollte bei der Diagnosestellung ein standardisiertes MRT-Protokoll durchgeführt werden, welches Protonendichte-gewichtete, T2-gewichtete, kontrastmittelgestützte T1-gewichtete sowie Fluid-attenuated-inversion-recovery-(FLAIR-) Sequenzen beinhaltet (89). Optional kann das Protokoll beispielsweise um T1-gewichtete Sequenzen ohne Kontrastmittel, Dual-inversion-recovery-(DIR-) oder diffusionsgewichtete Sequenzen erweitert werden (89).

T2-gewichtete (inklusive FLAIR-) Sequenzen haben eine hohe Sensitivität für die Detektion fokaler Marklagerläsionen bei MS (94). Kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenzen eignen sich gut, um akute Inflammation zu detektieren (95) und können auf Störungen in der Blut-Hirn-Schranke, als frühe Phase in der Entwicklung entzündlicher Läsionen im ZNS, hinweisen (96,97). Als Marker für die Neurodegeneration können beispielsweise chronische, länger als 6 Monate bestehende T1-hypointense Läsionen, sogenannte „Black Holes“, herangezogen werden (95).

Die Detektion von Läsionen in der grauen Substanz, die physische und kognitive Defizite bei Patientinnen und Patienten mit MS offenbar besser erklären können, als jene in der weißen Substanz, bleibt eine Herausforderung (94,98). Die oben genannten Standard-MRT-Techniken können diese Läsionen nicht adäquat zeigen (94,98). Spezielle Sequenzen, wie DIR, Phasensensitive Inversion Recovery (PSIR) oder Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE) haben die Detektion der Läsionen in der grauen Substanz deutlich verbessert (89,94). Auch die Verwendung von 7-Tesla-Ultrahochfeld-MRT-Scannern könnte in Zukunft vor allem bei der Detektion kortikaler Läsionen eine wichtige Rolle spielen (94,99). Eingeschränkt ist der weit verbreitete Einsatz dieser Scanner derzeit noch durch Verfügbarkeit und technische Voraussetzungen (94,99). Quantitative MRT-Techniken wie Magnetization Transfer Ratio (MTR) und Diffusion Tensor Imaging (DTI) können das Ausmaß einer diffusen Gewebszerstörung in der weißen und grauen Substanz messen (89,95). Abnahmen in der MTR korrelieren mit dem Grad des Myelinverlustes und axonalen Schadens (89,95).

Suszeptibilitätsgewichtete MRT-Sequenzen (susceptibility-weighted imaging, SWI), inklusive T2\*-gewichtete Sequenzen, ermöglichen die Darstellung von zentralen Venen (99), die im Zentrum von >40% der Marklagerläsionen vorhanden sind (89). SWI kann bei Feldstärken von 7 Tesla in einigen Marklagerläsionen einen hypointensen

Randsaum nachweisen, der möglicherweise spezifisch für die MS ist und so in der Differentialdiagnostik hilfreich sein könnte (94). Der hypointense Randsaum spiegelt dabei womöglich eine Eisenakkumulation in Makrophagen und Mikroglia am Rand von chronisch aktiven Läsionen wider (94). Zusätzlich spielen vermutlich auch andere Faktoren, wie etwa oxidativer Stress und Störungen der mikrostrukturellen Gewebsorganisation, eine Rolle in der Signalentstehung (94).

Vielversprechend ist nicht zuletzt die Darstellung von sogenanntem „leptomeningealen Enhancement“, die in Zukunft für die Unterscheidung von schubförmigen und progredienten Verlaufsformen der MS hilfreich sein könnte (99).

Neben der Diagnosesicherung kommt der MRT auch eine große Bedeutung im Therapie- und Erkrankungsmonitoring zu (95,97,100). Die Abwesenheit neuer MRT-Läsionen ist dabei prognostisch günstig (97), während die Demonstration aktiver (d.h. neuer oder wachsender) Läsionen in T2-gewichteten Sequenzen Hinweise auf subklinische Krankheitsaktivität und Krankheitsprogression liefern kann (95).

## **1.6.2 Laboruntersuchungen**

Im diagnostischen Prozess sollten, insbesondere im Hinblick auf mögliche Differentialdiagnosen, auch einige Laboruntersuchungen durchgeführt werden (86). Wichtig sind neben Routineparametern wie Blutbild, CRP, Serumchemie und Blutzucker vor allem auch Vitamin B12, rheumatologische Laborparameter, sowie Borrelien-Serologie und Urinstatus (86). Bei klinischem Verdacht kann zusätzlich eine umfangreichere serologische Infektionsdiagnostik erfolgen (86). Autoantikörper gegen Aquaporin-4 (AQP4) oder Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) können ebenso bestimmt werden (49,86,101). Sie geben einen Hinweis auf das Vorliegen von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (engl. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, NMOSD) (49,101).

Eine wichtige Rolle kommt insbesondere der Liquordiagnostik zu. Auffälligkeiten in der Liquoranalyse, insbesondere der Nachweis intrathekaler oligoklonaler IgG-Banden, können dabei unterstützende Evidenz für eine inflammatorische/autoimmunologische Genese von ZNS-Läsionen liefern und so vor allem bei klinisch atypischer Präsentation

hilfreich sein (86,87). Oligoklonale Banden im Liquor können seit den 2017 revidierten McDonald Kriterien als Nachweis der zeitlichen Dissemination der Erkrankung herangezogen werden, wenn dieser Nachweis klinisch oder bildgebend nicht gelingt (91). Eine Liquorpunktion muss aber nicht bei allen Betroffenen zwingend durchgeführt werden (49,91). Bei typischer klinischer Präsentation mit charakteristischen MRT-Veränderungen kann auf eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis verzichtet werden (49,91).

### **1.6.3 Evozierte Potenziale**

Visuell, akustisch oder somatosensorisch evozierte Potenziale können durch den Hinweis auf klinisch stumme Läsionen zusätzliche Evidenz für eine MS erbringen und zum Nachweis einer räumlichen Dissemination herangezogen werden (49,55).

## **1.7 Expanded Disability Status Scale (EDSS)**

Zur Einschätzung des Behinderungsgrades sowie zur Beurteilung des individuellen Verlaufes bei MS können eine Vielzahl an Skalen eingesetzt werden (102–104).

In der klinischen Routine wird am häufigsten die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (105) angewendet. Es handelt sich dabei um eine ordinale Skala, in die Symptome aus 8 funktionellen Systemen (FS), sowie auch die Gangfunktion und Aktivitäten des täglichen Lebens einfließen (105). Die Skala reicht von 0 bis 10, wobei 0 asymptomatische Patientinnen und Patienten mit normaler neurologischer Funktion beschreibt und 10 den Tod durch MS meint (105). Die Werte von 0 – 3,5 werden bei neurologischer Beeinträchtigung ohne klaren Effekt auf die Mobilität vergeben, die Werte von 4 – 7,5 bedeuten eine beeinträchtigte Mobilität und die Werte von 8 – 9,5 beschreiben Effekte auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (69,106). Eine EDSS-Veränderung von  $\geq 1,0$  Punkten bei einer Baseline-EDSS von  $\leq 5,5$  bzw. eine Veränderung von  $\geq 0,5$  Punkten bei einer Baseline-EDSS von  $> 5,5$  werden als Progression angesehen (104).

Die FS, welche in die Berechnung der EDSS einfließen, sind Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion, zerebrale Funktion und sonstige Funktionen (105). Jedem FS wird dann je nach Klinik ein bestimmter Grad zugeordnet, wobei Grad 0 bei normaler Funktion vergeben wird. Je mehr Einschränkungen

in einem bestimmten Bereich vorhanden sind, desto höher wird der Grad des entsprechenden FS (105). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ermittlung und Bedeutung der einzelnen EDSS-Werte.

*Tabelle 2: EDSS adaptiert nach Kurtzke 1983 (105).*

EDSS	Beschreibung
0,0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen FS)
1,0	Keine Beeinträchtigung, minimale Auffälligkeiten (Grad 1) in einem FS
1,5	Keine Beeinträchtigung, minimale Auffälligkeiten (Grad 1) in mehr als einem FS
2,0	Minimale Beeinträchtigung (Grad 2) in einem FS (Grad 0-1 in allen anderen FS)
2,5	Minimale Beeinträchtigung (Grad 2) in 2 FS (Grad 0-1 in allen anderen)
3,0	Moderate Beeinträchtigung (Grad 3) in einem FS <b>oder</b> minimale Beeinträchtigung (Grad 2) in 3 bis 4 FS (Grad 0-1 in allen anderen), vollständig mobil
3,5	Vollständig mobil, <b>aber</b> moderate Beeinträchtigung (Grad 3) in einem FS und Grad 2 in 1-2 FS <b>oder</b> Grad 3 in 2 FS <b>oder</b> Grad 2 in 5 FS (alle anderen jeweils Grad 0-1)
4,0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für mindestens 500 m, Aktivitäten des täglichen Lebens (inklusive Arbeit von durchschnittlicher körperlicher Belastung) für mindestens 12 Stunden pro Tag selbstständig möglich, trotz relativ schwerer Beeinträchtigung (Grad 4) in einem FS (Grad 0-1 in allen anderen) <b>oder</b> einer Kombination von geringeren Graden, die über das Ausmaß der vorherigen EDSS-Stufen hinausgeht
4,5	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für mindestens 300 m, ganztägige Arbeitsfähigkeit, gewisse Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens oder auf minimale Hilfe angewiesen, FS wie bei EDSS-Stufe 4,0
5,0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 200 m, Beeinträchtigungen schränken die Aktivitäten des täglichen Lebens ein, ganzer Arbeitstag ohne Unterstützung nicht möglich, Grad 5 in einem FS (Grad 0-1 in allen anderen), oder Kombinationen von geringeren Graden, die über das Ausmaß der EDSS-Stufe

4,0 hinausgehen

- 5,5** Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 100 m, Beeinträchtigungen verhindern die Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens, halbtägiges Arbeiten ohne Unterstützung nicht möglich, FS wie bei EDSS-Stufe 5,0
- 6,0** Konstant einseitige Gehhilfe (Stock, Krücke oder Schiene) bzw. intermittierend beidseitige Gehhilfen oder Unterstützung durch eine zweite Person zur Bewältigung einer Gehstrecke von 100 m notwendig, Grad 3 oder höher in mehr als 2 FS
- 6,5** Konstant beidseitige Gehhilfen zur Bewältigung einer Gehstrecke von etwa 20 m, FS wie EDSS-Stufe 6,0
- 7,0** Unfähigkeit selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen, überwiegend auf den Rollstuhl angewiesen, selbstständiger Transfer in den Rollstuhl möglich, mit dem Rollstuhl selbstständig mobil
- 7,5** Unfähigkeit mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf den Rollstuhl angewiesen, Transfer in den Rollstuhl mit oder ohne Hilfe möglich, mit dem Rollstuhl selbstständig mobil, jedoch nicht den ganzen Tag über, Grad 4 oder höher in zumindest einem FS
- 8,0** Bettlägerig, aufrechtes Sitzen und passives Rollstuhlfahren den Großteil des Tages möglich, effektives Einsetzen der Hände und selbstständige Pflege möglich, Grad 4 oder höher in mehreren FS
- 8,5** Bettlägerig, kein längeres Sitzen möglich, bis zu einem gewissen Grad effektiver Einsatz einer oder beider Arme, geringfügig selbstständige Pflege möglich, FS wie bei EDSS-Stufe 8,0
- 9,0** Bettlägerig, auf Hilfe angewiesen, selbstständiges Essen und Kommunizieren möglich, Grad 4 oder höher in den meisten FS
- 9,5** Bettlägerig, gänzlich auf Hilfe angewiesen, effektives Kommunizieren, Essen oder Schlucken nicht selbstständig möglich Grad 4 oder höher in fast allen FS
- 10,0** Tod infolge der MS

---

*Anmerkungen.* EDSS = Expanded Disability Status Scale. FS = Funktionelle Systeme der EDSS. MS = Multiple Sklerose.

Ein großer Vorteil der EDSS ist die internationale Akzeptanz und die breite Anwendung als primärer Endpunkt in klinischen Studien, was Vergleiche zwischen den Studienergebnissen zulässt (104).

Limitationen der EDSS sind eine hohe Intra- sowie Interbeobachter-Variabilität und die Nicht-Linearität der Skala mit einer bimodalen Verteilung mit Peaks von 1,0-2,0 und 6,0-7,0 sowie einer kurzen Verweildauer in den mittleren Rängen (103). Vor allem in den niedrigen Rängen sind die Definitionen der einzelnen FS sehr subjektiv und wichtige Domänen, wie Kognition oder Lebensqualität sind in der Skala unterrepräsentiert (103,107,108). Trotz dieser Kritikpunkte bleibt die EDSS ein nützliches Tool zur Klassifizierung der Erkrankungsschwere und zur Dokumentation von Veränderungen im Krankheitsverlauf (109).

## **1.8 Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)**

Eine weitere Skala zur Einschätzung der Behinderung stellt der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) dar (107). Er beinhaltet quantitative funktionelle Tests in drei Schlüsseldimensionen. Diese drei Tests sind der Nine-Hole-Peg-Test (9-HPT) zur Messung der Arm- bzw. Handfunktion, der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) zur Messung der kognitiven Funktion und der Timed 25-Foot Walk (T25-FW) zur Messung der Bein- bzw. Gangfunktion (107). Die Ergebnisse der einzelnen Tests werden dann in standardisierte Scores (Z-Scores) umgewandelt, gemittelt und zu einem Gesamt-Score zusammengefügt (107).

Der MSFC korreliert mit der EDSS, mit der Läsionslast in der MRT und mit der subjektiv berichteten Lebensqualität (110,111). Die deutlichste Korrelation besteht zwischen T25-FW und EDSS (108). Der MSFC ist sensitiver für Veränderungen im Rahmen der MS als die EDSS und weist eine bessere Reliabilität auf (104,108–110). Mit einem Zeitaufwand von etwa 15 Minuten dauert die Durchführung des MSFC etwas länger, er kann jedoch im Gegensatz zur EDSS auch von geschultem nicht-medizinischen Personal erhoben werden (107,110). Als Limitation wird in der Literatur ein gewisser Lerneffekt, besonders für den PASAT und den 9-HPT, beschrieben, der Verbesserungen im Beeinträchtigungsgrad über- und Verschlechterungen unterschätzen kann (107,109).

### **1.8.1 Nine-Hole-Peg-Test (9-HPT)**

Der Nine-Hole-Peg-Test (9-HPT) wird im Rahmen des MSFC als quantitative Messung zur Beurteilung der Arm- bzw. Handfunktion eingesetzt (107). Patientinnen und Patienten

werden dabei angewiesen, 9 Stifte in ein passendes Steckbrett mit 9 Löchern einzeln nacheinander einzustecken und wieder einzeln nacheinander zu entfernen. In dieser Weise werden zunächst 2 Durchgänge mit der dominanten Hand ausgeführt und direkt danach 2 Durchgänge mit der nicht dominanten Hand. Gemessen wird jeweils die Zeit in Sekunden (107).

### **1.8.2 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)**

Der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) misst in erster Linie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die kognitive Flexibilität und das Rechenvermögen (107). Einzelne Zahlen werden dabei der Patientin bzw. dem Patienten mittels Audiotape in schneller Abfolge (z.B. alle 3 Sekunden) vorgespielt. Jede neue Zahl muss zur unmittelbar vorherkommenden addiert werden. Die Anzahl der korrekt gebildeten Summen geht dann als Ergebnis des PASAT in die Berechnung des MSFC-Gesamt-Scores ein (107).

### **1.8.3 Timed 25-Foot Walk (T25-FW)**

Der Timed 25-Foot Walk ist eine quantitative Messung zur Erhebung der Bein- bzw. Gangfunktion (107). Patientinnen und Patienten werden angewiesen, eine klar markierte Gehstrecke von 25 Fuß (7,62 m) so schnell wie möglich sicher zu gehen. Der Test wird 2 Mal hintereinander durchgeführt und die Ergebnisse der beiden Durchgänge werden anschließend gemittelt. Gehhilfen können dabei verwendet werden. Gemessen wird die Zeit in Sekunden, die für die Gehstrecke gebraucht wird (107,112). Alternativ kann zur Auswertung des T25-FW auch die Geschwindigkeit in m/s herangezogen werden (113).

Patientinnen und Patienten mit MS schneiden auch bei klinisch fehlender bzw. minimaler Beeinträchtigung (EDSS 0,0-1,5) im T25-FW signifikant schlechter ab, als gesunde Kontrollpersonen (69,114). Die Variabilität der Ergebnisse beruht auf Übungseffekten, Präzision des Untersuchenden, Motivation der Patientin bzw. des Patienten und der Fähigkeit zur Beschleunigung auf den ersten Metern des Tests (115). Während kleinere Veränderungen des T25-FW eine gewisse Variabilität bzw. Tagesschwankungen bei stabilen Patientinnen und Patienten widerspiegeln, wird in der Literatur eine Zunahme von  $\geq 20\%$  als klinisch signifikante Veränderung der Gangfunktion im Krankheitsverlauf betrachtet (113,116–121).

Goldman et al. identifizierten daneben zwei bedeutsame Schwellen (121). 1) Ergebnisse im T25-FW von 6-7,99 Sekunden sind assoziiert mit einer beruflichen Veränderung aufgrund der MS, subjektiv empfundener Behinderung, Verwendung eines Gehstockes und Unterstützungsbedarf bei instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (121). 2) Ergebnisse von  $\geq 8$  Sekunden sind mit Arbeitsplatzverlust, Scheidung, Verwendung beidseitiger Gehhilfen und der Unfähigkeit, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen, assoziiert (121).

## **1.9 Therapie**

In der Behandlung der MS stehen sowohl MS-spezifische krankheitsmodifizierende als auch symptomatische Therapien zur Verfügung (55,86). Einen kurativen Therapieansatz gibt es aktuell nicht (122).

### **1.9.1 Krankheitsmodifizierende Therapie der schubförmigen MS**

Für die aktive schubförmige MS stehen eine Vielzahl an immunmodulierenden Medikamenten zur Auswahl (122). Sie zielen in erster Linie auf die Reduktion der Neuroinflammation ab (52). Indirekte Effekte auf die Neurodegeneration sind möglich, wohingegen Effekte auf die Hirnatrophie in der Literatur bestenfalls als moderat beschrieben werden (52).

Das Ziel einer krankheitsmodifizierenden Therapie ist eine Reduktion des Risikos für einen neuerlichen Schub bzw. für eine weitere Progression der Erkrankung (122). Um eine Behinderung im Langzeitverlauf zu verhindern, ist ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn wichtig (55,122,123). Durch die Verfügbarkeit immer effektiverer Therapien wird in der Behandlung der MS zunehmend das Konzept der Abwesenheit jeglicher Zeichen von Krankheitsaktivität („no evidence of disease activity“, NEDA) verfolgt (52). Definiert ist dieses Konzept über klinische Parameter, wie die Abwesenheit von neuen Schüben und klinischer Progression, und über MRT-Parameter, wie das Fehlen neuer aktiver Läsionen und fortschreitender Hirnatrophie (47,52,55,123). Es ist jedoch bisher nicht möglich, in jedem Fall ein vollständiges Sistieren der MS gewährleisten zu können (47,124).

Die meisten Medikamente, die im Rahmen der schubförmigen MS eingesetzt werden, sind antiinflammatorisch und haben entweder eine generelle immunsuppressive Wirkung oder sind gegen spezifische Moleküle gerichtet, wie die therapeutischen monoklonalen Antikörper (123).

Das erste für die MS zugelassene Medikament war **Interferon beta**, ein auch natürlich vorkommendes antiinflammatorisches Zytokin, das die Entwicklung von Beeinträchtigungen verhindern kann und bereits ab der ersten Manifestation der Erkrankung eingesetzt werden sollte (123,125). Die einzelnen Interferon beta-Präparate kommen auch heute noch zur Anwendung und müssen subkutan oder intramuskulär verabreicht werden (123). Mit Einführung des pegylierten Beta-Interferons, einer langwirksamen Form, konnte das Intervall für die subkutane Injektion auf zwei Wochen verlängert werden (123).

Ein weiteres etabliertes Medikament ist **Glatirameracetat**, das eine ähnliche therapeutische Effektivität wie Interferon beta aufweist und ebenfalls subkutan verabreicht wird (123). Es wirkt über eine Proliferationsinduktion von antiinflammatorischen Lymphozyten (123).

Glatirameracetat ist neben Interferon beta bereits für Patientinnen und Patienten mit CIS und MS-verdächtigen Läsionen in der MRT zugelassen, auch wenn nicht alle Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS erfüllt sind (122). Für beide Substanzen konnte in Studien gezeigt werden, dass bei einem Therapiebeginn zum Zeitpunkt eines CIS die Konversion in eine schubförmige MS hinausgezögert werden kann (126,127).

Die Langzeitadhärenz ist in Bezug auf die MS-Therapeutika oftmals schlecht (128). Orale Therapeutika können diesbezüglich einen Vorteil gegenüber parenteral verabreichten Medikamenten haben (128). Heute stehen auch eine Reihe oral verabreichbarer Medikamente zur Verfügung, wie beispielsweise **Teriflunomid** (123,128). Es hemmt die Proliferation autoreaktiver B- und T-Lymphozyten, bewirkt einen Shift hin zu einem antiinflammatorischen Zytokinprofil und weist einen ähnlichen therapeutischen Effekt wie Interferon beta auf (123).

Ebenso oral verabreicht werden kann **Dimethylfumarat** (123,129). Es hat einen neuroprotektiven Effekt und reduziert die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (123,129).

**Fingolimod** reduziert über die Modulation des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors die Anzahl an zirkulierenden Lymphozyten und gehört ebenfalls zu den verfügbaren oralen Medikamenten mit Zulassung für die aktive schubförmige MS (123). In Phase-III-Studien konnten reduzierte Schubraten und bessere MRT-Outcomes unter Therapie mit Fingolimod im Vergleich zu Placebo (130) und einem intramuskulär verabreichten Interferon beta (131) gezeigt werden.

Positive Phase-III-Studien gibt es auch für orales **Cladribin** (132,133), das zur Behandlung einer hochaktiven MS zugelassen (52) und gezielt gegen Lymphozyten gerichtet ist (132).

Daneben stehen in der Therapie der MS eine Reihe monoklonaler Antikörper zur Verfügung, wie beispielsweise **Natalizumab** (123). Dieser Antikörper verhindert über die Hemmung der  $\alpha$ -4-Untereinheit des VLA-4 die Migration von Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS (123). Er kann so die Rate an klinischen Schüben und das Risiko für bleibende Beeinträchtigungen bei Patientinnen und Patienten mit schubförmiger MS reduzieren (134). Aufgrund des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) muss eine kontinuierliche Risikoabschätzung über die Messung der JC-Virus-Antikörper unter Therapie mit Natalizumab erfolgen (52,123).

**Alemtuzumab** ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Glykoprotein CD52, das von Lymphozyten und Monozyten exprimiert wird (123). Nach täglicher intravenöser Verabreichung von 12 mg Alemtuzumab über 5 Tage kommt es zu einer Depletion von B- und T-Lymphozyten (123). Die Infusionen werden nach 12 Monaten über 3 Tage wiederholt (123). Nach diesen zwei Zyklen kann bei einem Großteil der behandelten Patientinnen und Patienten für eine lange Zeit eine therapiefreie Remission erreicht werden (123,135).

**Ocrelizumab** ist als monoklonaler Antikörper gegen das Glykoprotein CD20, einem Oberflächenmolekül von B-Lymphozyten, ebenso wirksam in der Behandlung von schubförmiger MS (52,123). Neben geringerer Raten an Krankheitsaktivität konnte für Ocrelizumab auch eine Reduktion der Progression nachgewiesen werden (136).

Bei Patientinnen und Patienten mit deutlicher Verschlechterung einer schubförmigen MS und Nachweis anhaltender inflammatorischer Aktivität kann eine Therapie mit dem Zytostatikum **Mitoxantron** in Betracht gezogen werden (137). Aufgrund wachsender

Bedenken bezüglich zunehmend beobachteter Nebenwirkungen, wie systolischer Dysfunktion oder therapieassoziierter akuter Leukämie, sollte das Medikament nur mehr nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung möglicher alternativer Therapien mit besserer Verträglichkeit eingesetzt werden (137).

Kleine Studien haben gezeigt, dass eine **Immunablation** gefolgt von der **Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen** eine sehr effektive und zunehmend sichere Therapiestrategie ist, die langanhaltende Ergebnisse erzielen kann (47) und insbesondere bei hochaktivem Verlauf und unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Therapien eingesetzt werden kann (52,138). Relativ junge Patientinnen und Patienten (<50 Jahre) mit aktiver schubförmiger MS unter krankheitsmodifizierender Medikation und einer Erkrankungsdauer von weniger als 5 Jahren scheinen am meisten von dieser Therapie zu profitieren (139). Bei langdauernder progredienter MS ohne rezente inflammatorische Aspekte ist ein Effekt hingegen eher nicht zu erwarten (139).

In der Literatur gibt es erste Hinweise auf die Wirksamkeit von remyelinisierenden Medikamenten wie beispielsweise **Clemastinfumarat** (140). Remyelinisierende Medikamente könnten in Zukunft vielleicht zusätzlich zur krankheitsmodifizierenden Therapie eingesetzt werden, weitere Forschung ist hier jedoch noch notwendig (140).

Die große Anzahl an verfügbaren immunmodulierenden Therapien hat das klinische Management von Patientinnen und Patienten mit MS zunehmend komplex gemacht (52,135). Die Auswahl des passenden Medikamentes ist abhängig von individuellen Merkmalen von Betroffenen, Komorbiditäten, Krankheitsaktivität und Schweregrad der Erkrankung sowie Nebenwirkungsspektrum und Verfügbarkeit des jeweiligen Medikamentes und sollte nach individuellem Nutzen-Risiko-Profil und in Absprache mit der Patientin oder dem Patienten erfolgen (122,123). Da es keine Therapie gibt, die bei allen Betroffenen zu einem Ansprechen führt, muss im Sinne einer personalisierten Medizin ein individueller Ansatz verfolgt werden (122,123). Im klinischen Setting kommen dabei konzeptionell zwei therapeutische Strategien zum Einsatz: die Eskalations- und die Induktionsstrategie (52,135). Die Entscheidung für eine der beiden Strategien basiert auf dem prognostischen Profil der einzelnen Patientinnen und Patienten, klare wissenschaftliche Belege für die vergleichende Wirksamkeit dieser Ansätze sind allerdings

bislang ausstehend (123). Bei negativen prognostischen Faktoren, hochaktiver Erkrankung oder rasanter Progression sollte eine **Induktionsstrategie** verfolgt werden (52,123). Hier kommt zu Beginn eine hocheffektive, aber risikoreichere Therapie, wie Mitoxantron oder Alemtuzumab, zum Einsatz, mit dem Ziel einer anhaltenden therapiefreien Remission oder mit anschließender Erhaltungstherapie mit einem weniger effektiven Medikament (52,123). Für alle anderen Patientinnen und Patienten kann eine **Eskalationsstrategie** die bessere Wahl sein (123). Hierbei wird mit einer First-Line-Medikation, einem moderat effektiven Medikament mit gutem Sicherheitsprofil, begonnen und im Falle von weiteren Schüben auf eine effektivere, aber teurere und potenziell weniger sichere Medikation eskaliert (52,123).

### 1.9.2 Therapie des akuten Schubes

Das Ziel einer Schubtherapie ist die Beschleunigung der Remission. Ein Effekt auf die Langzeitprognose ist dagegen nicht zu erwarten (52). In erster Linie kommt dabei Hochdosis-Methylprednisolon, ein Glukokortikoid, zum Einsatz, das oral oder intravenös verabreicht werden kann (141,142). In der Literatur sind deutlich variable Ansprechraten zwischen 50 und 80% zu finden, weswegen Follow-up-Visiten mit der Möglichkeit einer Therapieeskalation durchgeführt werden sollten (143). Falls auch nach einem zweiten Zyklus mit intravenösem Hochdosis-Methylprednisolon nur ein unzureichendes Ansprechen erreicht werden kann, wird oftmals eine Plasmapherese durchgeführt (52). Die Plasmapherese kann auch allen Patientinnen und Patienten mit Kortisonunverträglichkeit als primäre Schubtherapie angeboten werden (52).

### 1.9.3 Krankheitsmodifizierende Therapie der progredienten MS

Die derzeit erstattungsfähigen krankheitsmodifizierenden Medikamente scheinen nach Konversion zu einer progredienten Verlaufsform keinen wesentlichen Effekt auf schubunabhängige Behinderungsprogression zu haben (144). Sie werden aufgrund von fehlenden therapeutischen Alternativen häufig nach Absprache mit den Betroffenen trotzdem in der Behandlung eingesetzt und können zumindest das Risiko für neuerliche Schübe verringern und schubabhängige Behinderung mildern (144).

Bei progredienter MS mit Zeichen von Aktivität sind **Interferon beta-1a** und **Interferon beta-1b** zugelassen (122,145). Zudem kann eine Therapie mit **Mitoxantron** unter strenger

Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden (122,137). Ein weiteres Medikament, das seit kurzem in der Behandlung der sekundär progredienten MS eingesetzt werden kann, ist **Siponimod** (146). Über die Modulation des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors reduziert es den Austritt von Lymphozyten aus den Lymphknoten und verhindert so eine Migration peripherer Lymphozyten ins ZNS (146). In einer Phase-III-Studie konnte für Siponimod eine Reduktion des Risikos für eine Behinderungsprogression nachgewiesen werden (146).

Eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper **Ocrelizumab** kann bei Patientinnen und Patienten mit primär progredienter Verlaufsform die Rate an klinischer Progression verringern und MRT-Outcomes beeinflussen (147). Ocrelizumab wurde als erstes Medikament für die Behandlung der primär progredienten MS zugelassen (47,52) und kann auch für die Behandlung der aktiven sekundär progredienten MS eingesetzt werden (122).

Gegenwärtig sind die Behandlungsmöglichkeiten für progrediente Verlaufsformen der MS zwar noch nicht zufriedenstellend (148), Fortschritte werden aber auch in diesem Bereich gemacht (52). So gibt es in der Literatur erste Hinweise auf eine Reduktion der jährlichen Rate an Hirnatrophie unter **Simvastatin** (52,148) oder **Ibudilast** (52,149), sowie auf eine Verlangsamung der Progression und Verbesserung von Beeinträchtigungen unter **Hochdosis-Biotin** (52,150). Vielversprechend sind auch neuroprotektive Substanzen wie **Phenytoin** oder regenerative Wirkstoffe wie **Clemastin** (52).

#### **1.9.4 Symptomatische Therapie**

Symptomatische Therapien zielen auf Symptome ab, die durch die Schädigung des ZNS im Rahmen der Erkrankung entstehen. Diese Therapien sind nicht MS-spezifisch und werden in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt (55). Die Behandlung von Symptomen im Rahmen der MS ist bedeutsam für den Erhalt der Lebensqualität und kann eine möglichst lange Selbstständigkeit gewährleisten (151). Ein optimales Management inkludiert einen multidisziplinären Ansatz unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und Prioritäten der Patientinnen und Patienten (151).

Ein sehr häufig berichtetes Symptom ist die **Spastik**. Ihr kann man durch Physiotherapie, Schienenversorgung oder Botoxinjektion entgegenwirken (151). Medikamentös kommen vor allem Baclofen, Gabapentin oder Tizanidin zum Einsatz (142,151). Daneben können auch Benzodiazepine, Dantrolen oder Tolperison eingesetzt werden (142,151). Bei schwerer Spastik mit unzureichendem Ansprechen auf orale Medikation kann Baclofen intrathekal verabreicht werden (151,152). Auch Cannabinoide können der Spastik entgegenwirken (55,151).

Ein speziell für die MS zugelassenes Medikament ist Fampridin, das zur Verbesserung der **Gehfähigkeit** eingesetzt werden kann (47,55). Fampridin bzw. 4-Aminopyridin ist assoziiert mit einer zumindest kurzzeitigen Verbesserung der Gehgeschwindigkeit und der gesellschaftlichen Partizipation in einem Teil der Behandelten (153). Zusätzlich kann es die Gehausdauer positiv beeinflussen und auch bei Patientinnen und Patienten mit langer Krankheitsdauer oder bei progredienten Verlaufsformen effektiv sein (153).

Weitere Medikamente in der symptomatischen Behandlung der MS inkludieren Anticholinergika gegen Harnblasendysfunktion (55) oder Antidepressiva bei emotionaler Instabilität (142). Nicht zuletzt zählt auch eine adäquate Schmerztherapie zur symptomatischen Therapie der MS. So können beispielsweise trizyklische Antidepressiva oder Gabapentin insbesondere bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden (55,151). Die medikamentöse Therapie kognitiver Beeinträchtigungen ist aktuell wenig zufriedenstellend (76) und auch zur Behandlung der Fatigue gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz für effektive medikamentöse Therapiemöglichkeiten (151).

## 2 Zielsetzung

Wie in der Einleitung beschrieben, stellt die MS die häufigste Ursache für neurologische Beeinträchtigungen bei jungen Menschen dar. Ein Großteil der Betroffenen leidet auch unter Gang- bzw. Gleichgewichtsproblemen, oftmals schon sehr früh im Krankheitsverlauf. Gerade die erhaltene Gehfähigkeit wird aber von Patientinnen und Patienten mit MS häufig als wichtigste Körperfunktion gewertet (154).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollten daher in einem ersten Schritt Häufigkeit und Schweregrad von Gangbeeinträchtigungen bei Patientinnen und Patienten, die in der MS-Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie Graz in Betreuung sind, erfasst werden. Als Maß für die Beeinträchtigung der Gehfähigkeit wurde der Timed 25-Foot Walk (T25-FW) herangezogen, der im Rahmen der Ambulanzbesuche systematisch erhoben und in einer Datenbank dokumentiert wurde.

In einem nächsten Schritt wurden mögliche Zusammenhänge und Unterschiede der Ergebnisse aus dem T25-FW mit und aufgrund von demographischen Variablen, Erkrankungsdauer und annualisierter Schubrate sowie der EDSS, einer etablierten Skala der Behinderung, untersucht.

Die explorative Evaluierung des Verlaufes der Gangbeeinträchtigungen im Rahmen der MS stellte schlussendlich das 3. Ziel dieser Diplomarbeit dar.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 ArchiMed-RDA**

Die RDA wird an der Universitätsklinik für Neurologie Graz als Datenbank für die medizinische Forschung eingesetzt. Medizinische Daten können hier strukturiert dokumentiert werden und sind anschließend leicht für wissenschaftliche Zwecke exportierbar.

Die RDA ist unterteilt in einzelne Projekte, in die Patientinnen und Patienten aufgenommen werden können. Daten zu Patientinnen und Patienten aus der MS Ambulanz werden im Projekt „Neuro - MS Klinik“ dokumentiert. Die Dokumentation erfolgt mittels vorgefertigter elektronischer Formulare. Zur Auswahl stehen dabei die Formulartypen Stammdatenblatt, Visite und MRT.

#### **3.1.1 Stammdatenblatt**

Für jede Patientin und jeden Patienten wird zunächst einmalig das Stammdatenblatt angelegt. Darin können Erstsymptomatik, erster Besuch an der Universitätsklinik für Neurologie, Familienanamnese bezüglich MS und Nikotinabusus zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik dokumentiert werden.

#### **3.1.2 Visite**

Für jeden Besuch an der MS Ambulanz kann in der Datenbank ein Visitenformular ausgefüllt werden. Im besten Fall erfolgt der Eintrag direkt im Anschluss an den Ambulanzbesuch, da so die Datenqualität am höchsten ist. Für Visiten, die erst später nachgetragen werden, kann der Vermerk „retrospektiv“ ausgewählt werden.

Dokumentiert werden neben dem Datum des Ambulanzbesuches auch die letzte MRT-Diagnostik sowie Durchführung und Ergebnis von Lumbalpunktion, Laboruntersuchungen oder elektrophysiologischen Untersuchungen. Die Schübe werden in Tabellenform mit Angabe von Schubnummer und –beginn, EDSS im Schub sowie eventueller Kortisongabe aufgelistet. Werte für EDSS und T25-FW können für jeden Ambulanzbesuch eingetragen werden, ebenso eine eventuell eingeschränkte Gehstrecke mit Angabe in Metern. Zur Beschreibung des Krankheitsverlaufes sind folgende Optionen wählbar: radiologisch

isoliertes Syndrom (RIS), klinisch isoliertes Syndrom (CIS), schubförmige MS (RRMS), sekundär progrediente MS (SPMS), SPMS mit Schüben und primär progrediente MS (PPMS). Für Patientinnen und Patienten aus der Ambulanz, die nicht an MS erkrankt sind, sind folgende Diagnosen bzw. Auswahlmöglichkeiten hinterlegt: non-MS, akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) und Atypisch. Zur Dokumentation der krankheitsmodifizierenden Therapie wird eine Tabelle verwendet. Eingetragen werden Medikamentenname, Dosis und Frequenz der Einnahme sowie die Dauer der Therapie mit Start- und Enddatum. Nicht MS-spezifische und symptomatische Therapieformen können ebenfalls vermerkt werden.

### **3.1.3 MRT**

Die MRT-Diagnostik kann ebenso in der Datenbank dokumentiert werden. Eingetragen werden Datum der Untersuchung, Alter der Patientin bzw. des Patienten, Aufnahme-region, verwendetes MRT-Gerät, Feldstärke in Tesla und die durchgeführten Sequenzen.

## **3.2 Ergänzung der Datenbank**

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde die Datenbank um insgesamt 627 Visiten von 122 Patientinnen und Patienten mithilfe von vorhandenen neurologischen Befunden der MS-Ambulanz im Krankenhausinformationssystem OpenMEDOCS erweitert. Für alle Patientinnen und Patienten mit fehlenden Stammdatenblättern in der Datenbank wurden diese ebenso neu angelegt.

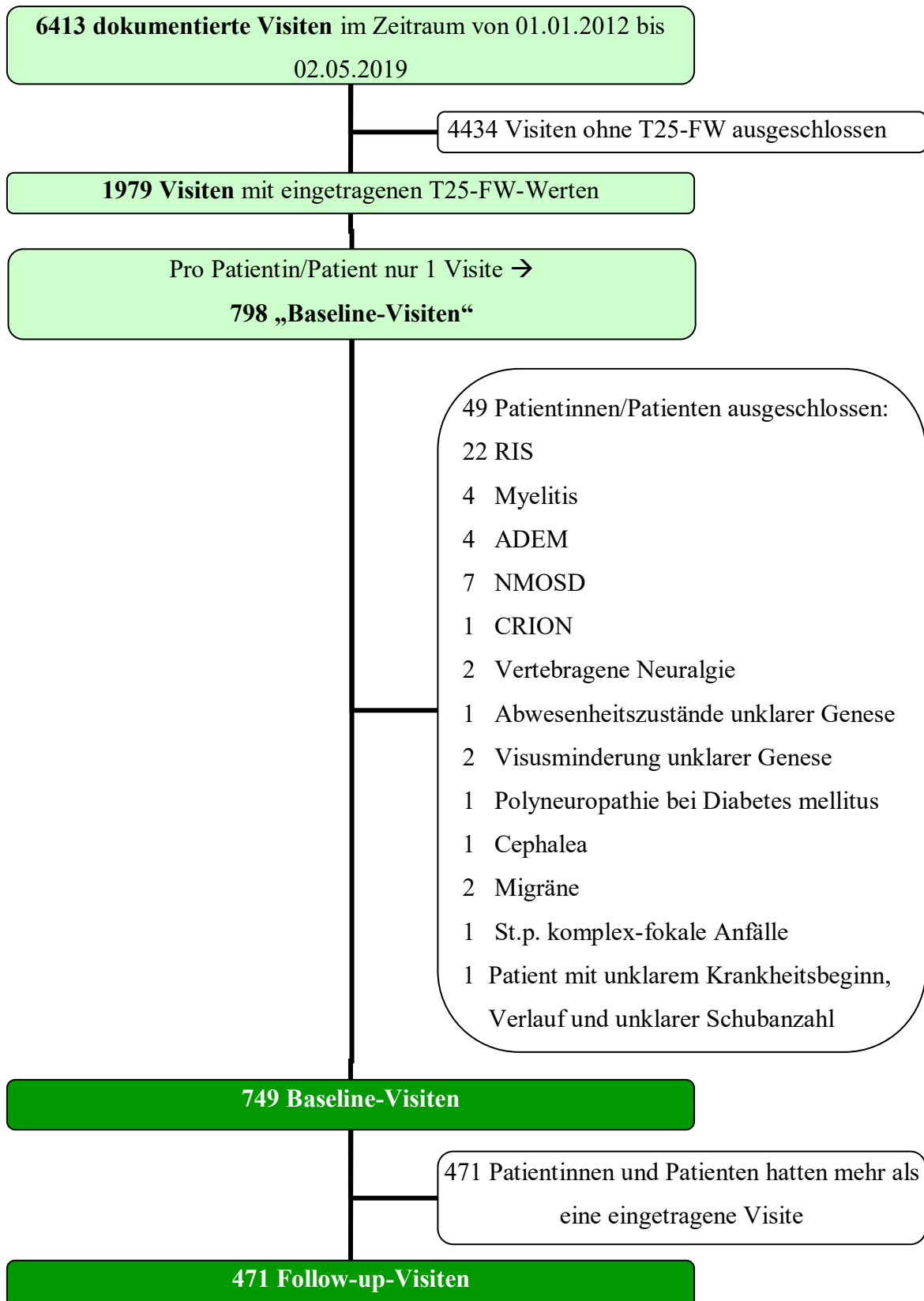
Die Eintragung der Informationen in die jeweiligen Visitenformulare war aufgrund der ausführlichen Dokumentation in den Ambulanzbriefen durchwegs vollständig möglich. Informationen zum Langzeitverlauf waren hingegen manchmal deutlich aufwendiger zu erheben, insbesondere wenn aufgrund eines viele Jahre zurückliegenden Erkrankungsbeginnes oder eines Betreuungswechsels Daten zum Krankheitsverlauf nicht vollständig elektronisch in OpenMEDOCS dokumentiert waren. Komplex wurde es auch bei Patientinnen und Patienten mit einer sehr hohen Anzahl an stattgehabten Schüben, besonders dann, wenn die Schubanzahl auf anamnestischen Angaben der Betroffenen beruhte ohne objektive Dokumentation durch Besuche in der MS-Ambulanz oder durch

Krankenhausaufenthalte. Das verdeutlicht eine mögliche Limitation von retrospektiv erhobenen Daten, die auf Erinnerung und anamnestischen Angaben der Patientinnen und Patienten beruhen und so potenziell fehleranfällig sein können.

### **3.3 Datenextraktion und Studienkohorte**

Für die Datenextraktion wurden Visiten in einem Zeitraum von 01.01.2012 bis 02.05.2019 gewählt. In dieser Zeit gibt es in der Datenbank 6413 dokumentierte Visiten, d.h. Besuche in der MS Ambulanz. Extrahiert wurden nur Daten aus Visiten mit eingetragenen T25-FW-Werten. Insgesamt waren das 1979 Visiten von 798 Patientinnen und Patienten. Die jeweils älteste Visite mit eingetragendem T25-FW-Wert wurde als Baseline-Visite definiert. Bei Patientinnen und Patienten mit mehr als einer dokumentierten Visite wurde zusätzlich die jeweils jüngste Visite als Follow-up-Visite definiert, sodass hier zwei Zeitpunkte für die statistischen Berechnungen verwendet werden konnten.

In die Berechnungen miteinbezogen wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom, schubförmiger und progredienter MS. Von den 798 oben erwähnten Patientinnen und Patienten, welche die MS Ambulanz im genannten Zeitraum aufsuchten, mussten daher 22 mit radiologisch isoliertem Syndrom (RIS) und 26 mit Nicht-MS-Diagnosen ausgeschlossen werden. Ein Patient wurde aufgrund von unzureichenden Informationen in der Datenbank sowie in OpenMEDOCS bezüglich Schubanzahl, Krankheitsbeginn und Krankheitsverlauf ebenso ausgeschlossen (siehe Flowchart Abbildung 1).



**Abbildung 1: Flowchart: Selektion der Visiten für die statistischen Berechnungen.**  
 Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk. RIS = Radiologisch isoliertes Syndrom. ADEM = akute disseminierte Enzephalomyelitis. NMOSD = Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. CRION = Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy. St.p. = Status post.

Aus den ausgewählten Baseline- und Follow-up-Visiten wurden folgende Daten aus der Datenbank extrahiert: Geburtsdatum, Alter bei Visite, Geschlecht, EDSS, aktuelle MS-Medikation, Ergebnisse im T25-FW, Schubanzahl, Verlaufsform der MS und Datum des ersten Schubes bzw. der ersten Symptome bei progredientem Verlauf.

### **3.4 Datenaufbereitung**

Die extrahierten Daten wurden in Microsoft Excel aufbereitet. Zunächst wurden sie auf Vollständigkeit überprüft. Fehlende Werte wurden mithilfe von Arztbriefen und Ambulanzberichten aus OpenMEDOCS ergänzt. So wurden bei 21 Patientinnen und Patienten fehlende EDSS-Werte, bei 12 die aktuelle Medikation und bei 181 die klinische Verlaufsform der MS nachgetragen.

Die Erkrankungsdauer (engl. Disease Duration, DD) wurde aus der Differenz zwischen Datum der Visite und Datum des ersten Schubes jeweils für die Baseline- und die Follow-Up-Visiten berechnet. Hierfür wurden bei 6 Patientinnen und Patienten fehlende Schubdaten aus OpenMEDOCS ergänzt. Für die 18 Patientinnen und Patienten mit PPMS, deren Erkrankung definitionsgemäß nicht mit einem Schub beginnt, wurden für die Berechnung der Erkrankungsdauer jeweils das Datum der ersten Symptome aus OpenMEDOCS recherchiert und herangezogen.

Für die annualisierte Schubrate (engl. Annualized Relapse Rate, ANRR) wurde die Anzahl der bisherigen Schübe durch die zuvor berechnete Erkrankungsdauer (DD) dividiert, um so auf die Krankheitsschübe pro Jahr schließen zu können. Die ANRR konnte dabei lediglich für 622 Patientinnen und Patienten berechnet werden. 18 Patientinnen und Patienten mit primär progredienter MS und ohne abgrenzbares Schubgeschehen konnten hier nicht miteinbezogen werden, ebenso ein Patient, bei dem die Schubanzahl aus der Krankengeschichte nicht erhebbbar war. Außerdem wurden auch jene 108 Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, bei denen die Erkrankungsdauer weniger als ein Jahr betrug, da eine Division der Schubanzahl durch eine Erkrankungsdauer von weniger als einem Jahr sehr hohe Schubraten ergeben würde, welche die tatsächlichen Schubraten von Patientinnen und Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer überschätzen würden.

Die so erhaltene Datentabelle wurde auf Plausibilität geprüft. Unplausible Werte und Ausreißer wurden mithilfe von Daten aus OpenMEDOCS kontrolliert und gegebenenfalls ausgebessert. So wurden beispielsweise eine besonders hohe Schubanzahl (>10) oder besonders hohe Werte im T25-FW (>10 Sekunden) individuell nachkontrolliert.

### **3.5 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (Version 25) durchgeführt. P-Werte von <0,05 wurden als signifikant angenommen. Für Berechnungen und Analysen mit dem T25-FW wurden jeweils die Ergebnisse aus beiden Durchgängen sowie das gemittelte Ergebnis dieser beiden Durchgänge herangezogen.

Die Beschreibung der demographischen Daten und klinischen Merkmale der Patientinnen und Patienten erfolgte durch deskriptive Statistik. Kategoriale Merkmale wurden mittels absoluter Häufigkeiten und Prozentwerten charakterisiert, während für die Beschreibung von metrischen Daten Mittelwert und Standardabweichung (SD) bzw. bei asymmetrischer Verteilung Median und Interquartilsabstand (IQR) herangezogen wurden. Auch für die Charakterisierung der EDSS als Ordinalskala wurden Median und IQR angegeben.

Relevante Daten wurden mithilfe von Kolmogorov-Smirnov-Tests sowie durch graphische Beurteilung von Histogrammen und Q-Q-Diagrammen auf Normalverteilung getestet. Die untersuchten Variablen waren durchwegs nicht normalverteilt und wiesen häufig Ausreißer auf, weshalb für die Auswertung der Ergebnisse nicht-parametrische Verfahren (Chi-Quadrat-Test, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test und Rangkorrelation nach Spearman) verwendet wurden. Post-hoc-Tests (mit Bonferroni-Korrektur) wurden beim Vergleich von mehr als 2 Stichproben durchgeführt, um herauszufinden, welche Gruppen sich signifikant unterscheiden. Für die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen T25-FW und EDSS, Erkrankungsdauer sowie Schubrate wurden alterskorrigierte Analysen mittels nicht-parametrischer partieller Korrelation durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientinnen und Patienten

Die Daten von 749 Patientinnen und Patienten wurden analysiert (siehe Tabelle 3). Davon waren 488 (65,2%) weiblich und 261 (34,8%) männlich, was einem Verhältnis von rund 1,9:1 entspricht. Das Alter bei der Baseline-Visite lag zwischen 16 und 78 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 39,99 Jahre (Standardabweichung, SD = 11,9).

Die häufigste Verlaufsform in der Kohorte war mit 61,3% die schubförmige MS (RRMS, 459 Betroffene), gefolgt vom klinisch isolierten Syndrom mit 27% (CIS, 202 Betroffene), von der sekundär progredienten MS mit 9,3% (SPMS, 70 Betroffene) und der primär progredienten MS mit 2,4% (PPMS, 18 Betroffene).

Mit 48,2% hatte zum Zeitpunkt der Baseline-Visite etwa die Hälfte aller Patientinnen und Patienten keine krankheitsmodifizierende Therapie. Die drei in der Studienkohorte am häufigsten eingesetzten Medikamente waren Rebif (Interferon beta-1a), Tecfidera (Dimethylfumarat) und Copaxone (Glatirameracetat) mit jeweils 8,8%, gefolgt von Avonex (Interferon beta-1a) mit 7,2% und anderen, weniger häufig eingesetzten Medikamenten (siehe Tabelle 3).

Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite betrug die Erkrankungsdauer (Disease Duration, DD) zwischen 0,02 und 50,11 Jahren, mit einer medianen Erkrankungsdauer von 7,30 Jahren (Interquartilsabstand, IQR = 12,3). Die für 622 Patientinnen und Patienten (siehe Punkt 3.4 Datenaufbereitung) berechnete annualisierte Schubrate (Annualized Relapse Rate, ANRR) betrug zwischen 0,03 und 3,10 Schüben pro Jahr mit einem Median von 0,36 Schüben pro Jahr (IQR = 0,5).

Bei 744 Patientinnen und Patienten war zum Zeitpunkt der Baseline-Visite ein EDSS-Wert eingetragen bzw. aus der Krankengeschichte erhebbbar. Die EDSS-Werte lagen in der untersuchten Kohorte zwischen 0,0 und 7,0, der Median lag bei 1,0 (IQR = 2,5). 317 Patientinnen und Patienten (42,6 %) erreichten EDSS-Werte von 2 oder höher und wiesen nach dieser Skala somit zumindest eine minimale klinische Beeinträchtigung auf (105). 140 Patientinnen und Patienten (18,8% der Gesamtkohorte) erreichten EDSS-Werte über 3 und 28 (3,8% der Gesamtkohorte) Werte über 5,5. Ab einem EDSS-Wert von 4,0 ist definitionsgemäß die Gehstrecke eingeschränkt (105). Das betraf in unserer Kohorte 84 Patientinnen und Patienten (11,3% der Gesamtkohorte).

**Tabelle 3: Demographische und klinische Daten des Studienkollektivs.**

<b>Demographische Daten</b>	
Patientinnen und Patienten gesamt, n	749
Frauen, n (%)	488 (65,2)
Männer, n (%)	261 (34,8)
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	39,99 (11,9)
<b>Klinische Merkmale</b>	
Verlaufsform, n (%)	
CIS	202 (27)
RRMS	459 (61,3)
SPMS	70 (9,3)
PPMS	18 (2,4)
Keine krankheitsmodifizierende Therapie, n (%)	361 (48,2)
Krankheitsmodifizierende Therapie, n (%)	
Interferone, gesamt	177 (23,6)
Rebif (Interferon beta-1a)	66 (8,8)
Avonex (Interferon beta-1a)	54 (7,2)
Betaferon (Interferon beta-1b)	36 (4,8)
Plegridy (Pegyliertes Interferon beta-1a)	21 (2,8)
Copaxone (Glatirameracetat)	66 (8,8)
Orale Präparate, gesamt	109 (14,6)
Tecfidera (Dimethylfumarat)	66 (8,8)
Gilenya (Fingolimod)	32 (4,3)
Aubagio (Teriflunomid)	10 (1,3)
Imurek (Azathioprin)	1 (0,1)
Intravenöse Präparate, gesamt	32 (4,3)
Tysabri (Natalizumab)	21 (2,8)
Intravenöse Immunglobuline	8 (1,1)
Lemtrada (Alemtuzumab)	2 (0,3)
Mitoxantron	1 (0,1)
Sonstige	4 (0,5)

Erkrankungsdauer in Jahren, Median (IQR)	7,30 (12,3)
Annualisierte Schubrate (n = 622), Median (IQR)	0,36 (0,5)
EDSS (n = 744), Median (IQR)	1,0 (2,5, range 0,0-7,0)

*Anmerkungen.* n = Anzahl. SD = Standardabweichung. CIS = Klinisch isoliertes Syndrom. RRMS = Schubförmige Multiple Sklerose. SPMS = Sekundär progrediente Multiple Sklerose. PPMS = Primär progrediente Multiple Sklerose. IQR = Interquartilsabstand. EDSS = Expanded Disability Status Scale.

## **4.2 Häufigkeit und Schweregrad von Gangbeeinträchtigungen**

Zur Quantifizierung der Gangbeeinträchtigung der Patientinnen und Patienten in der beschriebenen Kohorte wurde der T25-FW herangezogen. Es wurden jeweils beide Durchgänge bei einer Visite einzeln und das Durchschnittsergebnis aus diesen beiden Durchgängen ausgewertet (siehe Abbildung 2). Im ersten Durchgang lagen die erreichten Werte im T25-FW zwischen 3 und 59 Sekunden und im zweiten Durchgang zwischen 3 und 43 Sekunden, mit einem Median von jeweils 5 Sekunden (IQR = 2,0). 3 Patientinnen und Patienten absolvierten die Gehstrecke nur einmal. Ihre Ergebnisse im ersten Durchgang waren 8, 38 bzw. 50 Sekunden. Für alle anderen konnte ein Durchschnittsergebnis berechnet werden. Es lag in der beschriebenen Kohorte zwischen 3 und 51 Sekunden (Median = 5,00, IQR = 2,0).

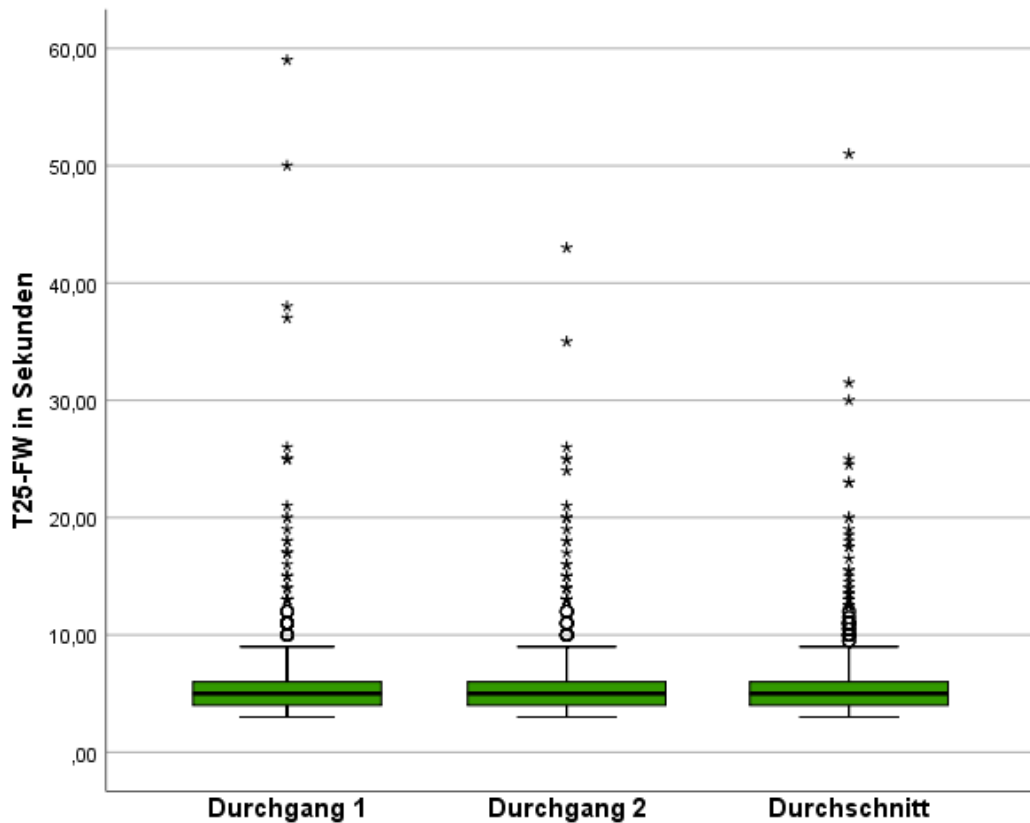


Abbildung 2: Ergebnisse des T25-FW.

Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk.

29,4% der Patientinnen und Patienten erreichten mit ihrem Durchschnittsergebnis Werte von  $\geq 6$  Sekunden, etwa die Hälfte davon (12,1% der Gesamtkohorte) Werte von  $\geq 8$  Sekunden.

Das mit Abstand höchste Durchschnittsergebnis von 51 Sekunden wies eine Patientin mit primär progredienter MS auf. Sie erreichte auch den absolut höchsten Wert in dieser Kohorte mit 59 Sekunden im ersten Durchgang. Zur Absolvierung des zweiten Durchganges benötigte sie 43 Sekunden. Den niedrigsten Wert von 3 Sekunden erzielten 35 Patientinnen und Patienten, davon 17 mit CIS und 18 mit RRMS.

30 Patientinnen und Patienten (4,0%) absolvierten den T25-FW mit einer Gehhilfe, davon 13 (1,7%) mit einer ein- und 17 (2,3%) mit einer beidseitigen. 647 Patientinnen und Patienten (86,4%) benötigten keine Gehunterstützung und für 72 Patientinnen und Patienten (9,6%) gab es diesbezüglich keine Angabe.

## 4.3 T25-FW und demographische bzw. klinische Daten

### 4.3.1 T25-FW und Geschlecht

Wie oben beschrieben waren in der Studienkohorte 488 Frauen (65,2%) und 261 Männer (34,8%) vertreten. Frauen erreichten Durchschnittsergebnisse von 3 bis 51 Sekunden (Median = 5,00, IQR = 2,0) im T25-FW. Die Durchschnittsergebnisse der Männer lagen zwischen 3 und 31,5 Sekunden (Median = 5,00, IQR = 2,0).

Wie in Tabelle 4 zu sehen, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern hinsichtlich der Ergebnisse des T25-FW.

*Tabelle 4: Ergebnisse des T25-FW nach Geschlecht.*

T25-FW (Sekunden)	Geschlecht		
	Frauen	Männer	
<b>Durchgang 1</b>	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-59,00 n = 488	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-37,00 n = 261	p = 0,66
<b>Durchgang 2</b>	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-43,00 n = 486	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-35,00 n = 260	p = 0,55
<b>Durchschnitt</b>	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-51,00 n = 486	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-31,50 n = 260	p = 0,53

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. IQR = Interquartilsabstand. n = Anzahl. p = Signifikanzwert.

### 4.3.2 T25-FW und Alter

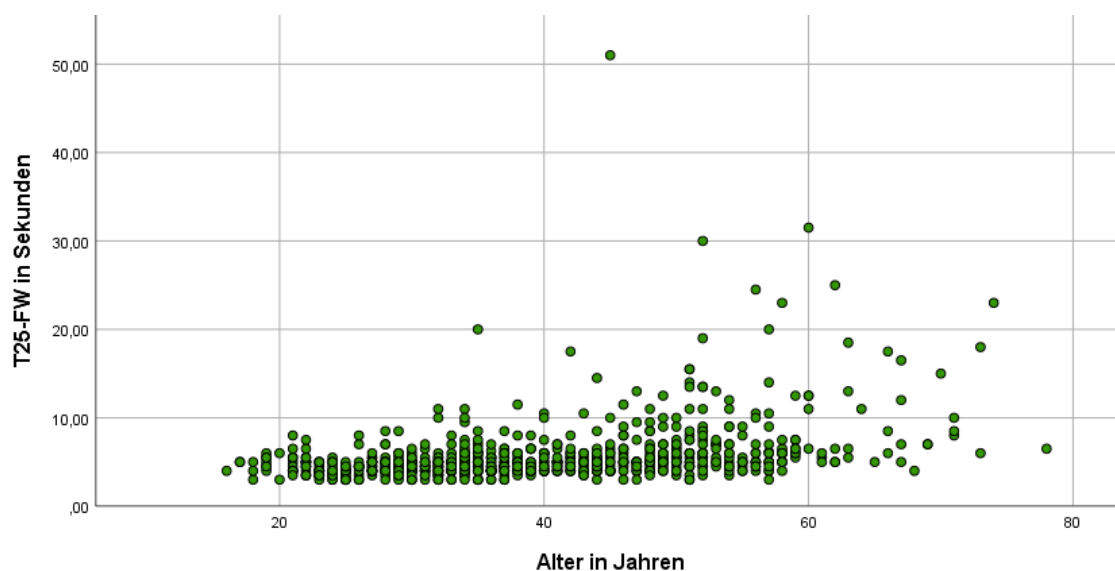
Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 39,99 Jahre alt (SD = 11,9, range 16-78). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Alter und Ergebnis im T25-FW. Je älter die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Tests waren, desto länger benötigten sie für die Gehstrecke ( $r_s = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ). Tabelle 5 zeigt die Zusammenhänge beider Durchgänge sowie des gemittelten T25-FW mit dem Alter. In

Abbildung 3 ist die graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Alter und gemitteltem Ergebnis beider Durchgänge im T25-FW zu sehen.

**Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Alter und Ergebnis des T25-FW.**

Alter zum Zeitpunkt des T25-FW	
<b>Durchgang 1, n = 749</b>	$r_s = 0,41$ $p < 0,001$
<b>Durchgang 2, n = 746</b>	$r_s = 0,44$ $p < 0,001$
<b>Durchschnitt, n = 746</b>	$r_s = 0,43$ $p < 0,001$

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. n = Anzahl.  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. p = Signifikanzwert.



**Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Alter und Ergebnis des T25-FW.**

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk.

Auffällig ist hierbei eine zunehmende Streuung der Ergebnisse des T25-FW mit steigendem Alter der Patientinnen und Patienten.

### 4.3.3 T25-FW und Verlaufsform

Die häufigste Verlaufsform war in der beschriebenen Kohorte mit 61,3% der Betroffenen die RRMS. Patientinnen und Patienten mit RRMS erzielten ein medianes Durchschnittsergebnis von 5,00 Sekunden (IQR = 2,0). Das Durchschnittsergebnis der Patientinnen und Patienten mit CIS lag im Median hingegen bei 4,50 Sekunden (IQR = 1,0). Patientinnen und Patienten mit SPMS brauchten zwischen 4,00 und 31,50 Sekunden (Median = 9,00, IQR = 7,0), jene mit PPMS zwischen 5,00 und 51,00 Sekunden (Median = 10,50, IQR = 5,8) für die Absolvierung des Tests. Tabelle 6 zeigt neben den eben genannten Durchschnittsergebnissen auch die Ergebnisse beider Durchgänge des T25-FW einzeln, jeweils gegliedert nach Verlaufsform.

*Tabelle 6: Ergebnisse des T25-FW nach Verlaufsform.*

T25-FW (Sekunden)	Verlaufsform			
	CIS	RRMS	SPMS	PPMS
<b>Durchgang 1</b>	Median = 5,00 IQR = 1,0 min = 3,00 max = 38,00 n = 202	Median = 5,00 IQR = 2,0 min = 3,00 max = 18,00 n = 459	Median = 9,00 IQR = 7,0 min = 4,00 max = 50,00 n = 70	Median = 10,00 IQR = 6,0 min = 5,00 max = 59,00 n = 18
<b>Durchgang 2</b>	Median = 4,00 IQR = 1,0 min = 3,00 max = 12,00 n = 201	Median = 5,00 IQR = 2,0 min = 3,00 max = 17,00 n = 459	Median = 9,00 IQR = 7,0 min = 4,00 max = 35,00 n = 68	Median = 10,50 IQR = 6,0 min = 4,00 max = 43,00 n = 18
<b>Durchschnitt</b>	Median = 4,50 IQR = 1,0 min = 3,00 max = 12,50 n = 201	Median = 5,00 IQR = 2,0 min = 3,00 max = 17,50 n = 459	Median = 9,00 IQR = 7,0 min = 4,00 max = 31,50 n = 68	Median = 10,50 IQR = 5,8 min = 5,00 max = 51,00 n = 18

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. CIS = Klinisch isoliertes Syndrom. RRMS = Schubförmige Multiple Sklerose. SPMS = Sekundär progrediente Multiple Sklerose. PPMS = Primär progrediente Multiple Sklerose. IQR = Interquartilsabstand. min = Minimum. max = Maximum. n = Anzahl.

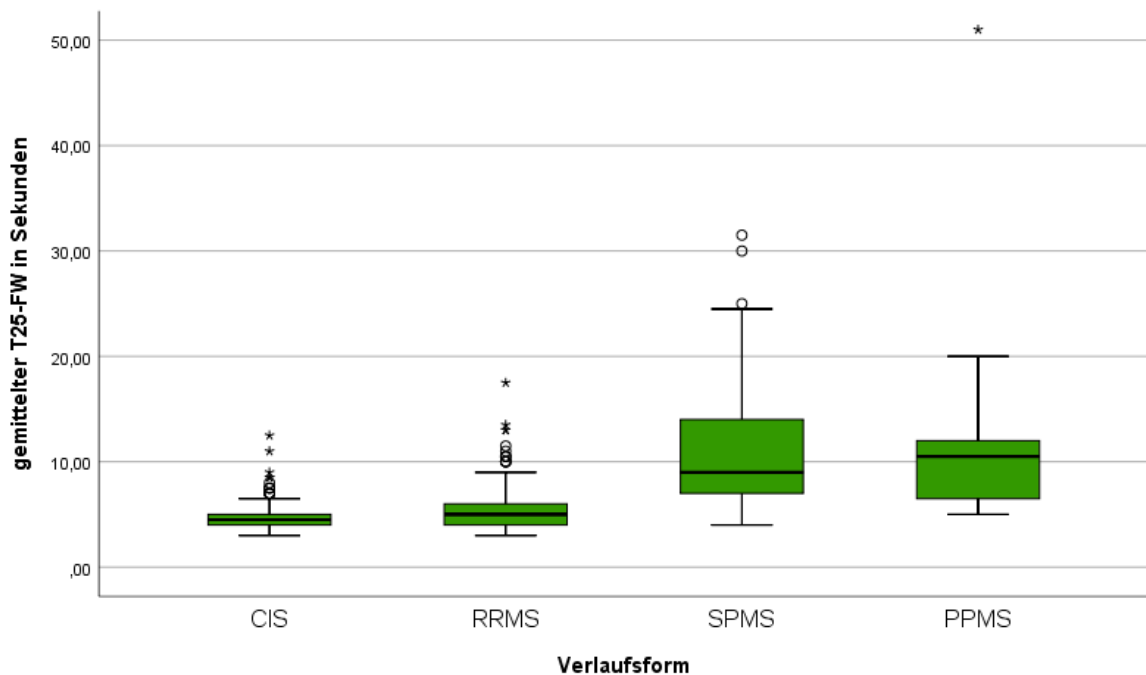
Ein Kruskal-Wallis-Test zeigte signifikante Unterschiede bezüglich der Verlaufsform für beide Durchgänge sowie für den gemittelten T25-FW (jeweils  $p < 0,001$ ). Um beurteilen zu können, zwischen welchen Verlaufsformen signifikante Unterschiede bestehen, wurden Post-hoc-Tests durchgeführt. Da hierbei mehrfach auf eine Stichprobe getestet wurde, wurde jeweils der angepasste p-Wert nach Bonferroni-Korrektur, unter Berücksichtigung der Alphafehler-Kumulierung durch multiples Testen, beurteilt. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen CIS und RRMS, CIS und SPMS, CIS und PPMS, RRMS und SPMS sowie zwischen RRMS und PPMS. Lediglich zwischen SPMS und PPMS gab es keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 7 listet die Ergebnisse der Post-hoc-Tests auf.

*Tabelle 7: Ergebnisse der Post-hoc-Tests zur Erfassung möglicher Unterschiede zwischen T25-FW-Werten hinsichtlich der Verlaufsform der MS.*

<b>Paarweise Vergleiche</b>			
<b>Verlaufsform</b>	<b>Durchgang 1</b>	<b>Durchgang 2</b>	<b>Durchschnitt</b>
<b>CIS-RRMS</b>	p = 0,003	p = 0,001	p = 0,001
<b>CIS-SPMS</b>	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
<b>CIS-PPMS</b>	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
<b>RRMS-SPMS</b>	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
<b>RRMS-PPMS</b>	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
<b>SPMS-PPMS</b>	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. MS = Multiple Sklerose. CIS = Klinisch isoliertes Syndrom. RRMS = Schubförmige Multiple Sklerose. SPMS = Sekundär progrediente Multiple Sklerose. PPMS = Primär progrediente Multiple Sklerose. p = Signifikanzwert.

Wie Abbildung 4 zeigt, absolvierten Patientinnen und Patienten mit CIS den T25-FW am schnellsten, gefolgt von Patientinnen und Patienten mit RRMS, die nur geringfügig länger brauchten. Die schlechtesten Ergebnisse erzielten Patientinnen und Patienten mit den progredienten Verlaufsformen. Auffällig ist auch hier, dass die Variabilität der T25-FW-Werte in den progredienten Verlaufsformen deutlich höher ist als bei CIS oder RRMS.



**Abbildung 4: Ergebnisse des T25-FW nach Verlaufsform.**

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. CIS = Klinisch isoliertes Syndrom. RRMS = Schubförmige Multiple Sklerose. SPMS = Sekundär progrediente Multiple Sklerose. PPMS = Primär progrediente Multiple Sklerose.

Eine grüne Box stellt in der obigen Abbildung jeweils den Bereich zwischen erstem und drittem Quartil dar und bildet somit 50% der T25-FW-Werte in einer Gruppe ab. Die Linie in der Box markiert den medianen T25-FW-Wert in der jeweiligen Gruppe. Die Whisker grenzen die Bereiche für die unteren und oberen 25% der T25-FW-Werte ausschließlich der Ausreißer ein. Einzelne Werte, die weiter als das 1,5-Fache des Interquartilsabstandes vom ersten bzw. dritten Quartil entfernt liegen, wurden als Ausreißer definiert und mit einzelnen Punkten dargestellt. Extreme Ausreißer, die mehr als das 3-Fache des Interquartilsabstandes vom ersten bzw. dritten Quartil entfernt liegen, wurden in der Abbildung mit einem Stern gekennzeichnet.

#### 4.3.4 T25-FW und Medikation

Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten (51,8%) erhielt eine MS-spezifische krankheitsmodifizierende Therapie. Die Durchschnittsergebnisse im T25-FW lagen bei den behandelten Patientinnen und Patienten zwischen 3 und 30 Sekunden (Median = 5,00, IQR = 2,0), bei den unbehandelten zwischen 3 und 51 Sekunden (Median = 5,00, IQR = 2,0).

Wie in Tabelle 8 zu sehen ist, gab es hinsichtlich des T25-FW keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit krankheitsmodifizierender Therapie und der Gruppe ohne MS-spezifische Medikation.

**Tabelle 8: Ergebnisse des T25-FW von Patientinnen und Patienten mit und ohne krankheitsmodifizierende Therapie.**

T25-FW (Sekunden)	Krankheitsmodifizierende Therapie		
	Ja	Nein	
<b>Durchgang 1</b>	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-25,00 n = 388	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-59,00 n = 361	p = 0,28
<b>Durchgang 2</b>	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-35,00 n = 387	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-43,00 n = 359	p = 0,51
<b>Durchschnitt</b>	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-30,00 n = 387	Median = 5,00 IQR = 2,0 range = 3,00-51,00 n = 359	p = 0,45

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. IQR = Interquartilsabstand. n = Anzahl. p = Signifikanzwert.

#### 4.3.5 T25-FW und Erkrankungsdauer

Die mediane Erkrankungsdauer lag in der Gesamtkohorte bei 7,30 Jahren (IQR = 12,3, range = 0,02-50,11).

Es konnte eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen T25-FW und Erkrankungsdauer gefunden werden ( $r_s = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ), wenngleich der Zusammenhang nur schwach war. Nach alterskorrigierten Analysen zeigte sich dieser Zusammenhang noch schwächer ( $r_s = 0,12$ ,  $p = 0,001$ ), aber weiterhin statistisch signifikant (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Zusammenhang zwischen T25-FW und Erkrankungsdauer.**

T25-FW	Erkrankungsdauer	
		Alterskorrigierte Analysen
<b>Durchgang 1</b> , n = 749	$r_s = 0,32$	$r_s = 0,12$
	$p < 0,001$	$p = 0,001$
<b>Durchgang 2</b> , n = 746	$r_s = 0,32$	$r_s = 0,11$
	$p < 0,001$	$p = 0,004$
<b>Durchschnitt</b> , n = 746	$r_s = 0,33$	$r_s = 0,12$
	$p < 0,001$	$p = 0,001$

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. n = Anzahl.  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. p = Signifikanzwert.

#### 4.3.6 T25-FW und Schubrate

Die mediane Schubrate der Patientinnen und Patienten lag bei 0,36 Schüben pro Jahr (IQR = 0,5, range = 0,03-3,10).

Die Berechnung der Rangkorrelation nach Spearman legte zunächst eine geringe statistisch signifikante negative Korrelation ( $r_s = -0,15$ ,  $p < 0,001$ ) nahe, d.h. je höher die Schubrate der Patientinnen und Patienten war, desto weniger Zeit benötigten sie für die Absolvierung des T25-FW. Nach alterskorrigierten Analysen nahm die Stärke der Korrelation zwischen der Leistung im T25-FW und der Schubrate ab ( $r_s = 0,09$ ,  $p = 0,03$ ), wenngleich sie doch statistisch signifikant war. Tabelle 10 fasst die Ergebnisse der durchgeführten Rangkorrelationen nach Spearman zusammen.

**Tabelle 10: Zusammenhang zwischen T25-FW und Schubrate.**

T25-FW	Schubrate	
		Alterskorrigierte Analysen
<b>Durchgang 1</b> , n = 622	$r_s = -0,13$ $p = 0,001$	$r_s = 0,09$ $p = 0,03$
<b>Durchgang 2</b> , n = 619	$r_s = -0,15$ $p < 0,001$	$r_s = 0,08$ $p = 0,04$
<b>Durchschnitt</b> , n = 619	$r_s = -0,15$ $p < 0,001$	$r_s = 0,09$ $p = 0,03$

Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk. n = Anzahl.  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. p = Signifikanzwert.

#### 4.3.7 T25-FW und EDSS

Für die statistischen Analysen wurden die Patientinnen und Patienten nach der EDSS in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe I enthielt dabei Patientinnen und Patienten mit niedrigen EDSS-Werten, d.h. mit Werten von 0,0 bis 3,0 analog zu einer Studie von Galea et al. (155). Diese gelten in der Literatur oftmals als benigne (156). Gruppe II beinhaltete Patientinnen und Patienten mit EDSS-Werten von 3,5 bis 5,5. Analog zu einer Studie von Phan-Ba et al. wurde die Gehstrecke von 100 Metern als zweiter Grenzwert in der EDSS definiert (115). Patientinnen und Patienten, die diese Strecke ohne Gehhilfen nicht bewältigen konnten (EDSS 6,0), wurden der Gruppe III zugeordnet.

Patientinnen und Patienten der Gruppe I (n = 604) bildeten mit 80,6% die größte Gruppe. Sie erzielten, wie in Tabelle 11 zu sehen, Durchschnittsergebnisse im T25-FW von 3-13,5 Sekunden (Median = 4,50, IQR = 1,5). 18,4% der Betroffenen in Gruppe I erreichten Ergebnisse von  $\geq 6$  Sekunden und 3,1% von  $\geq 8$  Sekunden. In der Gruppe II (n = 112, 15,0%) absolvierten die Patientinnen und Patienten den Test in 3-23 Sekunden (Median = 6,50, IQR = 3,1). Hier erreichten 69,1% der Betroffenen Ergebnisse von  $\geq 6$  Sekunden und 36,4% von  $\geq 8$  Sekunden. Gruppe III (n = 28, 3,7%) erzielte Werte von 9,5-51 Sekunden (Median = 14,50, IQR 9,0). Für 5 Patientinnen und Patienten lag keine EDSS vor.

*Tabelle 11: Ergebnisse des T25-FW nach gruppiertem EDSS-Score.*

T25-FW (Sekunden)	EDSS		
	Gruppe 1 (0,0-3,0)	Gruppe II (3,5-5,5)	Gruppe III (ab 6,0)
<b>Durchgang 1</b>	Median = 5,00 IQR = 1,0 min = 3,00 max = 13,00 n = 604	Median = 7,00 IQR = 3,0 min = 3,00 max = 38,00 n = 112	Median = 15,50 IQR = 13,0 min = 9,00 max = 59,00 n = 28
<b>Durchgang 2</b>	Median = 5,00 IQR = 1,0 min = 3,00 max = 14,00 n = 604	Median = 7,00 IQR = 4,0 min = 3,00 max = 25,00 n = 110	Median = 15,00 IQR = 9,0 min = 10,00 max = 43,00 n = 27
<b>Durchschnitt</b>	Median = 4,50 IQR = 1,5 min = 3,00 max = 13,50 n = 604	Median = 6,50 IQR = 3,1 min = 3,00 max = 23,00 n = 110	Median = 14,50 IQR = 9,0 min = 9,50 max = 51,00 n = 27

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. EDSS = Expanded Disability Status Scale. IQR = Interquartilsabstand. min = Minimum. max = Maximum. n = Anzahl.

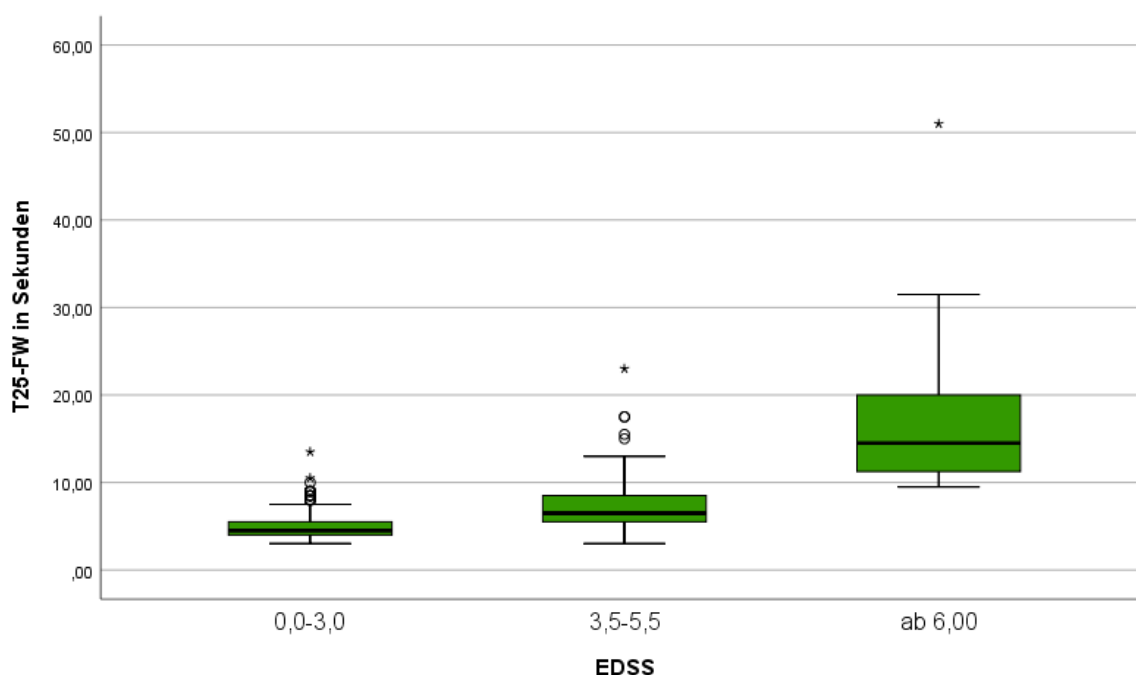
Ein Kruskal-Wallis-Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen den EDSS-Gruppen sowohl für beide Durchgänge als auch für den gemittelten T25-FW (jeweils  $p < 0,001$ ). Post-hoc-Tests zeigten, dass sich alle Gruppen signifikant voneinander unterschieden. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Post-hoc-Tests. Da hierbei mehrfach auf eine Stichprobe getestet wurde, wurde der angepasste p-Wert (Bonferroni-Korrektur), unter Berücksichtigung der Alphafehler-Kumulierung durch multiples Testen, angegeben.

**Tabelle 12: Ergebnisse der Post-hoc-Tests zum Zusammenhang zwischen T25-FW und EDSS.**

Paarweise Vergleiche			
EDSS	Durchgang 1	Durchgang 2	Durchschnitt
Gruppe I - Gruppe II	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Gruppe I - Gruppe III	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Gruppe II - Gruppe III	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001

Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk. EDSS = Expanded Disability Status Scale. p = Signifikanzwert. Gruppe I = EDSS 0,0 – 3,0. Gruppe II = EDSS 3,5 – 5,5. Gruppe III = EDSS ab 6,0.

In Abbildung 5 ist zu sehen, dass die Ergebnisse des T25-FW in der EDSS-Gruppe I (0,0-3,0) niedriger waren als in den beiden anderen Gruppen. Die Gruppe III (EDSS ab 6,0) hatte die höchsten Ergebnisse. Zusätzlich ist zu sehen, dass die T25-FW-Werte in der EDSS-Gruppe II (3,5-5,5) bereits stärker gestreut sind als in Gruppe I. Die größte Streuung der Werte ist jedoch in Gruppe III zu sehen.



**Abbildung 5: Ergebnisse des T25-FW nach EDSS-Gruppierung in „benigne“, „moderat“ und „stark betroffen“.**

Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk. EDSS = Expanded Disability Status Scale.

Zur Überprüfung des Einflusses des Alters wurden zusätzlich Rangkorrelationen nach Spearman und nicht-parametrische partielle Korrelationen auch für die EDSS als ordinale Skala berechnet (siehe Tabelle 13). Es konnte eine statistisch signifikante positive

Korrelation zwischen T25-FW und EDSS gefunden werden ( $r_s = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ). Nach alterskorrigierten Analysen zeigte sich dieser Zusammenhang nur geringfügig schwächer ( $r_s = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 13: Zusammenhang zwischen T25-FW und EDSS.**

T25-FW	EDSS	
		Alterskorrigierte Analysen
<b>Durchgang 1</b> , n = 744	$r_s = 0,57$ $p < 0,001$	$r_s = 0,49$ $p < 0,001$
<b>Durchgang 2</b> , n = 741	$r_s = 0,55$ $p < 0,001$	$r_s = 0,46$ $p < 0,001$
<b>Durchschnitt</b> , n = 741	$r_s = 0,56$ $p < 0,001$	$r_s = 0,48$ $p < 0,001$

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. EDSS = Expanded Disability Status Scale. n = Anzahl.  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. p = Signifikanzwert.

## **4.4 Explorative Evaluierung des zeitlichen Verlaufes der Gangbeeinträchtigungen bei MS**

### **4.4.1 Demographische und klinische Daten zur Baseline und zum Follow-up**

Für 471 Patientinnen und Patienten war in der Datenbank mehr als eine Visite mit eingetragenem T25-FW vorhanden. Die älteste wurde jeweils als Baseline-Visite, die aktuellste jeweils als Follow-up-Visite definiert. Der mediane Abstand zwischen den beiden Visiten lag bei 1,73 Jahren (IQR = 1,5), wobei die Abstände bei den einzelnen Patientinnen und Patienten teilweise stark abwichen und von unter einem Monat bis hin zu 6,72 Jahren reichten.

435 Patientinnen und Patienten hatten in der Baseline- und Follow-up-Visite die gleiche Verlaufsform der Erkrankung. Von den ursprünglich 104 Patientinnen und Patienten mit CIS erhielten 27 in der Zwischenzeit die Diagnose einer RRMS. 1 Person mit CIS wies in der Follow-up-Visite bereits einen progredienten Verlauf auf. 7 Patientinnen und Patienten, die in der Baseline-Visite die Diagnose einer RRMS hatten, entwickelten im Verlauf eine

SPMS. Insgesamt zeigten also 35 Patientinnen und Patienten (7,4% der Gesamtkohorte) eine Progression in ihrer Verlaufsform. Für 1 Person mit ursprünglicher RRMS gab es in der Follow-up-Visite keine Information bezüglich der aktuellen Verlaufsform.

103 Patientinnen und Patienten erhielten in der Baseline- wie auch in der Follow-up-Visite unverändert keine krankheitsmodifizierende Therapie. Bei 60 Patientinnen und Patienten wurde zwischenzeitlich eine MS-spezifische Therapie neu eingeleitet, 38 Patientinnen und Patienten setzten die Therapie ab. Bei 56 Patientinnen und Patienten wurde im Zeitraum zwischen Baseline- und Follow-up-Visite das Medikament umgestellt. In der Baseline-Visite wurden am häufigsten Rebif, Tecfidera und Copaxone eingesetzt, während in der Follow-up-Visite Tecfidera mit Abstand am häufigsten verabreicht wurde, gefolgt von Copaxone und Rebif.

Nähere Informationen zu den demographischen und klinischen Daten des Studienkollektivs zu beiden Zeitpunkten sind in Tabelle 14 zu finden.

**Tabelle 14: Demographische und klinische Daten des Studienkollektivs zur Baseline- und Follow-up-Visite.**

	Baseline-Visite	Follow-up-Visite
<b>Demographische Daten</b>		
Patientinnen und Patienten gesamt, n = 471		
Frauen, n (%)	305 (64,8)	
Männer, n (%)	166 (35,2)	
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	38,94 (11,2)	40,65 (11,3)
<b>Klinische Merkmale</b>		
Verlaufsform, n (%)		
CIS	104 (22,1)	76 (16,2)
RRMS	317 (67,3)	336 (71,5)
SPMS	40 (8,5)	48 (10,2)
PPMS	10 (2,1)	10 (2,1)
Keine krankheitsmodifizierende Therapie, n (%)	163 (34,6)	141 (29,9)
Krankheitsmodifizierende Therapie, n (%)		
Interferone, gesamt	146 (31,0)	117 (24,8)
Rebif (Interferon beta-1a)	55 (11,7)	38 (8,1)
Avonex (Interferon beta-1a)	42 (8,9)	36 (7,6)

Betaferon (Interferon beta-1b)	31 (6,6)	21 (4,5)
Plegridy (Pegyliertes Interferon beta-1a)	18 (3,8)	22 (4,7)
Copaxone (Glatirameracetat)	48 (10,2)	44 (9,3)
Orale Präparate, gesamt	86 (18,3)	135 (28,7)
Tecfidera (Dimethylfumarat)	52 (11,0)	90 (19,1)
Gilenya (Fingolimod)	27 (5,7)	33 (7,0)
Aubagio (Teriflunomid)	6 (1,3)	11 (2,3)
Imurek (Azathioprin)	1 (0,2)	-
Mavenclad (Cladribin)	-	1 (0,2)
Intravenöse Präparate, gesamt	26 (5,5)	25 (5,3)
Tysabri (Natalizumab)	18 (3,8)	19 (4,0)
Intravenöse Immunglobuline	6 (1,3)	4 (0,8)
Lemtrada (Alemtuzumab)	2 (0,4)	1 (0,2)
Ocrevus (Ocrelizumab)	-	1 (0,2)
Zinbryta (Daclizumab)	-	1 (0,2)
Sonstige	2 (0,4)	8 (1,7)
Erkrankungsdauer in Jahren, Median (IQR)	7,15 (10,6)	9,02 (11,2)
Jahre zwischen Baseline- und Follow-up-Visite, Median (IQR)	1,73 (1,5)	

*Anmerkungen.* n = Anzahl. SD = Standardabweichung. CIS = Klinisch isoliertes Syndrom. RRMS = Schubförmige Multiple Sklerose. SPMS = Sekundär progrediente Multiple Sklerose. PPMS = Primär progrediente Multiple Sklerose. IQR = Interquartilsabstand.

#### 4.4.2 EDSS und T25-FW im Verlauf

Der mediane EDSS-Wert lag in der Baseline- wie auch in der Follow-up-Visite bei 1,0.

Die Durchschnittsergebnisse im T25-FW lagen in der Baseline-Visite zwischen 3 und 51 Sekunden (Median = 5,00, IQR = 2,0) und in der Follow-up-Visite zwischen 2 und 38,5 Sekunden (Median = 4,50, IQR = 1,5). In der Baseline-Visite absolvierten 2, in der Follow-up-Visite 3 Patientinnen und Patienten den T25-FW jeweils nur einmal. Sie wurden bei den Analysen mit Durchschnittsergebnissen ausgeschlossen.

Während, wie in Tabelle 15 zu sehen, für die beiden Durchgänge getrennt betrachtet keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen des T25-FW zwischen Baseline- und Follow-up-Visite gefunden werden konnten, zeigte sich bei den Durchschnittsergebnissen

in der Follow-up-Visite eine signifikante ( $p = 0,03$ ), wenngleich auch nur geringe Verbesserung der Werte im Vergleich zur Baseline-Visite.

*Tabelle 15: Vergleich von EDSS und T25-FW zwischen Baseline- und Follow-up-Visite.*

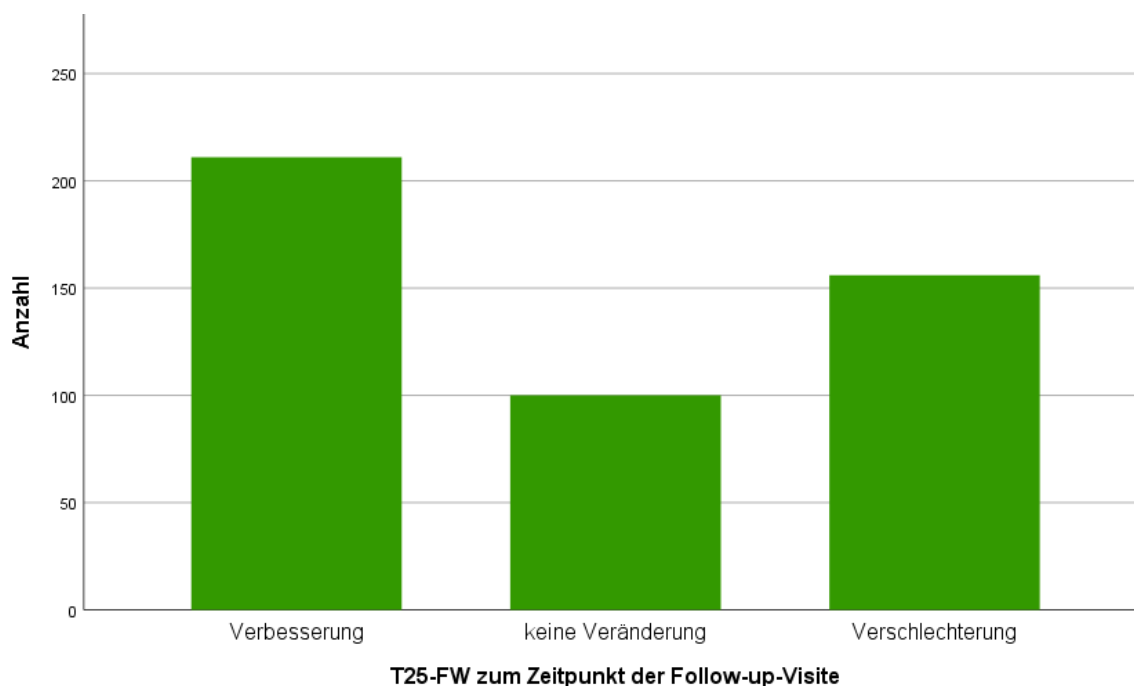
	Baseline-Visite	Follow-up-Visite	p-Wert
<b>EDSS, Median (IQR)</b> n = 469	1,0 (2,5)	1,0 (3,0)	0,64
<b>T25-FW in Sekunden</b>			
<b>Durchgang 1, Median (IQR),</b> n = 471	5,00 (2,0)	5,00 (2,0)	0,14
<b>Durchgang 2, Median (IQR),</b> n = 467	5,00 (2,0)	5,00 (2,0)	0,06
<b>Durchschnitt beider Durchgänge,</b> Median (IQR), n = 467	5,00 (2,0)	4,50 (1,5)	0,03

*Anmerkungen.* Die Abweichung von Median und IQR bei den Durchschnittsergebnissen ergibt sich durch Ausreißer und wurde individuell nachkontrolliert.

EDSS = Expanded Disability Status Scale. T25-FW = Timed 25-Foot Walk. IQR = Interquartilsabstand. n = Anzahl.

Im Folgenden wurden für die statistischen Analysen jeweils die Durchschnittsergebnisse aus beiden Durchgängen des T25-FW herangezogen.

Insgesamt erreichten, wie in Abbildung 6 zu sehen ist, 100 Patientinnen und Patienten (21,4%) in der Baseline- wie auch in der Follow-up-Visite ein identes Durchschnittsergebnis. 211 Patientinnen und Patienten (45,2%) erzielten in der Follow-up-Visite ein besseres, 156 (33,4%) ein schlechteres Ergebnis als in der Baseline-Visite.



**Abbildung 6: Veränderung des T25-FW zwischen Baseline- und Follow-up-Visite.**

Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk.

In der Literatur werden häufig erst Veränderungen im T25-FW von 20% oder mehr als klinisch signifikante bzw. relevante Veränderungen in der Gangfunktion beschrieben (113,116–121). Wurden in der vorliegenden Kohorte daher nur Verbesserungen bzw. Verschlechterungen von zumindest 20% als tatsächliche Änderungen im Vergleich zur Baseline berücksichtigt, so ergaben sich für 282 Patientinnen und Patienten (60,4%) keine klinisch relevanten Veränderungen hinsichtlich der gemittelten Ergebnisse im T25-FW. 103 Patientinnen und Patienten (22,1%) konnten in der Follow-up-Visite nach dieser Definition eine klinisch relevante Verbesserung des T25-FW erzielen, während bei 82 Betroffenen (17,6%) ein um zumindest 20% schlechteres Ergebnis beobachtet wurde.

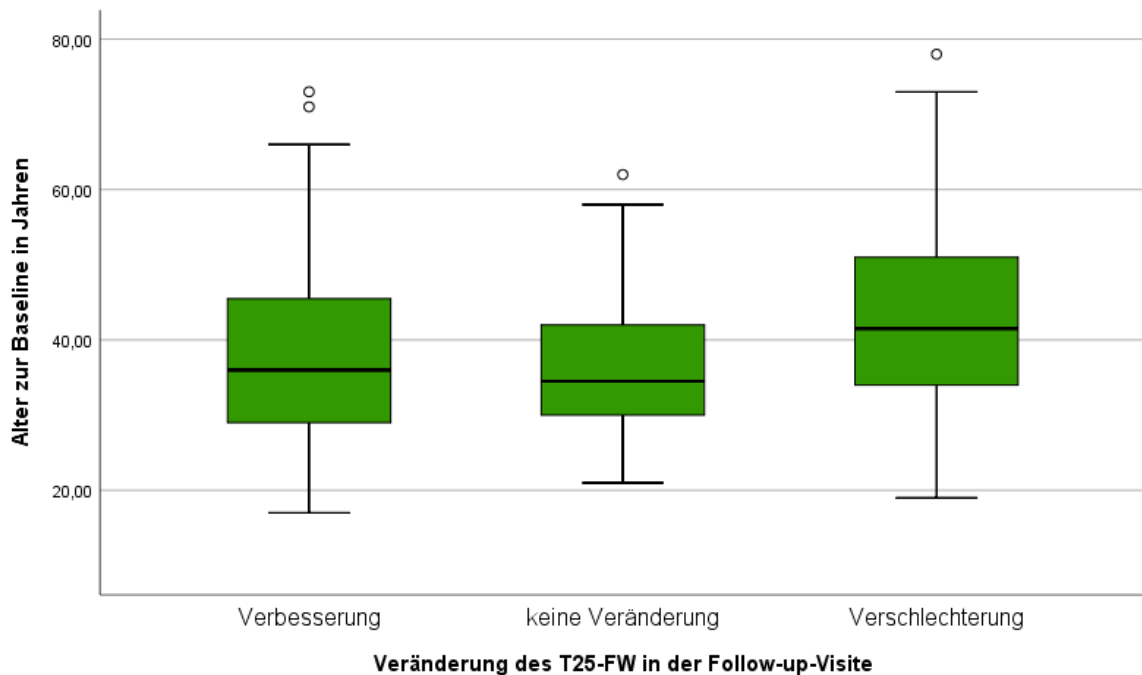
#### **4.4.3 Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, Verschlechterung bzw. keiner Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite**

Die Patientinnen und Patienten wurden nach der Veränderung ihrer Ergebnisse im T25-FW zwischen Baseline- und Follow-up-Visite in 3 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe (n = 211) erreichte eine tendenzielle Verbesserung des Ergebnisses in der Follow-up-Visite, die

Ergebnisse der zweiten Gruppe (n = 100) waren unverändert und die dritte Gruppe (n = 156) erzielte tendenziell schlechtere Ergebnisse als in der Baseline-Visite.

Chi-Quadrat-Tests zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der **Verlaufsform** der Erkrankung und der Veränderung des T25-FW-Ergebnisses in der Follow-up-Visite ( $p < 0,001$ ). Der Zusammenhang war allerdings schwach (Cramer-V 0,17,  $p < 0,001$ ). Prozentual am häufigsten verbesserten sich Patientinnen und Patienten mit einem CIS zum Zeitpunkt der Baseline-Visite. Hier konnte mit 48,5% knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up den T25-FW in einer kürzeren Zeit absolvieren. Nur knapp weniger häufig verbesserten sich Patientinnen und Patienten mit RRMS. Hier waren es 45,7%. Am häufigsten verschlechterten sich die Patientinnen und Patienten mit einer sekundär progredienten Verlaufsform. Hier erzielten 68,4% in der Follow-up-Visite schlechtere Ergebnisse.

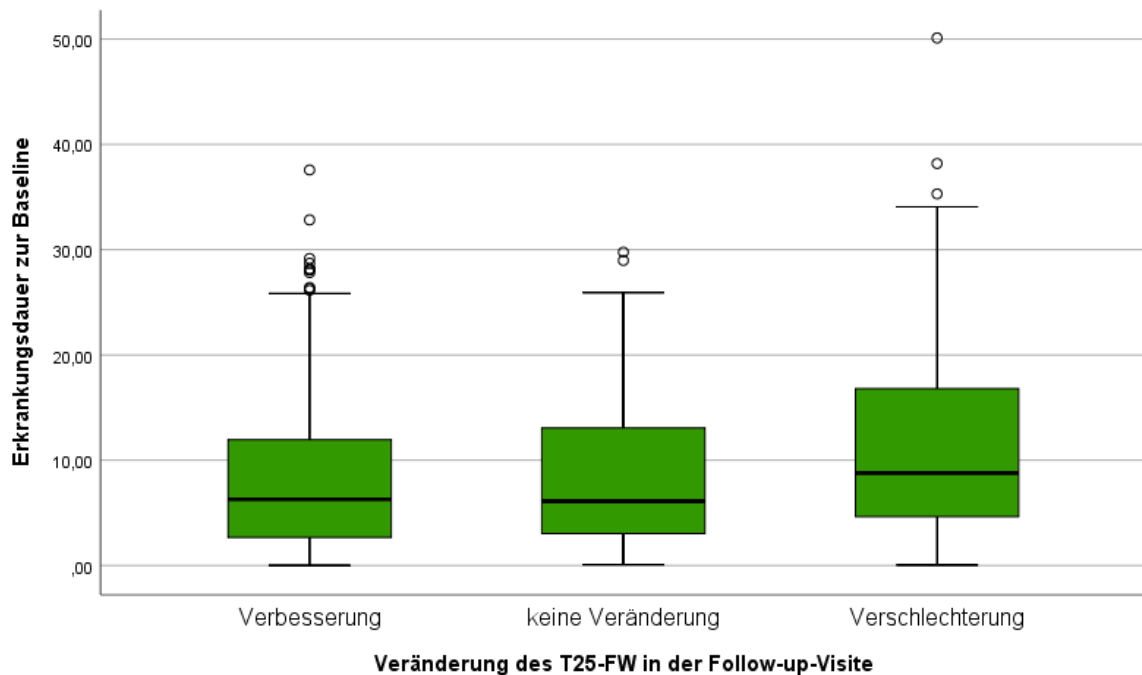
Ein Kruskal-Wallis-Test zeigte signifikante Unterschiede hinsichtlich des **Alters zum Zeitpunkt der Baseline-Visite** zwischen den Gruppen mit verbessertem, gleichem oder verschlechtertem Ergebnis in der Follow-up-Visite ( $p < 0,001$ ). Um beurteilen zu können, zwischen welchen Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht, wurden Post-hoc-Tests durchgeführt. Da hierbei mehrfach auf eine Stichprobe getestet wurde, wurde der angepasste p-Wert nach Bonferroni-Korrektur, unter Berücksichtigung der Alphafehler-Kumulierung durch multiples Testen, beurteilt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Altersstruktur zwischen der Gruppe mit keiner Veränderung und der Gruppe mit einer Verschlechterung des T25-FW in der Follow-up-Visite ( $p < 0,001$ ) sowie zwischen der Gruppe mit einer Verbesserung und der Gruppe mit einer Verschlechterung des Ergebnisses ( $p = 0,002$ ). Wie in Abbildung 7 zu sehen ist, waren die Patientinnen und Patienten, die in der Follow-up-Visite ein schlechteres Ergebnis im T25-FW erreichten, mit einem mittleren Alter von 41,96 Jahren (SD = 11,7) zum Zeitpunkt der Baseline-Visite tendenziell älter als jene, die ein gleiches (Mittelwert = 36,17 Jahre, SD = 9,2) oder ein besseres Ergebnis (Mittelwert = 37,96 Jahre, SD = 11,3) erreichten. Kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters konnte zwischen der Gruppe mit keiner Veränderung und der Gruppe mit einer Verbesserung des Ergebnisses in der Follow-up-Visite gefunden werden ( $p = 0,64$ ).



**Abbildung 7: Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite in Abhängigkeit vom Alter zur Baseline-Visite.**

Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk.

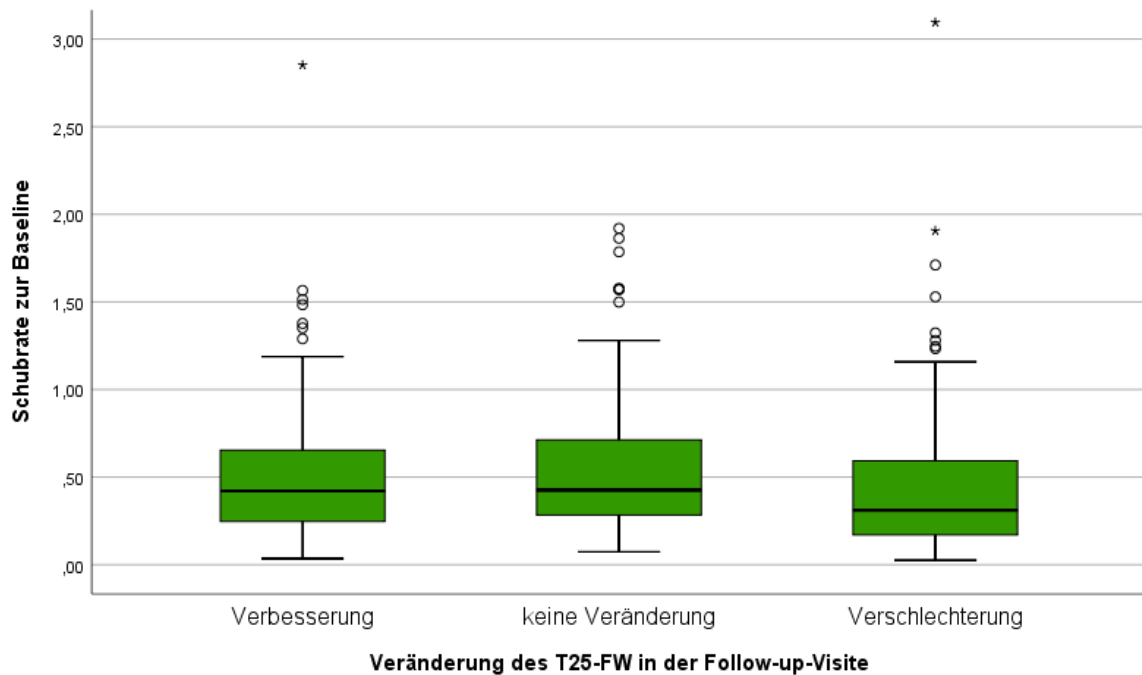
Ein Kruskal-Wallis-Test bestätigte auch signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen hinsichtlich der **Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Baseline-Visite** ( $p = 0,006$ ). Post-hoc-Tests zeigten, unter Berücksichtigung der Alphafehler-Kumulierung durch multiples Testen (Bonferroni-Korrektur), dass jedoch lediglich zwischen der Gruppe mit einem verbesserten T25-FW-Ergebnis und jener mit einer Verschlechterung ein signifikanter Unterschied bestand ( $p = 0,007$ ). Wie in Abbildung 8 zu sehen ist, war dabei die mediane Erkrankungsdauer der Gruppe mit den verschlechterten Ergebnissen zum Zeitpunkt der Baseline-Visite mit 8,78 Jahren (IQR = 12,2) länger als jene der Gruppe mit einem verbesserten Ergebnis (Mediane Erkrankungsdauer = 6,29 Jahre, IQR = 9,5).



**Abbildung 8:** Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer zur Baseline-Visite.

Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk.

Für die Beurteilung des Einflusses der **Schubrate** konnten Patientinnen und Patienten mit progredienten Verläufen, die bisher kein eindeutig abgrenzbares Schubereignis hatten, nicht miteinbezogen werden. Patientinnen und Patienten mit einer sehr geringen Erkrankungsdauer (< 1 Jahr) wurden hier ebenfalls nicht berücksichtigt, um nicht falsch hohe Schubraten miteinzurechnen. Ein Kruskal-Wallis-Test konnte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Schubrate feststellen ( $p = 0,004$ ). Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur zeigten signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit verschlechtertem und jenen mit verbessertem Ergebnis des T25-FW in der Follow-up-Visite ( $p = 0,03$ ) sowie zwischen der Gruppe mit verschlechtertem und jener mit unverändertem Ergebnis ( $p = 0,009$ ). Zwischen Patientinnen und Patienten mit einem verbesserten und jenen mit einem unveränderten Ergebnis konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Wie in Abbildung 9 zu sehen ist, war die Schubrate mit einem Median von 0,31 Schüben pro Jahr (IQR = 0,4) in der Gruppe mit den verschlechterten Ergebnissen des T25-FW tendenziell niedriger als in den Gruppen mit verbesserten (Median = 0,42, IQR = 0,4) oder gleichbleibenden Ergebnissen (Median = 0,43, IQR = 0,4).



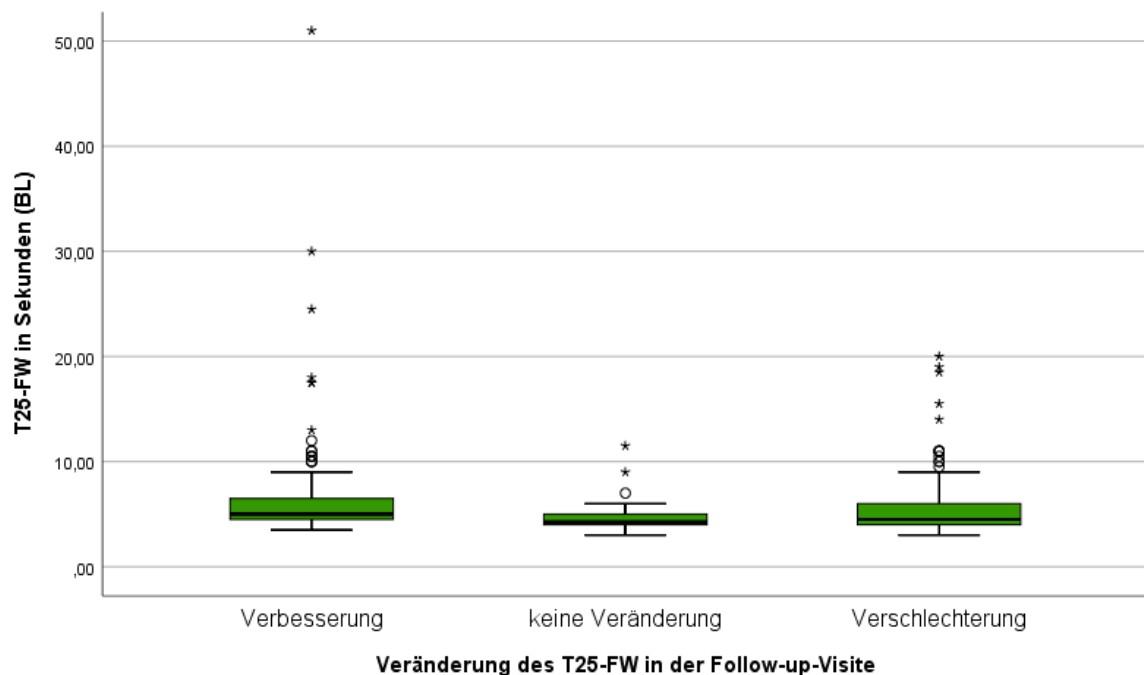
**Abbildung 9: Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite in Abhängigkeit von der Schubrate zur Baseline-Visite.**

Anmerkungen. T25-FW = Timed 25-Foot Walk.

Chi-Quadrat-Tests zeigten auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem **gruppierten EDSS-Score zur Baseline** (Gruppe I: 0,0-3,0, Gruppe II: 3,5-5,5, Gruppe III: ab einer EDSS von 6,0) und der Veränderung des T25-FW-Ergebnisses in der Follow-up-Visite ( $p = 0,001$ ). Der Zusammenhang war allerdings nur sehr schwach (Cramer-V 0,15,  $p = 0,001$ ). In der EDSS-Gruppe I konnte mit 46,9% knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten ihr Ergebnis des T25-FW in der Follow-up-Visite verbessern. In den EDSS-Gruppen II und III erreichten jeweils etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten (Gruppe II: 52,7%, Gruppe III: 50,0%) nur noch ein schlechteres Ergebnis im Follow-up.

In unserer Kohorte scheint auch das **Ergebnis des T25-FW der Baseline-Visite** einen signifikanten Einfluss auf die nachfolgende Veränderung des T25-FW-Ergebnisses zwischen Baseline- und Follow-up-Visite zu haben (Kruskal-Wallis-Test,  $p < 0,001$ ). Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur zeigten dabei signifikante Unterschiede zwischen allen 3 Gruppen (Verbesserung, Verschlechterung bzw. keine Veränderung zwischen Baseline- und Follow-up-Visite). Die medianen Baseline-T25-FW-Ergebnisse lagen jedoch sehr nahe beieinander (siehe Abbildung 10). Die Gruppe, die ein gleichbleibendes Ergebnis in beiden Visiten erzielte, hatte in der Baseline-Visite das niedrigste mediane Ergebnis von

4,25 Sekunden (IQR = 1,0, range = 3,00-11,50). Patientinnen und Patienten, die sich bezüglich des T25-FW verschlechterten, erreichten in der Baseline-Visite ein medianes Ergebnis von 4,50 Sekunden (IQR = 2,0, range = 3,00 – 20,00). Die Gruppe, die sich zwischen Baseline- und Follow-up-Visite verbessern konnte, erreichte in der Baseline-Visite zuvor das höchste mediane Ergebnis mit 5,00 Sekunden (IQR = 2, range = 3,50-51,00). Letztgenannte Gruppe zeigte auch die höchste Streuung der T25-FW-Werte in der Baseline-Visite. Die geringste Streuung war in der Gruppe mit den unveränderten T25-FW-Ergebnissen zu finden.



**Abbildung 10: Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite in Abhängigkeit von den Ergebnissen des T25-FW in der Baseline-Visite.**

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. BL = Baseline.

Ein Zusammenhang mit dem Geschlecht sowie mit Einnahme bzw. Nichteinnahme krankheitsmodifizierender Therapien wurde in dieser Kohorte hingegen nicht gefunden.

Eine Zusammenfassung aller durchgeführten Gruppenvergleiche ist in Tabelle 16 zu sehen.

**Tabelle 16: Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, Verschlechterung bzw. keiner Veränderung des T25-FW in der Follow-up-Visite.**

	Verbessert	Unverändert	Verschlechtert	p-Wert
<b>Verlaufsform (BL)</b>				<0,001
CIS, n (%)	50 (48,5)	25 (24,3)	28 (27,2)	
RRMS, n (%)	145 (45,7)	74 (23,3)	98 (30,9)	
SPMS, n (%)	11 (28,9)	1 (2,6)	26 (68,4)	
PPMS, n (%)	5 (55,6)	0 (0,0)	4 (44,4)	
<b>Geschlecht</b>				0,73
Frauen, n (%)	141 (46,5)	63 (20,8)	99 (32,7)	
Männer, n (%)	70 (42,7)	37 (22,6)	57 (34,8)	
<b>Alter in Jahren (BL),</b>	37,96 (11,3)	36,17 (9,2)	41,96 (11,7)	<0,001
Mittelwert (SD)	n = 211	n = 100	n = 156	
<b>Krankheitsmodifizierende Therapie (BL)</b>				0,31
Nein, n (%)	76 (47,2)	28 (17,4)	57 (35,4)	
Ja, n (%)	135 (44,1)	72 (23,5)	99 (32,4)	
<b>Erkrankungsdauer</b>	6,29 (9,5)	6,12 (10,4)	8,78 (12,2)	0,006
(BL), Median (IQR)	n = 211	n = 100	n = 156	
<b>Schubrate (BL),</b>	0,42 (0,4)	0,43 (0,4)	0,31 (0,4)	0,004
Median (IQR)	n = 173	n = 88	n = 141	
<b>EDSS (BL),</b>	1,5 (0,0-7,0)	1,0 (0,0-6,5)	2,0 (0,0-6,5)	
Median (range)	n = 210	n = 100	n = 155	
<b>EDSS (BL), gruppiert</b>				0,001
<b>Gruppe 1, n (%)</b> (EDSS 0,0-3,0)	177 (46,9)	91 (24,1)	109 (28,9)	

<b>Gruppe 2, n (%)</b> (EDSS 3,5-5,5)	27 (36,5)	8 (10,8)	39 (52,7)
<b>Gruppe 3, n (%)</b> (EDSS ab 6,0)	6 (42,9)	1 (7,1)	7 (50,0)

<b>T25-FW (BL)</b>	5,00 (2,0)	4,25 (1,0)	4,50 (2,0)	<0,001
<b>Median, (IQR)</b>	n = 211	n = 100	n = 156	

*Anmerkungen.* T25-FW = Timed 25-Foot Walk. p-Wert = Signifikanzwert. BL = Baseline. CIS = Klinisch isoliertes Syndrom. n = Anzahl. RRMS = Schubförmige Multiple Sklerose. SPMS = Sekundär progrediente Multiple Sklerose. PPMS = Primär progrediente Multiple Sklerose. SD = Standardabweichung. IQR = Interquartilsabstand. EDSS = Expanded Disability Status Scale.

## **5 Diskussion**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer Kohorte von 749 Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose mögliche Gangbeeinträchtigungen zu erheben und deren Schweregrad zu erfassen. Als Maß für die Beeinträchtigung der Gehfähigkeit wurde dabei der Timed 25-Foot Walk (T25-FW) herangezogen. Mögliche Einflüsse von demographischen Variablen und klinischen Daten auf die Ergebnisse des T25-FW wurden überprüft. Zusätzlich wurde der Verlauf der Gangbeeinträchtigungen in der beschriebenen Kohorte explorativ analysiert und dargestellt.

### **5.1 Gangbeeinträchtigungen bei MS**

Die Ergebnisse des T25-FW als Maß für Gangbeeinträchtigungen lagen in der beschriebenen Kohorte zwischen 3 und 51 Sekunden (Median = 5,00, IQR = 2,0). Vergleichbare Ergebnisse berichteten Goldman et al. 2013 (121). Ihre Kohorte umfasste 159 Patientinnen und Patienten mit schubförmiger oder progredienter MS mit einem mittleren Alter von 48,3 Jahren. Die Ergebnisse im T25-FW lagen in dieser Kohorte zwischen 3,25 und 65 Sekunden mit einem Median von 5,4 Sekunden. Im Unterschied zu unserer Kohorte waren die Patientinnen und Patienten zwar im Mittel um 8 Jahre älter, die Ergebnisse waren trotzdem sehr ähnlich.

Phan-Ba et al. (115) beschrieben eine Kohorte von 141 Patientinnen und Patienten mit schubförmiger oder progredienter MS. Geschlechterverhältnis und Altersverteilung waren hier mit unserer Kohorte vergleichbar. Auch die Verlaufsformen waren in beiden Kohorten durchaus ähnlich verteilt. Die Ergebnisse dieser Kohorte lagen zwischen 2,9 und 20,7 Sekunden mit einem medianen Ergebnis von 4,4 Sekunden, waren also mit unserer Kohorte ebenso vergleichbar.

Schwid et al. (118) untersuchten in ihrer Studie 63 Patientinnen und Patienten mit MS. Im Unterschied zu unserer Kohorte waren hier Patientinnen und Patienten mit CIS nicht eingeschlossen. Mit einem mittleren Alter von rund 52 Jahren war diese Kohorte im Schnitt wiederum älter als unsere. Die Ergebnisse im T25-FW lagen hier zwischen 4,2 und 34,4 Sekunden.

Klineova et al. (157) beschrieben in einer nur sehr kleinen Kohorte, bestehend aus 13 Patientinnen und Patienten mit RRMS, SPMS oder PPMS, T25-FW-Werte zwischen 4,75 und 21,50 Sekunden mit einem Mittelwert von 8,26 Sekunden. Die Patientinnen und Patienten waren hier im Mittel jedoch rund 13 Jahre älter als jene aus unserer Kohorte. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit einem CIS hier ebenfalls nicht eingeschlossen und mehr als die Hälfte von einer progredienten Verlaufsform betroffen. In unserer Kohorte hatten dagegen nur 12% der Patientinnen und Patienten eine progrediente MS. All das könnte die Unterschiede hinsichtlich der T25-FW-Ergebnisse in beiden Kohorten erklären.

In einer Studie von Roy et al. (158) mit 698 Patientinnen und Patienten mit RRMS und SPMS lagen die Ergebnisse im Durchschnitt höher im Vergleich zu unserer Studie, bei 8,17 Sekunden. Mit einem mittleren Alter von rund 45 Jahren, waren die Patientinnen und Patienten auch hier tendenziell älter als in unserer Kohorte. Zusätzlich waren in unserer Kohorte neben Patientinnen und Patienten mit RRMS und SPMS auch jene mit CIS und PPMS eingeschlossen. Beides könnte zu den abweichenden Ergebnissen im T25-FW beigetragen haben.

Sowohl Roy et al. (158) als auch Phan-Ba et al. (115) verglichen in ihren Studien die Ergebnisse des T25-FW von Patientinnen und Patienten mit MS auch mit den Ergebnissen von gesunden Kontrollpersonen. Es zeigte sich, dass gesunde Kontrollpersonen jeweils signifikant besser abschnitten als Patientinnen und Patienten mit MS. Novotna et al. fanden in ihrer Studie bereits bei Patientinnen und Patienten mit einer EDSS von 0,0-1,5, also ohne klinische Beeinträchtigungen, einen signifikant schlechteren T25-FW-Wert als bei gesunden Kontrollpersonen (114).

In der Literatur wurde die Gangfunktion bei MS bereits vielfach untersucht und charakterisiert. Neben Unterschieden in der Gehgeschwindigkeit wurden bei Patientinnen und Patienten mit MS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auch eine kürzere Schrittlänge, größere Schrittbreite und längere Schrittdauer beschrieben (69,79,80). Im Gangzyklus konnten eine längere bipedale Standphase sowie eine geringere Schwungphase beobachtet werden (69,79,80). Daneben wurden auch Veränderungen in der Biomechanik des Gangbildes beschrieben, die oftmals asymmetrisch ausgebildet sind (69,79,80). All diese Veränderungen können bereits sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten und

nachfolgend zu einer Einschränkung der Alltagsaktivitäten, sozialen Partizipation und körperlichen Aktivität führen (69,79). Da die MS häufig junge Patientinnen und Patienten betrifft, von denen erwartet wird, dass sie arbeitsfähig sind, Kinder großziehen können und einen aktiven Lebensstil führen, sind gerade diese Einschränkungen sehr herausfordernd (69).

Um den Schweregrad der Gangbeeinträchtigung durch die MS beschreiben zu können, identifizierten Goldman et al. zwei bedeutsame Schwellen im T25-FW (121). Ergebnisse von zumindest 6 Sekunden waren hier assoziiert mit einer beruflichen Veränderung aufgrund der MS, subjektiv empfundener Behinderung, Verwendung eines Gehstockes und mit einem gewissen Unterstützungsbedarf bei instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (121). Ergebnisse von mindestens 8 Sekunden waren assoziiert mit Arbeitsplatzverlust, Scheidung, Verwendung beidseitiger Gehhilfen und der Unfähigkeit, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens durchführen zu können (121).

Vergleicht man diese Schwellen mit den Ergebnissen unserer Kohorte, so erreichten 29,4% die erste Grenze von 6 oder mehr Sekunden, was bereits eine klinisch bedeutsame Beeinträchtigung darstellt. Knapp die Hälfte davon (12,1% der Gesamtkohorte) lag mit dem Ergebnis sogar bei 8 Sekunden oder mehr. Beurteilte man die Patientinnen und Patienten anhand der EDSS, so wiesen 42,6% eine zumindest minimale klinische Beeinträchtigung ( $EDSS \geq 2$ ) auf. Für das Erreichen dieses Wertes genügt allerdings bereits eine im Neurostatus objektivierbare minimale Beeinträchtigung in einem funktionellen System, z.B. im Sensorium (vgl. S. 19f). Die EDSS „erkannte“ in unserer Kohorte somit mehr Patientinnen und Patienten als beeinträchtigt, was daran liegen mag, dass sie neben der Gangfunktion auch andere Bereiche miteinbezieht. Ab einem EDSS-Wert von 4,0 ist definitionsgemäß die Gehstrecke eingeschränkt (105). In unserer Kohorte betraf das 11,3% der Patientinnen und Patienten. Für die Detektion einer möglichen Mobilitätseinschränkung scheint daher hingegen der T25-FW eine höhere Nachweisempfindlichkeit aufzuweisen als die EDSS.

Analysiert man die Gehgeschwindigkeit von Patientinnen und Patienten mit MS, so fallen deutliche interindividuelle Unterschiede auf. Nicht alle Patientinnen und Patienten sind in gleichem Umfang von Gangbeeinträchtigungen betroffen. Daher wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit auch mögliche Einflüsse auf die Ergebnisse des T25-FW durch

demographische und klinische Daten der Betroffenen untersucht. In unserer Kohorte hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Ergebnisse des T25-FW. Ebenso war im Gruppenvergleich kein Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten, die eine krankheitsmodifizierende Medikation erhielten und jenen, die keine MS-spezifische Therapie hatten, zu finden.

Die Geschwindigkeit im T25-FW wurde in unserer Kohorte jedoch durch die Verlaufsform beeinflusst. Die untersuchte Kohorte bestand aus 202 Patientinnen und Patienten mit CIS (27%), 459 mit RRMS (61,3%), 70 mit SPMS (9,3%) und 18 mit PPMS (2,4%). Zählt man CIS zu den schubförmigen Verläufen, beliefen sich diese in unserer Kohorte also insgesamt auf 88,3%, wohingegen die progredienten Verlaufsformen zusammen 11,7% ausmachten. Die besten Ergebnisse erreichten Patientinnen und Patienten mit CIS (Median = 4,50 Sekunden, IQR = 1,0), dicht gefolgt von jenen mit RRMS (Median = 5,00 Sekunden, IQR = 2,0). Die niedrigsten erreichten Ergebnisse des T25-FW von 3 Sekunden waren ausschließlich in diesen beiden Verlaufsformen zu finden. Zwischen Patientinnen und Patienten mit SPMS (Median = 9,00 Sekunden, IQR = 7,0) und jenen mit PPMS (Median = 10,50 Sekunden, IQR = 5,8) zeigte sich in Bezug auf die Ergebnisse im T25-FW kein signifikanter Unterschied. Beide Gruppen erreichten jedoch signifikant schlechtere Ergebnisse als Patientinnen und Patienten mit CIS oder RRMS. Zusätzlich konnte bei den progredienten Verlaufsformen eine deutlich höhere Variabilität der T25-FW-Werte beobachtet werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Ozakbas et al. (108). Sie verglichen 183 Patientinnen und Patienten mit RRMS und SPMS und konnten ein signifikant besseres T25-FW-Ergebnis bei der RRMS nachweisen. Patientinnen und Patienten mit CIS oder PPMS waren im Vergleich zu unserer Kohorte nicht eingeschlossen.

Als mögliche Gründe für die schlechteren Ergebnisse in den progredienten Verlaufsformen können ein höheres Alter der Patientinnen und Patienten und eine längere Erkrankungsdauer, insbesondere bei der SPMS, die sich aus einer RRMS entwickeln kann, genannt werden. Auch die PPMS beginnt im Vergleich zur RRMS meist in einem höheren Alter und Betroffene leiden in etwa 80% an einer spastischen Paraparese (65,73), was sich nachfolgend in der Gangfunktion widerspiegelt. In unserer Kohorte erreichte eine Patientin mit PPMS das mit Abstand höchste Ergebnis im T25-FW von 51 Sekunden.

Kalkers et al. (159) konnten auch einen Unterschied zwischen PPMS und SPMS feststellen. Patientinnen und Patienten mit PPMS brauchten länger für die Absolvierung des T25-FW als jene mit SPMS. In unserer Kohorte konnte hingegen, wie zuvor erwähnt, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verlaufsformen gefunden werden.

Neben der Verlaufsform hatte wie erwartet vor allem das Alter in unserer Kohorte einen Einfluss auf die Ergebnisse im T25-FW. Je älter die Patientinnen und Patienten waren, desto länger brauchten sie für die Absolvierung des T25-FW. Zudem war zu beobachten, dass die Variabilität der T25-FW-Werte mit dem Alter zunahm. Ähnliche Beobachtungen machten auch Roy et al. in ihrer Studie (158). Sie verglichen die Ergebnisse von 698 Patientinnen und Patienten mit 226 gesunden Kontrollpersonen und beschrieben eine abnehmende Gehgeschwindigkeit mit dem Alter sowohl bei gesunden Kontrollpersonen, als auch bei Patientinnen und Patienten mit MS. Bei letzteren war die Abnahme der Gehgeschwindigkeit sogar in einem noch höheren Ausmaß zu beobachten als bei Gesunden. Die progredienten Gangbeeinträchtigungen, die im Rahmen der Erkrankung auftraten, wurden offensichtlich durch das Alter verstärkt. Die Autoren der Studie führten das auf die zunehmende Häufigkeit progredienter Verlaufsformen und eine längere Erkrankungsdauer in höherem Alter zurück (158).

Für die Erkrankungsdauer konnte in unserer Kohorte nur ein geringer Zusammenhang mit den Ergebnissen im T25-FW gefunden werden. Nach Korrektur des Einflusses des Alters wurde der Zusammenhang sogar noch kleiner. Zu berücksichtigen ist bei der Interpretation der Ergebnisse hier jedoch die sehr variable Erkrankungsdauer in unserer Kohorte. Sie lag zwischen 0,02 und 50,11 Jahren mit einer medianen Erkrankungsdauer von 7,3 Jahren.

Für die Schubrate zeigte sich in unserer Kohorte in alterskorrigierten Analysen nur eine sehr geringe Korrelation mit den T25-FW-Werten. In der Literatur gibt es divergente Angaben zur Bedeutung der Schübe für den Langzeitverlauf der Beeinträchtigungen bei MS. Sie reichen von der Annahme, dass Schübe keinen Einfluss auf die Behinderungsprogression haben (67), bis hin zur Beobachtung, dass die Schübe in den ersten beiden Erkrankungsjahren als Prädiktoren für die Erkrankungsprogression herangezogen werden können (72,160).

Für die Analyse des Zusammenhanges zwischen T25-FW und EDSS, wurden die Patientinnen und Patienten in 3 Gruppen eingeteilt. Gruppe I bestand dabei aus Patientinnen und Patienten mit einer EDSS von 0,0 bis 3,0, also mit keiner bis moderater Beeinträchtigung, Gruppe II reichte mit einer EDSS von 3,5 bis 5,5 von vollständiger Mobilität trotz moderater Beeinträchtigung bis hin zu einer Einschränkung der Gehstrecke auf 100 m und Gruppe III wurde definiert als EDSS von 6,0 oder höher, bei der bereits Gehhilfen verwendet werden. Die meisten Patientinnen und Patienten aus unserer Kohorte konnten der EDSS-Gruppe I zugeordnet werden. Eine EDSS von über 3,0 konnte bei 18,8% der Patientinnen und Patienten gefunden werden. Alle drei Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Ergebnisse im T25-FW. Wie zu erwarten erreichte die EDSS-Gruppe I die besten und die EDSS-Gruppe 3 die schlechtesten Ergebnisse. Wurden die Ergebnisse der unterschiedlichen Gruppen mit den von Goldman et al. (121) beschriebenen Schwellen von 6 bzw. 8 Sekunden verglichen, so fand man geringere Werte nur in Gruppe I und II. In Gruppe III lagen alle erreichten Werte über 9 Sekunden. Auch in den Gruppen I und II gab es jedoch bereits Patientinnen und Patienten, die mit ihrem Ergebnis deutlich über diesen Schwellen lagen. So erreichten in Gruppe I 18,4% der Patientinnen und Patienten Werte von  $\geq 6$  Sekunden und 3,1% Werte von  $\geq 8$  Sekunden. In Gruppe II lagen 69,1% der Betroffenen mit ihrem T25-FW-Ergebnis bei  $\geq 6$  Sekunden und 36,4% bei  $\geq 8$  Sekunden.

In den höheren EDSS-Gruppen war zudem die Streuung der T25-FW-Werte zunehmend höher. Die mit Abstand deutlichste Variabilität im T25-FW war in Gruppe III zu finden, was auch mit Beobachtungen in der Literatur übereinstimmt. So beschrieben beispielsweise auch Cutter et al. (109) eine geringe Variabilität der T25-FW-Werte in den niedrigen Rängen der EDSS und eine steigende Variabilität ab einer EDSS von 5,5.

Preiningerova et al. (161) verglichen 7 EDSS-Gruppen hinsichtlich ihrer Gangparameter und analysierten unter anderem auch die Gehgeschwindigkeit. Ab einer EDSS von 2,5 konnten sie signifikante Unterschiede in allen EDSS-Gruppen feststellen. Die Gehgeschwindigkeit nahm dabei mit zunehmender EDSS ab, wie auch in unserer Kohorte. Beim Vergleich verschiedener Kohorten aus unterschiedlichen Studien zeigten sich ebenso ähnliche Tendenzen. Studienkohorten mit niedrigeren EDSS-Rängen, wie beispielsweise jene von Novotna et al. (114) mit einer EDSS zwischen 0,0-1,5 erreichten tendenziell bessere Ergebnisse im T25-FW als solche mit höheren EDSS-Rängen. Erstere erreichten einen Mittelwert von 4,3 Sekunden im T25-FW, während die Kohorte von Kaufman et al.

(116) mit einer EDSS zwischen 1,0 und 3,5 ein medianes Ergebnis von 10 Sekunden und jene von Schwid et al. (162) mit einer EDSS von 3,0 bis 6,5 einen Mittelwert von 12,2 Sekunden erzielten. Zu Bedenken ist jedoch, dass es sich hierbei um einen Vergleich unterschiedlicher Kohorten aus unterschiedlichen Studien mit jeweils anderen Ein- und Ausschlusskriterien handelt, was die Vergleichbarkeit deutlich einschränkt. Ebenso wurden in den Studien entweder Mediane oder Mittelwerte angegeben, was den Vergleich zusätzlich erschwert. Somit kann hier lediglich von Tendenzen gesprochen werden, die aber zu den Ergebnissen in unserer Kohorte passen.

Der Zusammenhang zwischen EDSS und T25-FW ist nicht überraschend. Bei der Bestimmung der EDSS kommt insbesondere ab den Rängen von 4,0 der Beinfunktion eine große Gewichtung zu (69,105).

## **5.2 Verlauf der Gangbeeinträchtigungen**

Für 471 Patientinnen und Patienten waren in der Datenbank mehr als eine Visite mit eingetragendem T25-FW vorhanden. Für diese konnte daher der Verlauf ihrer möglichen Gangbeeinträchtigungen untersucht werden. Im Median lagen zwischen beiden Visiten 1,73 Jahre. Die Zeitspanne war jedoch bei den einzelnen Patientinnen und Patienten sehr unterschiedlich und reichte von weniger als 1 Monat zwischen Baseline- und Follow-up-Visite bis hin zu 6,72 Jahren. In dieser Zeit konvertierten etwa ein Viertel aller Patientinnen und Patienten mit CIS zu einer RRMS und rund 2% der Patientinnen und Patienten mit ursprünglicher RRMS wechselten in einen schubförmigen Verlauf. Die EDSS-Werte unterschieden sich nicht zwischen Baseline- und Follow-up-Visite. Ein signifikanter Unterschied war lediglich für die gemittelten Ergebnisse des T25-FW zu finden, was mit Ergebnissen aus der Literatur übereinstimmt, die beschreiben, dass der T25-FW bzw. der MSFC sensitiver für Veränderungen im Rahmen der MS sind als die EDSS, sowohl für Verschlechterungen im Krankheitsverlauf (108,163), als auch für Verbesserungen nach einem Schub (110,164).

In unserer Kohorte war zwischen Baseline- und Follow-up-Visite entgegen den Erwartungen eine signifikante, wenngleich auch nur sehr geringe Verbesserung der T25-FW-Ergebnisse zu beobachten. Der Unterschied zwischen den medianen Ergebnissen betrug dabei nur 0,5 Sekunden. Die bisherigen Daten aus der Literatur zeigten eher

Verschlechterungen der Gangfunktion im Verlauf der Erkrankung. So beobachteten Ozakbas et al. 2005 (108) etwa in ihrer Kohorte von Patientinnen und Patienten mit RRMS oder SPMS nach 2 Jahren eine Verschlechterung sowohl der EDSS als auch der MSFC-Werte. Prominenter war die Verschlechterung dabei in der SPMS-Gruppe, wohingegen die Verschlechterung bei den Patientinnen und Patienten mit RRMS und einer krankheitsmodifizierenden Therapie nur einen Trend darstellte und statistisch nicht signifikant war. Auch in unserer Kohorte zeigten sich über die Zeit hinweg für Patientinnen und Patienten mit SPMS sowie für jene mit höherer Beeinträchtigung gemessen anhand der EDSS häufig signifikante Verschlechterungen im T25-FW. Galea et al. (155) beobachteten darüber hinaus in einer Studie mit 38 Patientinnen und Patienten mit schubförmiger oder progredienter MS und einem EDSS-Score von 0,0 bis 3,0 bereits nach 12 Monaten eine signifikante Verschlechterung der Gangfunktion bzw. Gehgeschwindigkeit auch in Abwesenheit von Schüben, die sich jedoch nicht in der Einstufung der EDSS widerspiegelte.

Mögliche Gründe für die abweichenden Ergebnisse in unserer Kohorte sind neben der deutlich variablen Zeit zwischen beiden Visiten bei unseren Patientinnen und Patienten auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit CIS in unserer Kohorte. Letzteres ist in der Literatur als Will-Rogers-Phänomen bekannt (165). Es besagt, umgelegt auf die MS, dass bei Verwendung weniger strenger Kriterien mehr Patientinnen und Patienten mit einem CIS zum Spektrum der MS gezählt werden und dadurch im Vergleich mit früheren Kohorten ein besseres Outcome beobachtet werden kann (165,166). In unserer Kohorte waren bereits Patientinnen und Patienten mit CIS eingeschlossen, die die Kriterien für eine zeitliche Dissemination nicht erfüllten, was zum besseren Outcome in unserer Kohorte beitragen könnte. Ein dritter Punkt, der zu den abweichenden Ergebnissen in unserer Kohorte beitragen könnte, ist die Tatsache, dass in den meisten Studien, die in der Literatur zu finden sind, nur Patientinnen und Patienten mit stabilem Verlauf und ohne aktuelles Schubereignis eingeschlossen wurden. In unserer Kohorte wurde das nicht berücksichtigt, sodass möglicherweise in der Baseline-Visite ein nicht unerheblicher Teil der Patientinnen und Patienten ein aktuelles Schubereignis erlebte, was die besseren Ergebnisse in der Kontrollvisite nach Abklingen der Schubsymptome mitbedingen könnte. In solchen Fällen wurde eine Einstufung der EDSS im Rahmen des Ambulanzbesuches mit der Bezeichnung „im Schub“ vorgenommen. Allerdings kann die Remissionsphase länger dauern und daher

derartige Effekte verursachen. Auch könnte diese Gruppe besser auf antiinflammatorische Therapie ansprechen. Nicht zuletzt könnten die tendenziell besseren Ergebnisse in der Follow-up-Visite durch gewisse Lerneffekte beeinflusst worden sein, die in der Literatur zwar hauptsächlich für die beiden anderen Komponenten des MSFC (PASAT und 9-HPT) beobachtet werden (107,109), aber auch bis zu einem gewissen Maß auf den T25-FW zutreffen (112).

Von den 471 Patientinnen und Patienten erreichten im Vergleich zur Baseline insgesamt 66,6% ein identes oder verbessertes T25-FW-Ergebnis in der Follow-up-Visite. Mit 33,4% verschlechterte sich somit nur etwa ein Drittel der Betroffenen tendenziell. Beim Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit einem gleichen bzw. tendenziell besseren Ergebnis und jenen mit einem tendenziell schlechteren Ergebnis im T25-FW fiel auf, dass letztere eher eine SPMS hatten, tendenziell älter waren, eine tendenziell längere Erkrankungsdauer und niedrigere Schubrate aufwiesen sowie eher höhere EDSS-Ränge hatten. Patientinnen und Patienten mit tendenzieller Verbesserung bzw. keiner Veränderung der Ergebnisse des T25-FW hatten eher ein CIS oder eine RRMS, waren tendenziell jünger, hatten eine tendenziell kürzere Erkrankungsdauer und höhere Schubrate sowie einen geringeren EDSS-Rang zur Baseline-Visite. Ob die Patientinnen und Patienten eine krankheitsmodifizierende Therapie erhielten oder nicht, machte in unserer Kohorte zumindest in Gruppenvergleichen keinen Unterschied und auch das Geschlecht schien keinen Einfluss darauf zu haben, ob sich die Betroffenen in der Follow-up-Visite verbesserten, verschlechterten oder unveränderte Ergebnisse erzielten.

Bei der Analyse der einzelnen Verlaufsformen fiel auf, dass knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit einem CIS oder einer RRMS in der Follow-up-Visite ihre Ergebnisse im T25-FW verbessern konnten. Wie bereits oben beschrieben, lag das vielleicht daran, dass eine gewisse Anzahl der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Visite einen Schub hatte und sich nach Abklingen desselben in einer Kontrollvisite hinsichtlich ihrer Gehgeschwindigkeit verbessern konnte. Auch Lerneffekte sowie Tagesverfassung und Tageszeit der Erhebung (Fatigue-assoziierte Effekte) spielten möglicherweise eine Rolle. Prozentual am häufigsten verschlechterten sich Patientinnen und Patienten mit einer SPMS. Etwa zwei Drittel der Betroffenen absolvierten hier den T25-FW in der Follow-up-Visite langsamer als in der Baseline-Visite.

Die Erkrankungsdauer der Patientinnen und Patienten, die sich bezüglich ihrer T25-FW-Ergebnisse in der Follow-up-Visite verschlechterten, war tendenziell länger, ihre Schubrate hingegen tendenziell geringer als bei Patientinnen und Patienten, die in der Follow-up-Visite bessere oder unveränderte T25-FW-Werte erreichten. Beides lässt sich wohl dadurch erklären, dass Patientinnen und Patienten mit längerer Erkrankungsdauer im Schnitt auch älter sind und eher einen progredienten Verlauf aufweisen, was beides mit schlechteren Ergebnissen im T25-FW assoziiert ist (siehe oben). Obwohl die Bedeutung der Schübe für die Progression im Rahmen der MS in der Literatur umstritten ist (67,72,160), so kann jedoch beobachtet werden, dass die Schubrate mit zunehmender Erkrankungsdauer abnimmt (69,72).

Bezüglich der EDSS konnte beobachtet werden, dass sich etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit einer EDSS von 3,5 oder höher hinsichtlich ihres Ergebnisses im T25-FW in der Follow-up-Visite verschlechtert haben. Rund 40% verbesserten sich und 10% erreichten ein identes Ergebnis in beiden Visiten. Umgekehrt konnte von den Patientinnen und Patienten mit einer EDSS von unter 3,5 etwa die Hälfte eine Verbesserung erzielen. Rund 30% verschlechterten sich und etwa 20% erreichten ein gleichbleibendes Ergebnis. Das mag vor allem daran liegen, dass besonders in den frühen Krankheitsstadien eine hohe Remissionstendenz nach den einzelnen Schüben gegeben ist (8,49). Im Laufe der Erkrankung und in höherem Alter wird die Remission zunehmend inkomplett, was zu einer Akkumulation neurologischer Defizite, wie etwa Gangbeeinträchtigungen führt (16,55).

Aufschlussreiche Ergebnisse lieferte auch der Vergleich der T25-FW-Werte in der Baseline-Visite zwischen den Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung, jenen mit einer Verschlechterung und jenen mit gleichbleibender Leistung im T25-FW in der Follow-up-Visite. Höhere Werte in der Baseline-Visite bedeuteten dabei nicht unbedingt eine nachfolgende Verschlechterung in der Follow-up-Visite. Den höchsten medianen T25-FW-Wert in der Baseline-Visite erreichte mit 5,00 Sekunden die Gruppe, die sich in der Follow-up-Visite verbessern konnte. In dieser Gruppe wiesen die Ergebnisse zur Baseline auch die größte Streuung auf. Die geringste Streuung und das im Median geringste Ergebnis zur Baseline mit 4,25 Sekunden erreichten in unserer Kohorte jene Patientinnen und Patienten, die in der Follow-up-Visite ein unverändertes Ergebnis erzielten. Dies könnte darauf hindeuten, dass jene Patientinnen und Patienten mit sehr guten Ergebnissen im T25-FW einen eher stabilen Krankheitsverlauf aufweisen. Weitere insbesondere auch prospektive Studien sind diesbezüglich jedoch notwendig, um einen solchen

Zusammenhang bestätigen zu können. Die hohen Werte in der Gruppe mit einer Verbesserung in der Follow-up-Visite lassen sich wiederum mit auftretenden Schüben zum Zeitpunkt der Baseline-Visite erklären, die sich in der Kontrollvisite möglicherweise zurückbildeten und somit eine Verbesserung auch der Gangfunktion nach sich zogen.

In der Literatur werden häufig erst Veränderungen im T25-FW von 20% oder mehr als signifikant bzw. klinisch relevant angesehen (113,116–120). Berücksichtigte man in unserer Kohorte nur Veränderungen ab diesem Grenzwert von 20%, so blieben deutlich mehr Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer Gangfunktion stabil, nämlich 60,4% statt 21,4%. Jeweils rund 20% der Patientinnen und Patienten erreichten eine Verbesserung bzw. Verschlechterung ihres T25-FW-Ergebnisses im Vergleich zur Baseline.

### **5.3 Limitationen**

Einige Limitationen müssen bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse bedacht werden. Zunächst repräsentiert unsere Kohorte nicht in vollem Umfang alle Patientinnen und Patienten mit MS, sondern jene, die regelmäßig an einer universitären MS-Ambulanz gesehen werden und damit eine Kohorte, bei der Therapieoptionen im Vordergrund bzw. noch zur Diskussion stehen. Eine österreichische Prävalenzstudie von 2011 (4) berichtete etwa, dass Patientinnen und Patienten, die sich mit einem Schub im Rahmen der MS ärztlich vorstellten, in 38% eine neurologische Ambulanz aufsuchten und in 26% eine stationäre Behandlung brauchten. Die restlichen Patientinnen und Patienten wurden entweder durch die Hausärztin oder den Hausarzt (11%) oder durch eine niedergelassene Neurologin oder einen niedergelassenen Neurologen (16%) behandelt. Möglicherweise erreichten wir somit jene Patientinnen und Patienten mit einem sehr leichten Verlauf, die durch niedergelassene Neurologinnen und Neurologen oder Hausärztinnen und Hausärzte betreut werden, nicht. Identische Überlegungen betreffen das andere Ende des Spektrums, nämlich die Schwerstbetroffenen, die anderswo betreut und daher nicht in der MS-Ambulanz gesehen werden. Auch jene Betroffenen mit sehr starken Beeinträchtigungen, die den T25-FW im Rahmen des Ambulanzbesuches nicht absolvieren konnten, wurden in die Kohorte der vorliegenden Arbeit nicht eingeschlossen.

Ebenfalls zu beachten sind die unterschiedlichen Gründe, aus denen Patientinnen und Patienten eine Ambulanz aufsuchten. Vorstellungen erfolgten so beispielsweise im Rahmen von Schüben, zur Routinekontrolle oder zur Verabreichung von MS-spezifischen Therapien teils auch unter stationären Bedingungen. All das führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der einzelnen Visiten insbesondere hinsichtlich der Verlaufparameter.

Bei den verwendeten Daten handelt es sich um retrospektive Daten, die aus einer bestehenden, allerdings prospektiv erhobenen, Datenbank extrahiert und analysiert wurden. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind Studien mit retrospektivem Design anfälliger für mögliche Bias. Zum Teil sind die erhobenen Daten in der vorliegenden Arbeit auch auf anamnestische Angaben durch die Patientinnen und Patienten angewiesen, was sie möglicherweise fehleranfällig macht. Im Besonderen gilt dies für Angaben zum Erkrankungsbeginn, insbesondere wenn dieser Jahre zurückliegt, und zu stattgehabten Schüben.

Für Vergleiche mit der EDSS muss insbesondere ihre hohe Intra- und Interbeobachter-Variabilität berücksichtigt werden, wenngleich Betroffene an unserem Zentrum zumeist von derselben MS-Expertin bzw. demselben MS-Experten in Kontrollvisiten gesehen werden.

Mögliche zusätzliche Einflussfaktoren auf die Gangfunktion bei Patientinnen und Patienten mit MS, wie etwa die Einnahme von Fampridin bzw. 4-Aminopyridin, die Durchführung von ambulanter Physiotherapie oder eventuelle Rehabilitationsaufenthalte wurden in unserer Kohorte nicht systematisch erhoben und konnten daher in den Berechnungen nicht berücksichtigt werden.

#### **5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Der Verlauf der Multiplen Sklerose und der mit ihr einhergehenden Beeinträchtigungen ist sehr unterschiedlich und individuell oftmals nicht vorherzusagen. In der Verlaufsbeurteilung der MS wird in der klinischen Routine am häufigsten die EDSS (105) eingesetzt. Diese weist jedoch einige, gut untersuchte Limitationen auf, wie etwa eine hohe Intra- sowie Interbeobachter-Variabilität (103). Insbesondere im unteren Skalenbereich

besitzt sie zudem nur eine geringe Sensitivität für subtile funktionelle Beeinträchtigungen (79). Eine weitere Skala zur Einschätzung der Behinderung bei MS stellt der MSFC dar (107). Die Skala ist sensitiver für Veränderungen im Rahmen der MS als die EDSS und weist eine bessere Reliabilität auf (104,108–110,164). In der klinischen Routine ist die Durchführung des MSFC jedoch aufwändiger als die Erhebung der EDSS. Auch wird der PASAT als Teil des MSFC von Betroffenen nicht sehr geschätzt. Ein weiterer Bestandteil des MSFC ist der T25-FW, der im Rahmen dieser Arbeit genauer untersucht wurde.

In der beschriebenen Kohorte erreichten 29,4% der Patientinnen und Patienten T25-FW-Werte von 6 Sekunden oder mehr, was nach Goldman et al. (121) bereits eine Gangbeeinträchtigung darstellt, die sich auf Beruf und funktionelle Unabhängigkeit auswirkt. Bei der EDSS kommt eine verkürzte Gehstrecke und damit eingeschränkte Mobilität ab einem Wert von 4,0 zum Tragen. In unserer Kohorte erreichten 11,3% der Patientinnen und Patienten EDSS-Werte von  $\geq 4,0$ . Bei der Detektion von Gangbeeinträchtigungen scheint daher der T25-FW in unserer Kohorte sensibler zu sein als die EDSS.

Die Geschwindigkeit beim T25-FW wurde in unserer Kohorte vor allem durch die Verlaufsform der MS, das Alter der Betroffenen, den Grad der klinischen Beeinträchtigung gemessen anhand der EDSS und in einem geringen Ausmaß auch durch die Erkrankungsdauer und die Schubrate beeinflusst. In den progredienten Verlaufsformen, in höherem Alter und höheren EDSS-Rängen, sowie bei längerer Erkrankungsdauer wurden signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt. Bei Patientinnen und Patienten mit progredientem Verlauf, höherem Alter und höheren EDSS-Rängen war zudem eine größere Variabilität der Werte zu beobachten, was bei der Detektion von sogenannter „schleichender Progression“ im Rahmen der MS Bedeutung erlangen könnte.

Zwischen Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne krankheitsmodifizierende Therapie sowie zwischen Frauen und Männern konnte kein Unterschied gefunden werden.

In einer Follow-up-Visite zeigte sich in unserer Kohorte keine Veränderung der EDSS-Werte. Die Ergebnisse des T25-FW verbesserten sich hingegen im Median signifikant, wengleich auch nur in einem geringen Ausmaß und für eine bestimmte Gruppe mit initial geringen Beeinträchtigungen. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch

berücksichtigt werden, dass die Zeit zwischen Baseline- und Follow-up-Visite bei den einzelnen Patientinnen und Patienten sehr variabel war und im Median nur bei 1,73 Jahren lag. Mögliche Erklärungen für die Verbesserungen des T25-FW, die von den Beobachtungen in der Literatur abweichen, inkludieren Verbesserungen nach Schubgeschehen in der Baseline-Visite, den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit CIS und dadurch besserer Prognose der Kohorte als Ganzes sowie mögliche Lerneffekte und Tagesverfassung bzw. Tageszeit der Erhebung (Fatigue-assoziierte Effekte).

Patientinnen und Patienten, die in der Follow-up-Visite schlechtere Ergebnisse im T25-FW erzielten, hatten eher eine SPMS, waren tendenziell älter und hatten eine tendenziell längere Erkrankungsdauer sowie niedrigere Schubrate. Während die EDSS im Untersuchungszeitraum stabil blieb, zeigten sich bei höher beeinträchtigten Patientinnen und Patienten häufiger Verschlechterungen im T25-FW. Auch in unserer Kohorte scheint somit der T25-FW insbesondere bei höheren Beeinträchtigungsgraden sensitiver für Veränderungen im Krankheitsverlauf zu sein als die EDSS. Jene Patientinnen und Patienten mit den besten medianen Ergebnissen in der Baseline-Visite zeigten in der Follow-up-Visite tendenziell gleichbleibende T25-FW-Werte. Möglicherweise können gute Ergebnisse im T25-FW somit als Hinweis auf einen stabilen Verlauf gedeutet werden. Dieser Zusammenhang muss jedoch in prospektiven Studien über einen längeren Beobachtungszeitraum überprüft werden.

Im Vergleich zur EDSS kann der T25-FW eine zusätzliche Differenzierungsmöglichkeit hinsichtlich der Gangfunktion bei MS bieten. So erreichten bereits einige Patientinnen und Patienten trotz niedriger EDSS-Ränge von  $\leq 3,0$  T25-FW-Werte über den von Goldman et al. (121) identifizierten Schwellen von 6 bzw. 8 Sekunden. Interessant wäre der Langzeitverlauf dieser Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die Krankheitsprogression und den Verlauf der klinischen Beeinträchtigungen, um beurteilen zu können, ob höhere T25-FW-Werte hier einer EDSS-Progression vorangehen. In der klinischen Routine könnte der T25-FW insbesondere in frühen Krankheitsstadien als zusätzlicher Parameter zum Verlaufsmonitoring eingesetzt werden, um so frühzeitig eine Therapieanpassung einleiten zu können und möglicherweise bleibende Beeinträchtigungen zu minimieren. Der T25-FW scheint dabei sensitiver zu sein als die EDSS und nimmt als Komponente des MSFC weniger Zeit in Anspruch als die Durchführung des gesamten MSFC.

## Literaturverzeichnis

1. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013;13:128.
2. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. London; 2013.
3. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104:182–91.
4. Baumhackl U, editor. Multiple Sklerose. Prävalenz & Therapie im 12-Jahres-Vergleich in Österreich. Facultas; 2014.
5. World Health Organization. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO Press; 2008.
6. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(4):201–11.
7. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372:1502–17.
8. Hauser SL, Oksenberg JR. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron.* 2006;52:61–76.
9. Willer CJ, Dymont DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, The Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(22):12877–82.
10. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A High-Density Screen for Linkage in Multiple Sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2005;77(3):454–67.
11. Dymont DA, Ebers GC, Dossa Sadovnick A. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2004;3:104–10.
12. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dymont DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2005;37(10):1108–12.
13. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9).
14. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:261–8.
15. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.*

- 2014;13:700–9.
16. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:545–58.
  17. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol.* 2007;61(4):288–99.
  18. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med.* 2007;204(12):2899–912.
  19. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Epidemiology.* 2000;11(2):220–4.
  20. Burnard S, Lechner-Scott J, Scott RJ. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring? *Mult Scler Relat Disord.* 2017;16:24–30.
  21. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* 2004;3:709–18.
  22. Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F, Middeldorp JM, the NeuroproMiSe EBV Working Group. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue-report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain.* 2011;134:2772–86.
  23. Willis SN, Stadelmann C, Rodig SJ, Caron T, Gattenloehner S, Mallozzi SS, et al. Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain. *Brain.* 2009;132:3318–28.
  24. Sargsyan SA, Shearer AJ, Ritchie AM, Burgoon MP, Anderson S, Hemmer B, et al. Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;74:1127–35.
  25. Handunnetthi L, Ramagopalan S V., Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1\*15. *Neurology.* 2010;74:1905–10.
  26. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306–14.
  27. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D levels with multiple sclerosis activity and progression in patients receiving interferon Beta-1b. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1458–65.
  28. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the

- risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007;130:2589–95.
29. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metaanalysis. *Mult Scler*. 2007;
  30. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S V. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta- Analysis. *PLoS One*. 2011;6(1).
  31. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73:504–10.
  32. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015;72(10):1117–23.
  33. Habek M, Hojsak I, Brinar V V. Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:616–20.
  34. Glenn JD, Mowry EM. Emerging Concepts on the Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *J Interf Cytokine Res*. 2016;36(6):347–57.
  35. Kwon HK, Kim GC, Kim Y, Hwang W, Jash A, Sahoo A, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clin Immunol*. 2013;146:217–27.
  36. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud DA. Involvement of CD8+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2015;6(604):1–9.
  37. O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The Neuroimmunology of Multiple Sclerosis: Possible Roles of T and B Lymphocytes in Immunopathogenesis. *J Clin Immunol*. 2001;21(2):81–92.
  38. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14:406–19.
  39. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7:852–8.
  40. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14:183–93.
  41. Pröbstel AK, Sanderson NSR, Derfuss T. B Cells and Autoantibodies in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015;16:16576–92.
  42. Blauth K, Owens GP, Bennett JL. The ins and outs of B cells in multiple sclerosis.

- Front Immunol. 2015;6(565).
43. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, De Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci.* 2017;7(78).
  44. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938–52.
  45. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol.* 2007;17:210–8.
  46. Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L, Galebach P, Kelley C, DiBernardo A, et al. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2015;357:8–18.
  47. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169–80.
  48. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005;4:281–8.
  49. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389:1336–46.
  50. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology.* 1996;46:907–11.
  51. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83:278–86.
  52. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018;391:1622–36.
  53. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2012;11:349–60.
  54. Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Radiologically isolated syndrome: An update on a rare entity. *Mult Scler J.* 2016;
  55. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26:27–40.
  56. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.*

- 2012;11:157–69.
57. Okuda D, Mowry E, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini S, Goodin D, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72:800–5.
  58. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS One*. 2014;9(3).
  59. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, Keegan MB, Azevedo CJ, Inglese M, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving from Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2016;79:288–94.
  60. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, Pia Amato M, Kappos L, Palace J, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler J*. 2018;24(2):214–21.
  61. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2014;21:2065–71.
  62. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14:1157–74.
  63. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112:133–46.
  64. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15:916–21.
  65. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1100–6.
  66. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:314–24.
  67. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430–8.
  68. Tutuncu M, Tang J, Abou Zeid N, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, et al. Onset of Progressive Phase is an Age Dependent Clinical Milestone in Multiple Sclerosis. *Mult Scler*. 2014;
  69. Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. In: Day B, Lord S, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 237–50.

70. Tedeholm H, Skoog B, Lisovskaja V, Runmarker B, Nerman O, Andersen O. The outcome spectrum of multiple sclerosis: disability, mortality, and a cluster of predictors from onset. *J Neurol*. 2015;262:1148–63.
71. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016;139:2395–405.
72. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133:1914–29.
73. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:903–12.
74. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J*. 2017;23(8):1123–36.
75. Krupp LB. Fatigue in Multiple Sclerosis: Definition, Pathophysiology and Treatment. *CNS Drugs*. 2003;17(4):225–34.
76. Leavitt VM, Tosto G, Riley CS. Cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2018;265:562–6.
77. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7:1139–51.
78. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90:278–88.
79. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, Butzkueven H, Tubridy N, McDonald E, et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler*. 2006;12:620–8.
80. Comber L, Galvin R, Coote S. Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*. 2017;51:25–35.
81. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. In: Goodin DS, editor. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. p. 343–69.
82. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:621–5.
83. Koch-Henriksen N, Laursen B, Stenager E, Magyari M. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past

- six decades: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:626–31.
84. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81:184–92.
  85. Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Laursen B, Magyari M. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*. 2017;89:1–8.
  86. Gold R. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener H-C, Weimar C, Kommission “Leitlinien” der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, editors. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012.
  87. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121–7.
  88. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292–302.
  89. Rovira Á, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:471–82.
  90. Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 - continuity and change. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:327–37.
  91. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–73.
  92. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:752–9.
  93. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15:292–303.

94. Filippi M, Brück W, Chard D, Fazekas F, Geurts JJG, Enzinger C, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2019;18:198–210.
95. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:597–606.
96. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Lancet.* 1999;353:964–9.
97. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler.* 1999;5:283–6.
98. Geurts JJG, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2012;11:1082–92.
99. Oh J, Sicotte NL. New imaging approaches for precision diagnosis and disease staging of MS? *Mult Scler J.* 2020;
100. Pretorius PM, Quaghebeur G. The Role of MRI in the Diagnosis of MS. *Clin Radiol.* 2003;58:434–48.
101. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014;13:113–26.
102. Sharrack B, Hughes RAC. Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1996;135:1–9.
103. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2017;31:217–36.
104. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:58.
105. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444–52.
106. Chard D, Trip SA. Resolving the clinico-radiological paradox in multiple sclerosis. *F1000Research.* 2017;6.

107. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler.* 1999;5:244–50.
108. Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E. Utilization of the multiple sclerosis functional composite in follow-up: relationship to disease phenotype, disability and treatment strategies. *J Neurol Sci.* 2005;232:65–9.
109. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain.* 1999;122:871–82.
110. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. 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. *J Neurol Sci.* 2004;218:3–7.
111. Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fisher E, Dougherty D, Weinstock-Guttman B, et al. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology.* 2001;56:1324–30.
112. Larson RD, Larson DJ, Baumgartner TB, White LJ. Repeatability of the timed 25-foot walk test for individuals with multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 2013;27(8):719–23.
113. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk. Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology.* 2013;80:1509–17.
114. Novotna K, Sobisek L, Horakova D, Havrdova E, Lizrova Preiningerova J. Quantification of Gait Abnormalities in Healthy-Looking Multiple Sclerosis Patients (with Expanded Disability Status Scale 0-1.5). *Eur Neurol.* 2016;76:99–104.
115. Phan-Ba R, Pace A, Calay P, Grodent P, Douchamps F, Hyde R, et al. Comparison of the Timed 25-Foot and the 100-Meter Walk as Performance Measures in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(7):672–9.
116. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-Foot Walk in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler J.* 2000;6:286–90.
117. Kragt JJ, Van Der Linden F, Nielsen JM, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12:594–8.

118. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, Bever CF, Cook SD. Quantitative functional measures in MS: What is a reliable change? *Neurology*. 2002;58:1294–6.
119. Hoogervorst ELJ, Kalkers NF, Cutter GR, Uitdehaag BMJ, Polman CH. The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler*. 2004;10:55–60.
120. Cohen JA, Krishnan A V., Goodman AD, Potts J, Wang P, Havrdova E, et al. The Clinical Meaning of Walking Speed as Measured by the Timed 25-Foot Walk in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1386–93.
121. Goldman MD, Motl RW, Scagnelli J, Pula JH, Sosnoff JJ, Cadavid D. Clinically meaningful performance benchmarks in MS: Timed 25-Foot Walk and the real world. *Neurology*. 2013;81:1856–63.
122. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25:215–37.
123. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389:1347–56.
124. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8:254–60.
125. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007;370:389–97.
126. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP, Hemmer B, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*. 2016;87:978–87.
127. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1503–11.
128. He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, et al. Teriflunomide for multiple

- sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12).
129. Xu Z, Zhang F, Sun FL, Gu KF, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4).
  130. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387–401.
  131. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402–15.
  132. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416–26.
  133. Leist TP, Comi G, Cree BAC, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): A phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:257–67.
  134. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899–910.
  135. Wiendl H, Bourdette D, Ciccarelli O. Can immune reprogramming with alemtuzumab induce permanent remission in multiple sclerosis? *Neurology.* 2017;89:1–3.
  136. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–34.
  137. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5).
  138. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2017;88:842–52.
  139. Scolding NJ, Pasquini M, Reingold SC, Cohen JA. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain.* 2017;140:2776–96.
  140. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine

- fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2017;390:2481–9.
141. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:974–81.
  142. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management (NICE Guideline 186) [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186>
  143. Stoppe M, Busch M, Krizek L, Then Bergh F. Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC Neurol*. 2017;17:151.
  144. Lorscheider J, Jokubaitis VG, Spelman T, Izquierdo G, Lugaresi A, Havrdova E, et al. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term disability progression in SPMS. *Neurology*. 2017;89:1050–9.
  145. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Frederikson S, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(1).
  146. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263–73.
  147. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–20.
  148. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383:2213–21.
  149. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, Cudkowicz ME, Gleason T, Goodman A, et al. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(9):846–55.
  150. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler J*.

- 2016;22(13):1719–31.
151. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol.* 2010;9:1182–99.
  152. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler J.* 2016;1–11.
  153. Cameron MH, Fitzpatrick M, Overs S, Murchison C, Manning J, Whitham R. Dalfampridine improves walking speed, walking endurance, and community participation in veterans with multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *Mult Scler J.* 2014;20(6):733–8.
  154. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler.* 2008;14:988–91.
  155. Galea MP, Cofré Lizama LE, Butzkueven H, Kilpatrick TJ. Gait and balance deterioration over a 12-month period in multiple sclerosis patients with EDSS scores  $\leq 3.0$ . *NeuroRehabilitation.* 2017;40:277–84.
  156. Ellenberger D, Flachenecker P, Haas J, Hellwig K, Paul F, Stahmann A, et al. Is benign MS really benign? What a meaningful classification beyond the EDSS must take into consideration. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102485.
  157. Klineova S, Farber R, Saiote C, Farrell C, Delman BN, Tanenbaum LN, et al. Relationship between timed 25-foot walk and diffusion tensor imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2016;1–11.
  158. Roy S, Frndak S, Drake AS, Irwin L, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, et al. Differential effects of aging on motor and cognitive functioning in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;1–9.
  159. Kalkers NF, De Groot V, Lazeron RHC, Killestein J, Adèr HJ, Barkhof F, et al. MS Functional Composite: Relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology.* 2000;54:1233–9.
  160. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010;133:1900–13.
  161. Preiningerova JL, Novotna K, Ruzs J, Sucha L, Ruzicka E, Havrdova E. Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0

- to 6.5). *J Neuroeng Rehabil.* 2015;12:14.
162. Schwid SR, Goodman AD, Apatoff BR, Coyle PK, Jacobs LD, Krupp LB, et al. Are quantitative functional measures more sensitive to worsening MS than traditional measures? *Neurology.* 2000;55:1901–3.
  163. Yildiz M. The impact of slower walking speed on activities of daily living in patients with multiple sclerosis. *Int J Clin Pract.* 2012;66(11):1088–94.
  164. Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2002;105:164–8.
  165. Sormani MP, Tintorè M, Rovaris M, Rovira A, Vidal X, Bruzzi P, et al. Will Rogers Phenomenon in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;64:428–33.
  166. Van Der Vuurst De Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients with a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol.* 2018;75(11):1392–8.