



DIAGNOSE, PROGNOSE UND FRÜHTHERAPIE DER MULTIPLLEN SKLEROSE 2009

von

C. Heesen, S. Köpke, K. Fischer

VORWORT

Liebe Leserin, lieber Leser,

Diese Broschüre wurde für Menschen entworfen, die mit der Erkrankung Multiple Sklerose konfrontiert werden. Die Schwerpunkte dieser Broschüre liegen auf der Diagnosestellung, dem Verlauf (der Prognose) und der Therapie der frühen MS. MS ist eine Erkrankung mit vielen Ungewissheiten. Weder in der Diagnosestellung, noch in der Therapieentscheidung gibt es unangreifbare Richtlinien, die nicht durch Betroffene kritisch hinterfragt werden können. Auch Aussagen zur Prognose sind schwierig. Daher besteht bei vielen Betroffenen ein großer Bedarf an umfassender neutraler Information. Die Broschüre soll durch das Vermitteln wissenschaftlich gesicherter Erkenntnisse helfen, die Position der Betroffenen zu stärken und kann eine Hilfe bei Entscheidungen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei MS sein. Aus der Erkenntnis, dass umfassende Aufklärung am besten vor Angst und Verwirrung der Patienten schützt, ist diese Broschüre entstanden, die deshalb auch keine Informationen aus Rücksichtnahme vorenthält.

Bei Entscheidungen zur Diagnose und Therapie der MS spielen neben den Belegen aus Studien auch eigene Wertvorstellungen und Erfahrungen eine große Rolle. Erfahrungen der behandelnden Ärzte und anderer Betroffener kommen hinzu. Diese werden hier nicht dargestellt. Hierzu können Sie die Verbände der Selbsthilfe kontaktieren oder die zahlreichen Internetadressen heranziehen (siehe „weitere Informationen“ im Anhang, siehe Seite 52). Für weitere Informationen über die Schubtherapie und die Immuntherapien ist es sinnvoll diese Broschüre in Kombination mit den hierzu bereits am inims entwickelten Broschüren zu lesen.

Hamburg, Juni 2009

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	3
Einleitung	6
1. Grundlegendes Studienwissen	7
Was ist „Evidenz-Basierte Medizin (EBM)“?	7
Diagnoseverfahren / Diagnostische Tests	8
Verlaufsuntersuchungen / Prognosestudien	10
❓ Häufige Fragen zum Studienwissen	11
2. Was ist MS?	12
Beschwerden bei MS	14
Welche Verlaufsformen gibt es?	16
❓ Häufige Fragen zur MS im Allgemeinen	18
3. Diagnose der MS	19
Diagnostische Methoden	19
Diagnosestellung früher	23
Diagnosestellung heute	23
Welche Erkrankungen können eine MS imitieren?	27
❓ Häufige Fragen zur MS-Diagnostik	27
4. Prognose: Verlauf der MS	29
Allgemeine Informationen	29
Gutartiger (benigner) Verlauf	30
MS-Sterblichkeit (Mortalität)	30
Prognosefaktoren	31
❓ Häufige Fragen zur MS-Prognose	33
5. Therapie	35
Therapie des akuten Schubs	35
● Interferone zur Frühtherapie	36
❓ Häufige Fragen zur Interferontherapie	41
● Copaxone zur Frühtherapie	42
6. Was kann man sonst tun?	43
7. Glossar	45
8. Schlagwortverzeichnis	50
9. Weitere Informationen	52
10. Literaturverzeichnis	54
11. Qualifikation und Interessenskonflikt der Autoren	57

In diesem Kapitel finden Sie eine Anleitung, wie diese Broschüre gelesen werden kann. Sie kann

1. als Nachschlagewerk für konkrete Fragen zur MS, zum Verlauf der MS, zur Diagnoseverfahren und zur Frühtherapie dienen und
2. als Entscheidungshilfe zu Untersuchungen und Immuntherapie bei früher MS benutzt werden.

EINLEITUNG





Diese Broschüre präsentiert den wissenschaftlichen Kenntnisstand über den Verlauf, die Diagnose und die Therapie der frühen MS. Sie soll informieren und bei der Beantwortung der Frage helfen: Diagnostik ja oder nein, Medikation ja oder nein und wenn ja, welches Verfahren bzw. welches Medikament. Sie richtet sich an MS-Betroffene mit früher schubförmiger MS und an Menschen mit MS-Verdacht. Die Broschüre ist inhaltlich nach den Themen grundlegendes Studienwissen, MS allgemein, Diagnose, Verlauf und Frühtherapie geordnet. Die MS-bezogenen Themen finden sich in den Reitern am Rand wieder.

Die Broschüre ist in 9 Kapitel unterteilt. Jeweils am Anfang eines Kapitels, teilweise auch im Text grün umrandet, findet sich eine Zusammenfassung des Inhalts. Darüber hinaus finden sich bisweilen klein gedruckte Abschnitte, die zusätzliche Informationen enthalten. Diese sind mit einer Lupe gekennzeichnet und für genaue Nachleser gedacht.



Auf den letzten Seiten der Broschüre finden ein ausführliches Glossar, das alle wichtigen Begriffe erklärt und ein Literaturverzeichnis mit allen Quellen, die im Text als hochgestellte Zahlen angegeben sind (z.B.¹).

Wie werden die Ergebnisse zu den Therapiemöglichkeiten dargestellt?

Alle Therapien sind mit einem Zeichen für die wissenschaftliche Wertigkeit der Darstellung versehen. Sie leitet sich zum einen daraus ab, wie sicher Studien eine Wirksamkeit oder Nicht-Wirksamkeit zeigen konnten (der so genannten Evidenzgrad). Darüber hinaus wird aber die Bedeutung dieser Wirksamkeit erfasst. Denn es ist gut möglich, dass ein hoher Evidenzgrad für eine Therapie mit sehr geringer Bedeutung für den Patienten vorliegt.

-  eindeutige, relevante Wirksamkeit auf Basis mehrerer kontrollierter Studien (bei MS kein Beispiel vorhanden)
-  Wirksamkeit auf Basis kontrollierter Studien, aber mit unsicherer Relevanz (z.B. Interferon-Frühtherapie)
-  kontrollierte Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen oder vielen Nebenwirkungen (z.B. Linolensäure bei schubförmiger MS)
-  wenige Daten, schlecht durchgeführte Studien oder Studien ohne Wirksamkeitsnachweis (z.B. Enzymtherapie bei schubförmiger MS)

Wichtige Abschnitte werden wie folgt gekennzeichnet:

-  Beschreibung der Wirkungen
-  Beschreibung der Nebenwirkungen
-  Methodische Schwächen der Studien
-  Häufige gestellte Fragen

Allgemein gilt, dass alle Ergebnisse von Studien nur Schätzwerte liefern. Ob diese Effekte in Wirklichkeit so eintreten, kann nicht sicher gesagt werden. Auch bei einem so genannten signifikanten Ergebnis kann der Therapieeffekt in Wahrheit sowohl größer als auch kleiner sein. Insbesondere bei kleinen Studien ist die Gefahr groß, dass die Ergebnisse nur zufällig sind. Auch die Qualität von diagnostischen Tests muß in Studien geprüft werden.

1. GRUNDLEGENDES STUDIENWISSEN

Was ist „Evidenz-Basierte Medizin (EBM)“?

Die Methode der Evidenz-Basierten Medizin ermöglicht eine objektive und nachvollziehbare Bewertung medizinischer Studien. Bei dem Begriff Evidenz handelt es sich um das eingedeutschte englische Wort „evidence“, das Beweis bedeutet. Zur Überprüfung von Therapien und zur Beurteilung von Therapieempfehlungen benötigt man Studien, welche diese Evidenz, also Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit, erbringen. Die beste Evidenz für die Wirksamkeit und für Nebenwirkungen verschiedener Behandlungsarten liefern randomisiert-kontrollierte Studien.

Was ist eine „randomisiert-kontrollierte Studie“ (RCT)?

Diese Studien sind unerlässlich, um Aussagen über die Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen verschiedener Behandlungsarten machen zu können.

Kontrolliert bedeutet hier, dass zusätzlich zu der Gruppe, die das Studienmedikament erhält, eine vergleichbare „Kontrollgruppe“ ein anderes Medikament – oft ein Scheinmedikament, also „Plazebo“ – bekommt. Randomisiert bedeutet, dass die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip einer behandelten Gruppe (Therapiegruppe) oder einer nicht behandelten Gruppe (Kontrollgruppe oder Plazebo-Gruppe) zugeordnet werden. Dadurch werden zwei vergleichbare Gruppen gebildet, die sich nur durch die Behandlung (z.B. Medikament) unterscheiden. Wichtig ist, dass diese Studien möglichst verblindet durchgeführt werden. Doppelblind bedeutet, dass sowohl Ärzte als auch Patienten nicht wissen, wer das zu prüfende Medikament erhält und wer das Plazebo.

Was ist eine Übersichtsarbeit („Metaanalyse“)?

Eine Metaanalyse fasst die Ergebnisse mehrerer Studien mit mathematisch-statistischen Methoden zusammen. Hierbei sollte es sich idealer Weise um vergleichbare Studien handeln.

Was sind Einschlusskriterien?

Einschlusskriterien bezeichnen die Kennzeichen, die ein Patient besitzen muss, um an einer bestimmten Studie teilnehmen zu können, z.B. einen bestimmten Beeinträchtigungsgrad. Aussagen zur Wirksamkeit eines Medikaments können nur für die jeweils in die Studie einbezogenen Patienten gemacht werden. Insofern ist es von großer Bedeutung, in der Planung einer Studie die Eigenschaften der Teilnehmer festzulegen, die eingeschlossen werden sollen. Dabei ist die Frage leitend: Für welche Gruppe von Patienten soll die Gruppe der Studienteilnehmer repräsentativ sein? Nur für solche Patienten ist dann ein Studienergebnis auch gültig.

Was ist ein „Endpunkt“?


Der Endpunkt bezeichnet das Studienziel bzw. das Zielkriterium, mit dem der Erfolg der Therapie bewertet werden soll, z.B. das Verhindern von Schüben. Oft haben Studien mehrere Endpunkte. Man spricht dann beim Hauptendpunkt vom „primären Endpunkt“, bei allen weiteren von „sekundären Endpunkten“. Für einen Wirksamkeitsnachweis wird immer ein Ergebnis bezogen auf den primären Endpunkt erwartet. Oft werden bei Studien ohne überzeugendes Ergebnis im primären Endpunkt die Ergebnisse der sekundären Endpunkte betont, bei denen ein Vorteil für das Medikament gezeigt wurde. Dies darf nur mit Vorbehalt positiv bewertet werden, da mit zunehmender Anzahl an Berechnungen das Risiko steigt, zufällig ein solches Ergebnis zu finden.

Was bedeutet „statistisch signifikant“?

Die statistische Auswertung der Studienergebnisse hat ergeben, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf Zufall beruhen.

Was bedeutet „klinische Relevanz“?

Ein „statistisch signifikantes“ Studienergebnis heißt nicht, dass es auch bedeutsam oder „klinisch relevant“ für den Patienten sein muss. Zum Beispiel kann der Nutzen einer Therapie sehr klein sein oder nur auf einen nicht bedeutsamen Endpunkt bezogen sein

 Aus praktischen Gründen wurde vereinbart, dass eine Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5% als akzeptabel angenommen wird ($p=0,05$). Dies entspricht der so genannten statistischen Signifikanz oder dem so genannten P-Wert. Das Risiko, dass ein bestimmtes Ergebnis doch nur zufällig ist, liegt demnach bei 5%. Studien mit vielen Teilnehmern finden tatsächlich bestehende Unterschiede zwischen zwei Gruppen leichter heraus. Je größer die Studie desto geringer ist die Gefahr, einen vorhandenen Unterschied zu übersehen. Diese Wahrscheinlichkeit wird als „Power“ bezeichnet. Je kleiner eine Studie, desto größer ist das Risiko, einen tatsächlich vorhandenen Effekt zu übersehen.

Was beschreibt der Vertrauensbereich (das Konfidenzintervall)?

Hiermit wird die Genauigkeit des Ergebnisses angegeben. Je größer der Vertrauensbereich, desto ungenauer das Ergebnis. Bei Studien mit vielen Teilnehmern ist der Vertrauensbereich kleiner und das Ergebnis somit genauer.

Analyse von Teilgruppen („Subgruppenanalysen“)

Nach Studienabschluss finden oft so genannte „Subgruppenanalysen“ statt. Das heißt, es werden Patientengruppen herausgefiltert, bei denen sich ein (deutlicherer) Effekt einer bestimmten Therapie zeigen lässt. Das ist problematisch, da das Risiko steigt, nur zufällig signifikante Ergebnisse zu finden.

Was ist eine „Intention-to-treat-Analyse“?

Ein Studienergebnis kann durch die Auswahl der untersuchten Patienten erheblich verfälscht werden, vor allem durch das Fehlen der Ergebnisse jener Patienten, die vorzeitig eine Studie abgebrochen haben. Zur Auswertung wird heutzutage deshalb eine so genannte „Intention-to-treat“ (ITT) Analyse gefordert. Studienteilnehmer, die eine Behandlung abbrechen, werden später mit in die Bewertung einbezogen, als ob sie die Therapie bis zum Schluss durchgehalten hätten. Mit diesem Vorgehen will man sicherstellen, dass Therapieeffekte nicht überschätzt werden.

Diagnoseverfahren / Diagnostische Tests

Diagnostische Tests helfen eine Diagnose zu stellen. Diagnostische Tests können sehr unterschiedliche Dinge sein: z.B. Informationen aus einem Gespräch mit dem Arzt, Untersuchungsergebnisse aus dem Blut oder dem Nervenwasser, Kernspindbilder oder Nervenmessungen. Je besser eine Erkrankung verstanden ist, desto eindeutiger sind die Testergebnisse. So lässt sich zum Beispiel ein Beinbruch meist sehr schnell schon durch die körperliche Untersuchung, spätestens durch ein Röntgenbild feststellen.

Was ist ein Goldstandard?

Um einen neuen Test zu überprüfen, braucht man einen so genannten Vergleichsstandard (auch „Goldstandard“ genannt). Das ist ein etablierter Test, der möglichst sicher eine Diagnose anzeigt. Jeder neue Test muss im Vergleich mit dem derzeit etablierten Goldstandard Vorteile aufzeigen (höhere Genauigkeit, einfachere praktische Durchführung, geringere Kosten). Oft handelt es sich bei dem Goldstandard um einen besonders aufwändigen bzw. teuren Test wie z.B. die Entnahme von Körpergewebe bei Verdacht auf einen Tumor.

Wann ist ein neuer Test besser als ein alter?

Es gibt viele Gründe, warum ein neuer Test einen alten Test ersetzen sollte. Meist handelt es sich um genauere Tests, weniger aufwändige bzw. günstigere Tests oder Tests, die schneller ein Ergebnis zeigen als bisher. Da eine Diagnose in der Regel eine Behandlung nach sich zieht, kann umso erfolgreicher behandelt werden, je genauer der diagnostische Test ist. Daher sollte ein guter Test in letzter Konsequenz zu mehr Gesundheit führen. Dies kann nur mit einer randomisiert-kontrollierten Studie nachgewiesen werden.


Eine Gruppe von Patienten wird mit einem herkömmlichen Test untersucht, eine andere Gruppe zusätzlich oder alternativ mit dem neuen Test. Ein Test, der nur früher zeigt, dass man eine bestimmte Krankheit hat, ohne dass dadurch eine bessere Therapiemöglichkeit entsteht, ist fragwürdig. In der Medizin gibt es viele Beispiele, bei denen eine frühere Diagnose mit neuen Tests zwar möglich, ihre Anwendung jedoch umstritten ist. Zum Einen entstehen bei manchen Erkrankungen nach frühzeitiger Diagnose keine Konsequenzen für die Therapie z.B. weil es keine gibt. Zum Anderen kann das frühe Wissen um eine Erkrankung auch eine Belastung sein.

Was sind Sensitivität und Spezifität?

Sensitivität und Spezifität sind wichtige Kenngrößen, die die Qualität eines diagnostischen Tests beschreiben.

Die Sensitivität ist dabei ein Wahrscheinlichkeitswert, der anzeigt, wie sicher der Test eine vorliegende Erkrankung erkennt. Der Wert beurteilt einen Test aus der Perspektive von sicher Erkrankten: „Wenn die Krankheit vorliegt, wie sicher wird sie durch den Test erkannt?“ Bei einer Sensitivität von 100% werden alle Kranken auch als erkrankt (positiv) getestet, bei 75% werden 75 von 100 Erkrankten erkannt. Allerdings werden dann 25% oder einer von 4 Erkrankten fälschlicherweise nicht erkannt, sie haben ein „falsch negatives“ Testergebnis, weil der Test sie fälschlicherweise als gesund eingeschätzt hat.

Die Spezifität beschreibt, wie genau ein Test nicht erkrankte Menschen richtig als nicht erkrankt erkennt. Eine Spezifität von 100% zeigt an, dass alle Menschen, die von der Krankheit nicht betroffen sind, auch als solche (negativ) getestet werden. Bei einer Spezifität von 75%, werden 3 von 4 Gesunden als solche erkannt. Allerdings werden dann 25% oder einer von 4 fälschlicherweise nicht erkannt, sie haben ein „falsch positives“ Testergebnis, weil der Test sie fälschlicherweise als krank eingeschätzt hat.

 in Beispiel zum Verständnis: Wann ist die Milch sauer?
Das Haltbarkeitsdatum von Frischmilch kann als „diagnostischer Test“ für die Eigenschaft „frisch“ oder „sauer“ benutzt werden. Genauso wie die Milch möglicherweise länger haltbar ist, als auf der Packung angegeben, so ist sie möglicherweise schon früher als angegeben nicht mehr genießbar.
Die Sensitivität des Haltbarkeitsdatums ist hoch, wenn sehr viele Tüten mit saurer Milch auch tatsächlich abgelaufen sind. Das kann man erreichen, wenn man das Haltbarkeitsdatum verkürzt.
Die Spezifität des Haltbarkeitsdatums ist hoch, wenn sehr viele Tüten mit frischer Milch noch nicht abgelaufen sind. Das kann man erreichen, wenn man das Haltbarkeitsdatum verlängert.
An dem Beispiel sieht man, dass Sensitivität und Spezifität eng verbunden sind. Verlängert man das Verfallsdatum, werden weniger Tüten mit frischer Milch abgelaufen sein, es gibt also wenig „falsch positive“ Ergebnisse. Die Spezifität ist hoch. Gleichzeitig werden aber mehr Tüten mit saurer Milch nicht abgelaufen sein, es gibt also mehr „falsch negative“ Ergebnisse: die Sensitivität ist niedrig.
Beim Einsatz des Haltbarkeitsdatums kommt es jedoch darauf an möglichst wenig saure Milch zu übersehen, also möglichst wenig „falsch negative“ Ergebnisse und somit eine hohe Sensitivität zu erreichen. Das heißt, es ist wichtiger, die saure Milch herauszufiltern als sicher alle trinkbare Milch zu erfassen. So nimmt man eher in Kauf, dass frische Milch mit abgelaufenem Haltbarkeitsdatum weggeworfen wird, als dass saure Milch als frisch verkauft wird.
Abbildung 1 soll das verdeutlichen.

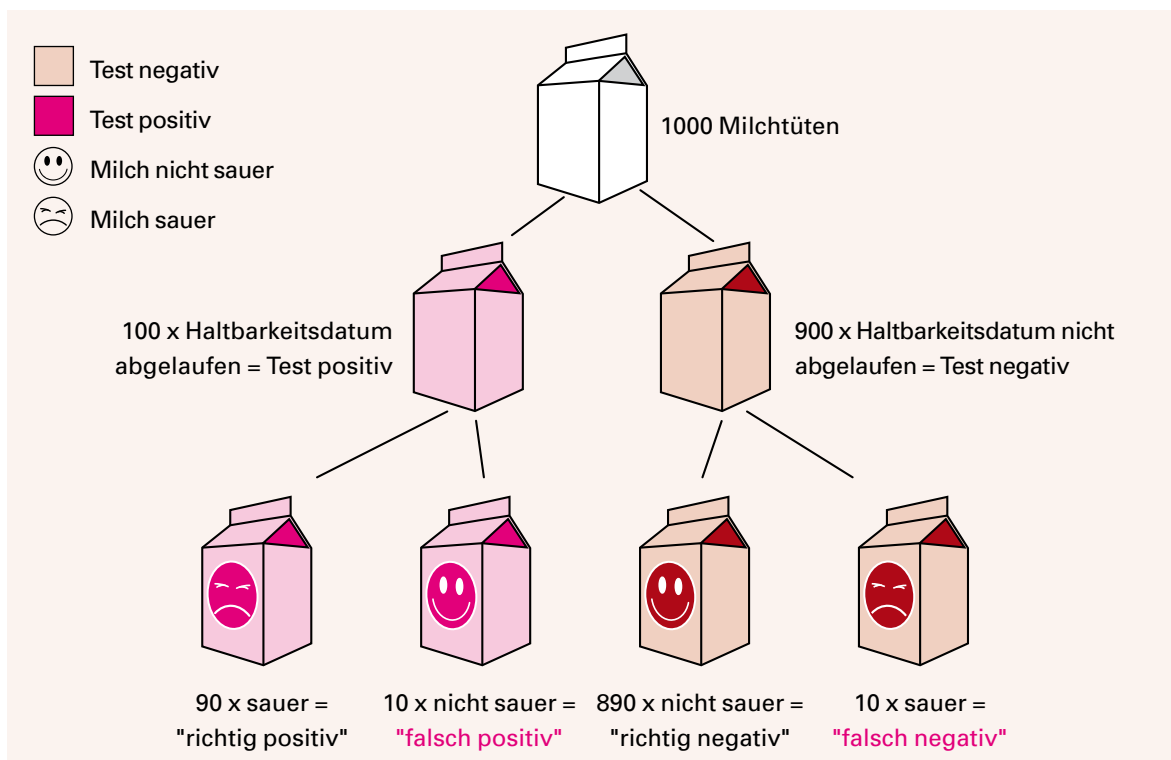


Abb. 1: Das Haltbarkeitsdatum als diagnostischer Test bei Milchtüten

Was beschreiben die Vorhersagewerte?

Die Vorhersagewerte oder prädiktiven Werte beschreiben die Qualität von Tests aus dem Blickwinkel positiver Tests (positiv prädiktive Werte) und negativer Tests (negativ prädiktive Werte). Der positiv prädiktive Wert gibt an, wie aussagekräftig ein positives Ergebnis ist, also wie viele Menschen mit einem positiven Test tatsächlich krank sind. Der negativ prädiktive Wert gibt an, wie aussagekräftig ein negatives Ergebnis ist, also wie viele Menschen mit einem negativen Test tatsächlich nicht erkrankt sind.

Verlaufsuntersuchungen / Prognosestudien

Prognosestudien untersuchen den Verlauf einer Erkrankung ohne Therapie (so genannter natürlicher Verlauf) und auch unter bestimmter Behandlung. Da die MS eine chronische Erkrankung ist und oft erst nach Jahrzehnten zu bleibenden Beeinträchtigungen führt, müssen Betroffene über lange Zeit beobachtet werden, um Aussagen über die Entwicklung der Erkrankung machen zu können.

Was heißt populationsbasiert?

Eine Prognosestudie erfolgt am besten populationsbasiert, das heißt, man versucht alles, um alle Patienten (die „Population“) einer bestimmten Region zu erfassen. Das ist insofern wichtig, als die Einschätzung sonst verzerrt ist, wenn nur besonders schwer betroffene Patienten beobachtet werden. Diese Gefahr besteht z.B. in MS-Schwerpunktzentren, wo viele Patienten mit ungünstigen Verläufen behandelt werden. Auf diese Weise kann die Erkrankung schlimmer erscheinen, als sie in Wirklichkeit ist. Hier spricht man von einer zentrumsbasierten Studie.

Wie lang muss eine Prognosestudie sein?

Eine Prognosestudie bei MS muss, um wirklich sicher Beeinträchtigungen erfassen zu können über einen längeren Zeitraum laufen, also möglichst mindestens über 10 Jahre. Solche Studien sind teuer und aufwändig.

Was sind mögliche Zielparameter / Endpunkte für Prognosestudien?

Wichtig für eine Prognosestudie sind im Allgemeinen gut zu erhebende Zielparameter bzw. Endpunkte, wie z.B. der Tod durch die Erkrankung („Mortalität“). Da der Tod durch MS eine Seltenheit ist, hat man hier in den großen Prognosestudien Meilensteine in der Beeinträchtigung analysiert. Die Beeinträchtigung von MS-Patienten wird mit einer neurologischen Skala gemessen, der „Expanded-Disability-Status-Scale“ (EDSS) nach Kurtzke¹ auf Deutsch „Erweiterte Beeinträchtigungsskala“. Die Einordnung in dieser Skala erfolgt durch eine neurologische Untersuchung. Hier steht die Beeinträchtigung des Gehens sehr im Vordergrund.

Wie sieht die EDSS-Skala (Abb. 2) aus?

Die EDSS geht von 0 = „keine Beschwerden“ in Schritten von 0,5 bis hin zu 10 = „Tod durch MS“. Natürlich kann man die vielen sehr unterschiedlichen Arten von MS-typischen Beeinträchtigungen nicht wirklich mit einer einzigen Skala darstellen. Anders ausgedrückt: Es ist sehr schwierig, einen Betroffenen mit seinen ganz persönlichen Beeinträchtigungen einzuordnen oder mit anderen Betroffenen bezüglich des Schweregrades zu vergleichen. Um es doch zu versuchen, misst die Skala auf unterschiedlichen Abschnitten unterschiedliche Beeinträchtigungen. Von „0“ bis „3,5“ wird der EDSS-Wert im Rahmen einer neurologischen Untersuchung bestimmt. Von „4“ bis „7“ beruht der Wert auf der maximalen Gehstrecke. Bei den Werten über „7“ entscheidet das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit. Damit sind die Abstände zwischen den Zahlenwerten je nach Bereich der Skala sehr unterschiedlich. So ist z.B. der Sprung von 6,0 bis 6,5 viel größer als von 1 auf 1,5.

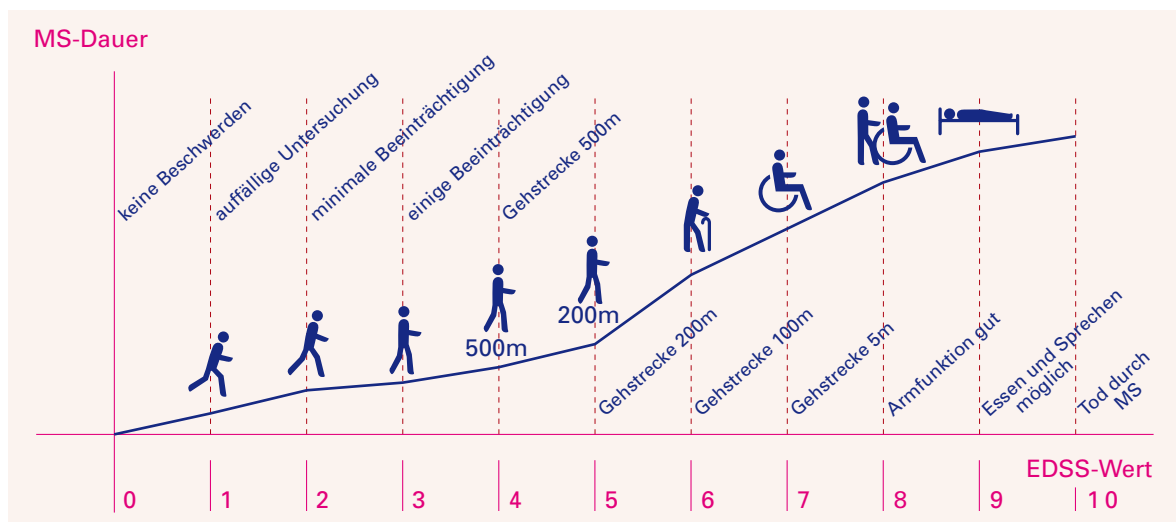


Abb. 2: Die EDSS-Skala

Meilensteine der Beeinträchtigung

Üblicherweise werden bei der Betrachtung des MS-Verlaufs v.a. drei wichtige Beeinträchtigungswerte („Meilensteine“) betrachtet. Im Vordergrund steht bei den Meilensteinen die Beeinträchtigung des Gehvermögens. Dies sind die Gehstrecke bis zu 500m (EDSS 4,0), bis 100m (EDSS 6,0) und bis 5m (EDSS 7,0). Andere Beeinträchtigungen, wie z.B. Sehstörungen oder Hirnleistungsstörungen sind wenig über lange Zeit untersucht worden.

Unsicherheit der Krankheitsdauer – Beginn der MS

Das Alter zu Beginn der MS wird oft als prognostischer Faktor untersucht. Oft ist jedoch der Erkrankungsbeginn nicht genau feststellbar. Denn häufig gehen der Diagnosestellung kleinere Ereignisse voraus, die Schübe gewesen sein können. Diese sind möglicherweise Jahre vor der Diagnosestellung aufgetreten, und nicht selten liegen keine medizinischen Aufzeichnungen darüber vor.

? Häufige Fragen zum Studienwissen

Wozu sollte man all diese Dinge wissen?

Als naturwissenschaftlich begründete Kunst ist die Medizin in der Behandlung von Krankheiten auf gesicherte, möglichst objektive Daten angewiesen, die auf standardisierten und nachvollziehbaren Wegen gewonnen wurden.

Jedes Medikament und auch jedes Diagnoseinstrument muss durch festgelegte Anforderungen überprüfbar sein. Im medizinischen Alltag darf eine Neuerung in der Regel nur dann angewandt werden, wenn die Wirksamkeit belegt und schwerwiegende Nebenwirkungen ausgeschlossen werden konnten.

Zur Überprüfung von Therapien und zur Beurteilung von Therapieempfehlungen benötigt man Studien, welche die Evidenz, also Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit, erbringen. Die beste Evidenz für die Wirksamkeit und für Nebenwirkungen verschiedener Behandlungsarten liefern randomisiert-kontrollierte Studien.

Es wird intensiv an neuen Medikamenten zur Behandlung der MS geforscht. Jedes Jahr werden dazu viele Studien veröffentlicht. Patienten sind oft damit überfordert, Informationen über neue

Behandlungsmöglichkeiten von Angehörigen, von Pharmafirmen oder aus der Presse adäquat zu beurteilen.

Wir versuchen in diesem ersten Abschnitt der Broschüre einen kleinen Überblick über wichtige Punkte im Beurteilen von Studien zu geben. So muss bei Studien über die Wirksamkeit von MS-Medikamenten nach folgenden Aspekten gefragt werden:

Wie viele Patienten wurden untersucht?

Wie lange wurden diese beobachtet?

Wie wurden die Prozentsätze zu Wirkungen und Nebenwirkungen berechnet?

Was hat es mit dem Plazeboeffekt auf sich?

Das Wort „Plazebo“ (lat: ich werde gefallen) wird synonym für Scheinmedikament verwendet und es steht für eine Substanz, die an sich keine Wirksamkeit auf die zu behandelnde Erkrankung besitzt.

Plazeboeffekt bedeutet, dass Menschen eine Wirkung verspüren, obwohl sie nur ein Scheinmedikament einnehmen. Die Überzeugung, eine wirksame Substanz einzunehmen, hat schon einen Therapieeffekt. Dieses Phänomen hat eine gute und eine schlechte Seite. Die gute Seite ist, dass Plazeboeffekte zeigen, wie groß das Selbstheilungspotenzial bei Menschen ist, ein wünschenswerter Effekt. Deshalb sind Plazeboeffekte durchaus wünschenswert. Gerade bei MS-Studien gibt es Hinweise, dass alleine die Gabe von Plazebo in einer Studie in der Plazebogruppe schon die Schubrate senkt.²

Andererseits dürfen diese Wirkungen nicht einer Substanz zugeschrieben werden. Ein nebenwirkungsreiches, teures MS-Medikament nur zu nehmen, um den Plazeboeffekt einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme inklusive Arztbesuch und Verschreibung zu haben, ist nicht gerechtfertigt.

Der Plazeboeffekt ist so groß, dass er jeden Studienaufbau grundlegend beeinflusst. In Studien zur Wirksamkeit von Medikamenten muss sich prinzipiell jeder beobachtete Therapieeffekt an einer möglichst identischen Plazebogruppe oder Kontrollgruppe messen lassen.

Man geht davon aus, auf diese Weise den in beiden Gruppen vorhandenen Plazeboeffekt bestmöglich herauszufiltern, da die Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erst nach Abschluss der Studie erfahren (Verblindung, siehe Glossar).

MS ist eine relativ häufige, chronische Erkrankung, die durch entzündliche Veränderungen und Abbauprozesse im zentralen Nervensystem charakterisiert wird. Betroffen sind Nervenzellen und deren Isolierschicht, die Myelinscheiden. Man geht davon aus, dass eine so genannte Autoimmunreaktion, bei der sich die eignen Abwehrkräfte gegen Bestandteile des Nervensystems richten, eine Schlüsselbedeutung in der Entstehung hat. Typische erste Beschwerden sind Sehnerventzündungen, Rückenmarksentzündungen sowie Störungen des Hirnstamms z.B. mit Schwindel oder Doppelbildern. Im Wesentlichen können schubförmige und chronisch-progrediente Verläufe unterschieden werden.

2. WAS IST MS?

MS ist charakterisiert durch Entzündungsherde und Vernarbungen (lateinisch: *Sklerosierungen*) an verschiedenen (lateinisch: *multiplen*) Stellen im Nervensystem. Mediziner nennen die Erkrankung auch *Enzephalomyelitis disseminata*. Dabei meint „*Enkephalon*“ das Gehirn, die Endung „*-itis*“ Entzündung und „*disseminata*“ verteilt oder an verschiedenen Stellen (disseminiert). Entzündungsherde können abhängig von ihrer Lage im Gehirn auftreten, ohne Beschwerden zu machen. Es gibt Regionen im Gehirn, wo auch sehr kleine Entzündungsherde starke Beeinträchtigungen auslösen können, z.B. im Rückenmark, im Übergang vom Gehirn zum Rückenmark oder dem Hirnstamm. Entzündungsherde kommen und gehen. Sie betreffen zum einen die Isolierschicht der Nervenfasern, das Myelin. Parallel dazu findet aber bereits zu Beginn der Erkrankung eine Verletzung von Nervenzellen statt (Destruktion). Diese Komponente der Erkrankung wird in späteren Stadien wichtiger und führt zu bleibenden Beeinträchtigungen.

Wie häufig ist MS?

MS ist die häufigste zu bleibenden Beeinträchtigungen führende entzündliche Nervenkrankung. In Deutschland sind ca. 120.000 Menschen erkrankt, weltweit mindestens 1,3 Millionen Menschen. Das heißt in Deutschland finden sich 150 MS-Betroffene auf je 100.000 Menschen.³ Jährlich sind das 3000-5000 neue MS Erkrankte insgesamt oder 4-6 auf je 100.000 Menschen. MS ist in den gemäßigten Breiten häufiger als in Regionen um den Äquator.

(Für mehr Informationen bezüglich der Häufigkeit und Verteilung von MS siehe: www.atlasofms.org)

Was ist im Nervensystem betroffen?

MS ist eine Erkrankung des so genannten Zentralnervensystems. Das heißt Nervenzellen, deren Verbindungen (so genannte Axone) und deren Isolierschichten (das so genannte Myelin) sind betroffen. Das Myelin wird durch spezielle Zellen, die Oligodendrozyten, gebildet (siehe Abb. 3). Die Schädigung betrifft nur Nerven im Gehirn und im Rückenmark. Die Nerven im übrigen Körper z.B. an Armen und Beinen sind nicht betroffen, sehr wohl aber deren übergeordnete Nerven im Gehirn.

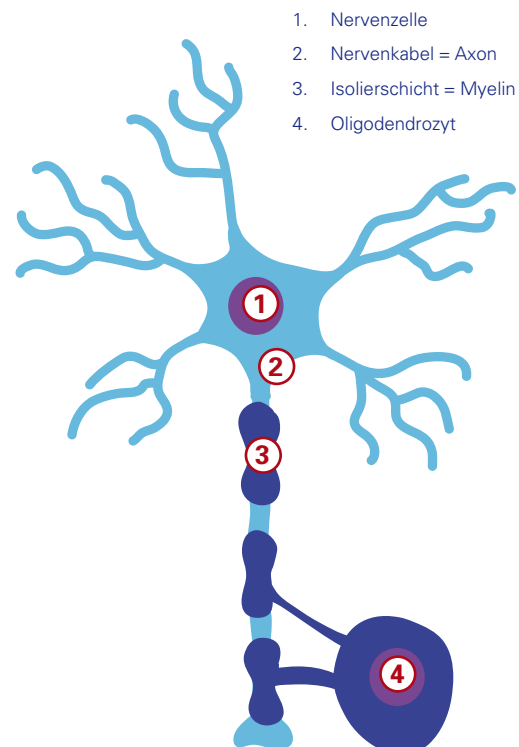


Abb. 3: Die Nervenzelle

Welche Mechanismen wirken bei MS?

Bei MS wirken entzündliche Faktoren und Abbauprozesse („degenerative Prozesse“) in unterschiedlichem Ausmaß. Nach wie vor ist die Frage nicht geklärt, ob immer ein entzündlicher Auslöser entscheidend für die Entwicklung einer MS ist. Dazu kommen Folgereaktionen des Hirnstützgewebes, der so genannten Astrozyten, welche die Vernarbungen, die „Sklerose“, hervorrufen (siehe Abb. 4).

Wichtig im Prozess der Erkrankung sind zum einen Angriffe von Entzündungszellen. Hier wird den so genannten T-Lymphozyten (Glossar) eine Schlüsselrolle zugesprochen.

Aber auch Antikörper-produzierende Zellen, die so genannten B-Lymphozyten (Glossar) scheinen eine Rolle zu spielen. Als Folge dieser Attacken kommt es zum einen zum Nervenzelluntergang, zum anderen zu Umbauvorgängen in nicht komplett zerstörten Nervenzellen und deren Isolierschicht. Die Fresszellen, so genannte Makrophagen, sind für den Abbau geschädigter Nervenzellhüllen zuständig. Hier kann ein altes Stromkabel oder die Fahrradbeleuchtung als Vergleich benutzt werden: Oft ist die Isolierung nicht mehr 100% intakt, dann flackert das Licht, evtl. abhängig von Luftfeuchtigkeit und Wärme. Auch Umwicklungen mit Isolierband (unvollständige Reparatur) können das Problem nicht vollständig beheben.

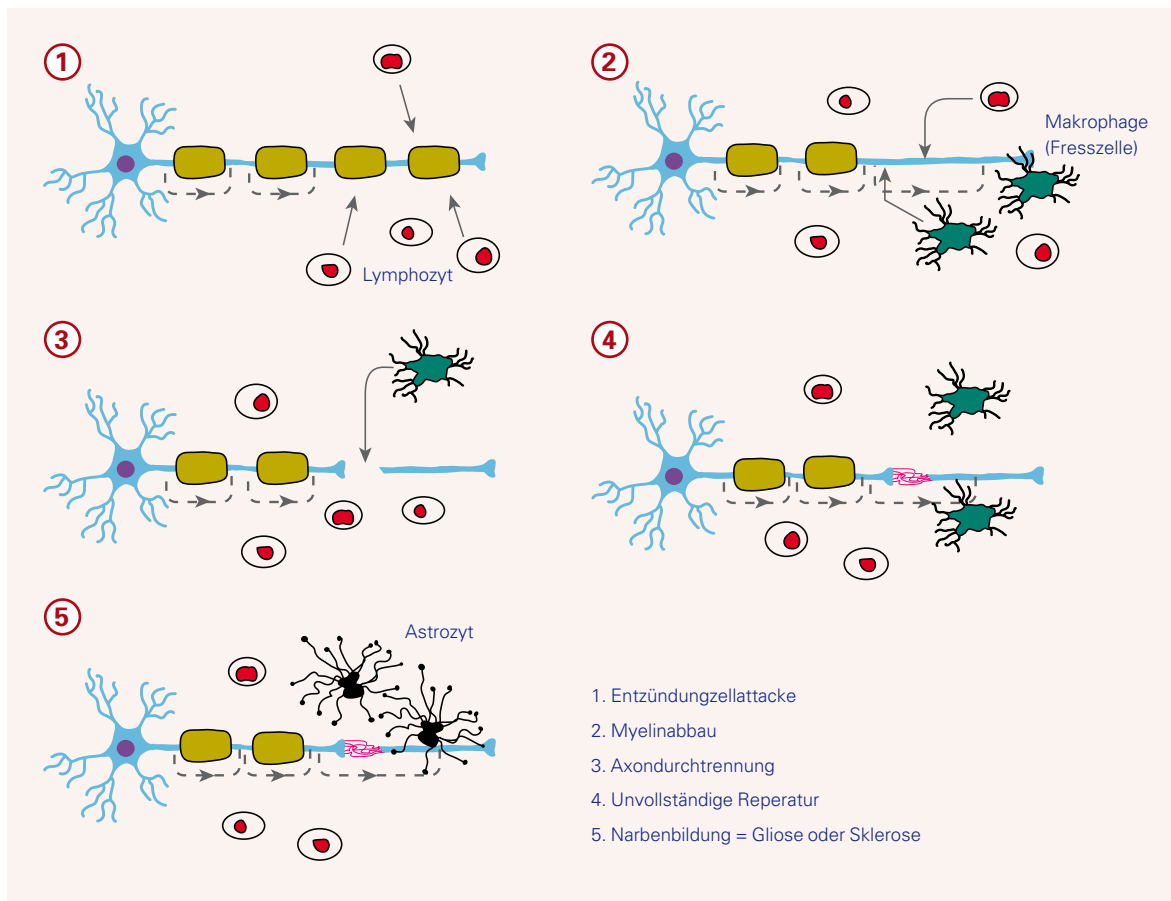


Abb. 4: Mechanismen der MS

Gibt es MS-Subtypen?

Wissenschaftler diskutieren hierzu verschiedene Konzepte. Ein Konzept geht davon aus, dass 4 Untertypen der MS unterschieden werden können: 1. ein T-Lymphozyten-vermittelter Typ, 2. ein Antikörper-vermittelter Subtyp, 3. ein Subtyp bei dem zuerst die Myelinschicht geschädigt ist und erst in der Folge Entzündungen auftreten und ein 4. Subtyp bei dem die Myelin-produzierenden Zellen untergehen und kaum Entzündung auftritt⁴.

Diese Klassifikation ist aber wissenschaftlich umstritten. Da die Annahmen auf einer relativ kleinen Gruppe von ca. 300 Patienten beruhen, bei denen Hirnproben entnommen wurden bzw. die gestorben sind, steht vor allem die Frage im Raum, ob diese Befunde repräsentativ für die Gesamtgruppe der MS-Betroffenen sein können.

Was verursacht MS?

Die Ursachen der MS sind unklar. Heutzutage geht man von verschiedenen Faktoren aus. Zum einen spielt eine erbliche Komponente eine Rolle. Allerdings bekommen auch bei eineiigen Zwillingen nur 40% der Zwillingsgeschwister eine MS⁵. Eine Bedeutung spielen bestimmte Gene, die die Immunantwort regulieren. Zum anderen spielen höchstwahrscheinlich Umweltfaktoren eine Rolle. Möglicherweise ist dies ein bisher unerkanntes Virus oder eine unvollständige Auseinandersetzung mit einer Infektion in der Kindheit. Fast alle 5 Jahre wird ein neues Bakterium oder Virus als MS-Auslöser propagiert, so z.B. Masernviren, Chlamydien, Epstein-Barr Virus. Das häufigere Auftreten von MS in industrialisierten Regionen könnte für einen Einfluss hygienischer Bedingungen sprechen: Möglicherweise ist „mehr Dreck“ besser für das Immunsystem und seine Regulation. Vielleicht spielen Sonneneinstrahlung oder die Ernährung eine Rolle.

Beschwerden bei MS

Welche Beschwerden macht MS?

„Krankheit der 1000 Gesichter“ - so wird die MS gerne genannt. Damit ist es bei gesicherter Diagnose oft sehr schwer zu entscheiden, ob eine neue Beschwerde mit der MS zusammenhängt oder nicht. Grundsätzlich können sehr verschiedene Beschwerden auftreten. Dies sind vor allem: Schleiersehen, Doppelsehen (Doppelbilder), Missempfindungen, Lähmungen, Ermüdbarkeit, Konzentrationsstörungen, Blasenstörungen, Koordinationsstörungen und Schwindel (siehe Abb. 5).

Was sind typische Erstmanifestationen bzw. klinisch isolierte Syndrome?

Es gibt typische Beschwerden zu Beginn, ganz wesentlich lassen sich 3 Formen unterscheiden:

Sehnerventzündungen (oder Optikusneuritis bzw. Retrobulbärneuritis). Typisch sind hier Augenbewegungsschmerz, Farbsehstörung, Schleiersehen, evtl. auch blinde Flecken. Dabei

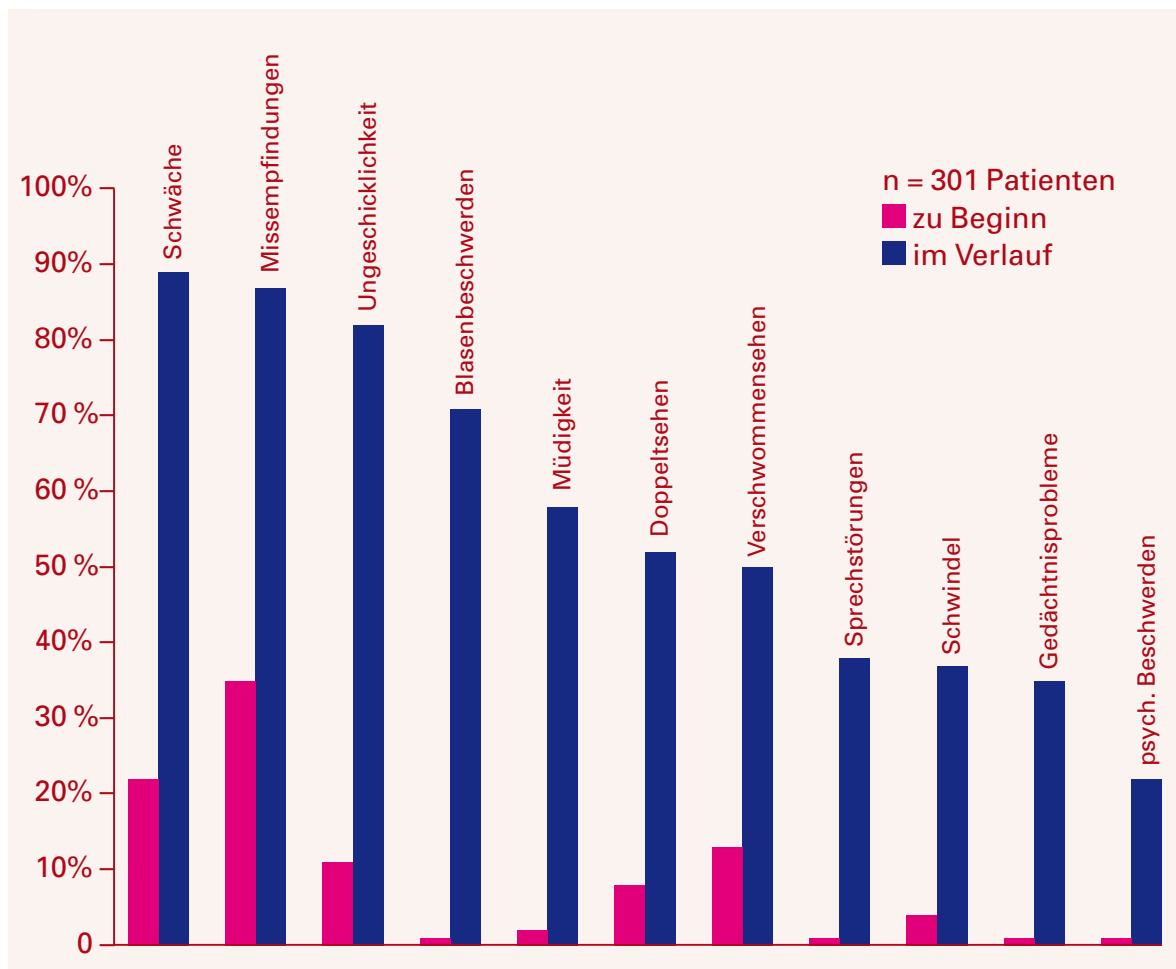


Abb. 5: Häufige Symptome bei MS^{6,7}

lassen sich am Auge oft keine Auffälligkeiten nachweisen, allenfalls beim Eintritt des Sehnerven in den Augapfel („Der Patient sieht nichts und der Arzt auch nicht.“). Sichern lässt sich eine Störung des Sehnerven z.B. durch eine Messung der Leitungszeit mittels „Visuell Evozierter Potentiale, VEP“. (siehe Seite ???22)

Rückenmarksentzündung (oder Myelitis). Typisch sind hier Missempfindungen, Ermüdbarkeit beim Gehen, Taubheitsgefühl ab dem Brustkorb oder Bauch abwärts, sowie Probleme beim Wasserlassen, selten auch beim Stuhlgang. Oft besteht Harndrang und das Gefühl „sich beeilen zu müssen“.

Manchmal findet sich lediglich das sogenannte „Lhermite Zeichen“: Patienten berichten hierbei, dass es bei Kopfdrehungen oder Vorneigen zu elektrisierenden Missempfindungen in Armen und Beinen, evtl. auch entlang der Wirbelsäule kommt. Diese Beschwerden sind im jungen Lebensalter nahezu beweisend für eine Rückenmarksentzündung im Halsbereich.

Hirnstammsyndrom. Der Hirnstamm liegt zwischen Gehirn und Rückenmark. Entzündungsherde an dieser Stelle können u.a. Schwindel, Doppelbilder, Taubheit im Gesicht und Sprechstörungen machen.

Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)

Treten diese Beschwerden im Alter von 15-50 erstmalig auf, so werden sie als klinisch isoliertes Syndrom (CIS; englisch) umschrieben und sind hoch verdächtig für einen entzündlichen Prozess im Nervensystem. CIS meint dabei aber nicht eine Frühform der MS, da über weitere Befunde keine Aussage gemacht wird. Gemeint ist lediglich MS verdächtige Beschwerden.

Was sind Schübe?

Das Auftreten von Erkrankungsschüben kennzeichnet die schubförmige MS. Schübe können mit unterschiedlichen Beschwerden verbunden sein. Häufige Beschwerden sind zum Beispiel Schwäche, Gefühlsstörungen, Koordinationsstörungen, Blasenstörungen und Abgeschlagenheit. Schübe können sich unterschiedlich schnell entwickeln. Teilweise tritt die Symptomatik innerhalb weniger Stunden, teilweise langsam über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis hin zu Wochen auf.

Die Beschwerden bilden sich vollständig oder teilweise zurück. Die Rückbildung kann mehrere Monate beanspruchen. Um als Schub zu gelten, müssen die neu aufgetretenen Beschwerden mindestens 24 Stunden anhalten.

Wie kann man Schübe erkennen?

Schwankungen im Krankheitsverlauf oder so genannte Scheinschübe (auch Fluktuationen genannt) sind manchmal schwer von Schüben zu unterscheiden. Häufig handelt es sich um Zunahmen bereits bestehender Beschwerden, welche durch Temperaturerhöhung oder Fieber hervorgerufen werden.

Auch Infekte und andere Krankheiten können zu Beschwerden führen, die denen eines Schubes ähneln. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Ausprägung von Schüben fällt es sowohl Betroffenen als auch Ärzten häufig schwer, einen Schub sicher als einen solchen zu erkennen. Neu aufgetretene Entzündungsherde im Kernspin -mit oder ohne Kontrastmittelanreicherung- sind nicht ausreichend, um einen Schub festzustellen. Ebenso führt nicht jeder Schub zu neuen, erkennbaren Entzündungsherden im Kernspin.

Wodurch werden Schübe ausgelöst?

Eine Reihe von Faktoren werden mit dem Auftreten von Schüben in Verbindung gebracht. Dieses sind im Besonderen Belastungen wie Stress, virale Infekte, Verletzungen, Operationen und Impfungen. Es gibt hierzu jedoch widersprüchliche Studienergebnisse. Am ehesten gibt es Belege für Stressbelastungen und virale Infekte als mögliche Auslöser⁸.

Welche Verlaufsformen gibt es?

Die „Erstmanifestation“ der MS (auch Klinisch Isoliertes Syndrom = CIS).

Bislang ist erst ein Schub mit Beschwerden aufgetreten, die sich im Verlauf zumindest besserten oder völlig zurückbildeten (Abb. 6).

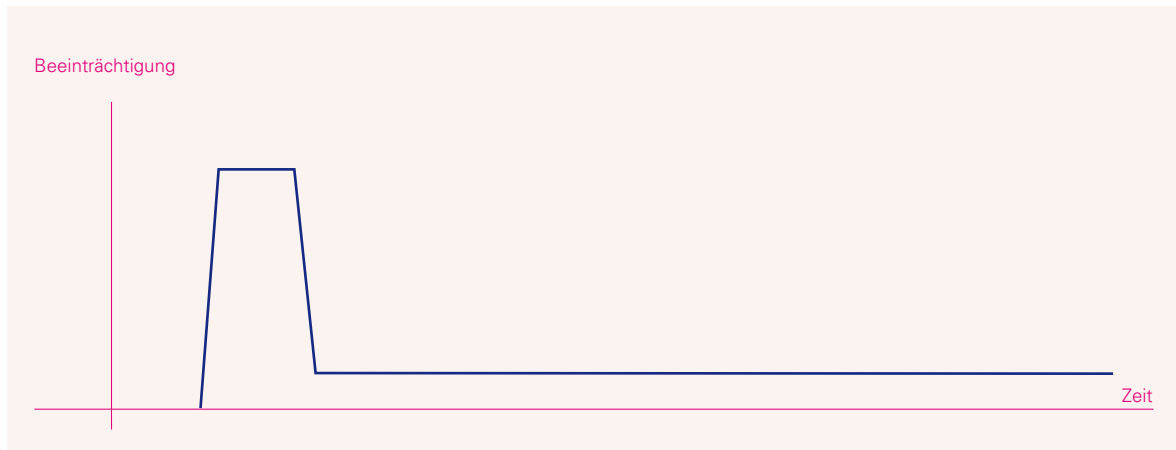


Abb.6: Die "Erstmanifestation" der MS

Der "schubförmig-remittierende (SR) Verlauf"

Es treten Beeinträchtigungen auf, die sich über Tage oder Wochen entwickeln. Remittierend heißt dabei, dass sich die Beschwerden vollkommen zurückbilden oder zumindest deutlich schwächer werden.

85 von 100 MS-Patienten haben zu Beginn einen solchen Verlauf. Im Folgenden wird zur Vereinfachung von schubförmiger MS oder von SRMS gesprochen (Abb. 7).



Abb.7: Der "schubförmig-remittierende (SR) Verlauf"

Der „sekundär chronisch-progrediente (SP) Verlauf“

Nach einiger Zeit der schubförmigen MS entwickelt sich häufig eine eher schleichende Zunahme der Beeinträchtigung, evtl. begleitet von zusätzlichen (so genannten aufgelagerten) Schüben.

Bei ca. der Hälfte der Patienten mit zunächst schubförmiger MS ist der Verlauf nach 10 Jahren sekundär chronisch progredient⁹ (Abb. 8 links). Auch im sekundär chronisch-progredienten Verlauf können noch so genannte „aufgelagerte Schübe“ auftreten (Abb. 8 rechts). Im Folgenden wird zur Vereinfachung bei beiden Formen von SPMS gesprochen.

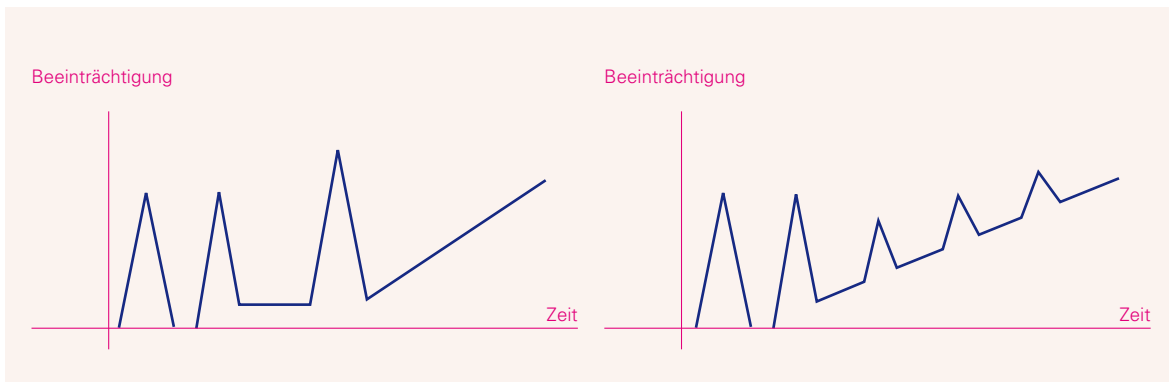


Abb.8: Der *sekundär chronisch-progrediente (SP) Verlauf*

Der „primär chronisch-progrediente (PP) Verlauf“

Bei diesem Verlauf entwickelt sich von Anfang an eine schleichende Zunahme der Beeinträchtigung, oft beginnend mit einer kaum merklichen Erschwernis beim Gehen. 10 bis 15 von 100 Patienten haben einen primär chronisch-progredienten Verlauf. Im Folgenden wird zur Vereinfachung von PPMS gesprochen (Abb. 9).

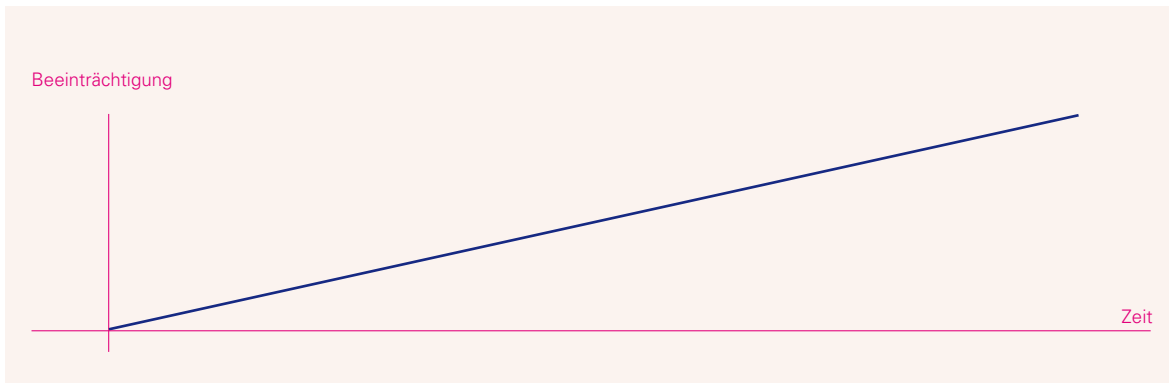


Abb.9: Der *primär chronisch-progrediente (PP) Verlauf*

? Häufige Fragen zur MS im Allgemeinen

Nehmen die Neuerkrankungen zu?

Mit Sicherheit kann man sagen, dass heute mehr MS-Diagnosen gestellt werden als früher. Das liegt an den neueren, genaueren diagnostischen Tests. Ob die Krankheit an sich weiter verbreitet ist als früher, ist daher schwierig zu beurteilen, weil man annehmen muss, dass noch vor 10 Jahren viele MS-Patienten, gerade diejenigen, die einen gutartigen Verlauf hatten, unentdeckt geblieben sind.

Insofern kann die Frage einer Zunahme der MS-Häufigkeit nicht beantwortet werden. Allerdings scheint der Effekt der geografischen Verteilung geringer zu werden und auch die Häufigkeit bei Frauen anzusteigen¹⁰.

Warum trifft es mich?

Wie unter dem Abschnitt „Was verursacht MS?“ (siehe Seite ???) zu lesen ist, sind die Faktoren, die zur Entstehung und zum Ausbruch der MS führen können, nicht geklärt. Es gibt unterschiedliche Erklärungsmodelle. Die fraglichen Faktoren finden sich im Bereich Umwelt und Genetik und sind somit oft nur gering beeinflussbar.

Daher sollte man als Betroffener nicht nach möglicherweise selbstverschuldeten Gründen für die Erkrankung suchen.

Es gibt keine sicheren diagnostischen Tests bei MS. Die MS Diagnose gilt nur, solange man keine bessere hat. Die Diagnose kann nur über die Zeit gestellt werden und wenn an verschiedenen Stellen im Nervensystem Entzündungsherde aufgetreten sind. Seit 2001 ist eine Diagnosestellung bereits nach einem Schub basierend auf 2 Kernspinuntersuchungen möglich. Nervenwasseruntersuchungen liefern darüber hinaus wichtige Informationen durch den Nachweis so genannter „oligoklonaler Banden“.

3. DIAGNOSE DER MS

Es gibt keinen sicheren diagnostischen Test bei MS. Alle denkbaren Befunde können auch bei anderen Erkrankungen auftreten. Insofern gilt weiterhin der Satz, dass eine MS-Diagnose nur solange gilt, wie man keine bessere hat. Schließlich ist eine MS-Diagnose ein Mosaik von Befunden, die nur zusammen die Diagnose wahrscheinlich machen.

Eine MS-Diagnose kann nur über die Zeit gestellt werden. Wichtig sind 2 Kriterien, zum einen die örtliche Dissemination, das heißt der Nachweis von Entzündungsherden oder Beschwerden an verschiedenen Stellen im Nervensystem. Das zweite ist die zeitliche Dissemination, das heißt das Auftreten von Beschwerden oder Entzündungsherden zu verschiedenen Zeitpunkten. Früher war das Auftreten von mindestens 2 Schüben erforderlich, um eine Diagnose sicher stellen zu können. Dies waren die so genannten Poser-Kriterien von 1983¹⁰. Seit 2001 gelten nun die so genannten McDonald Kriterien, die 2005 erstmals überarbeitet wurden. Die McDonald-Kriterien geben dem Kernspin eine Schlüsselrolle in der Diagnostik. Durch diese Kriterien ist es möglich alleine mit einem Schub und einem zweiten Kernspin mit Nachweis neuer Entzündungsherde eine Diagnose zu stellen. Damit ist eine deutlich frühere Diagnosestellung und eine frühe Immuntherapie möglich geworden.

Früher (bis 2001): verschiedenen Ereignisse zu unterschiedlichen Zeitpunkten:

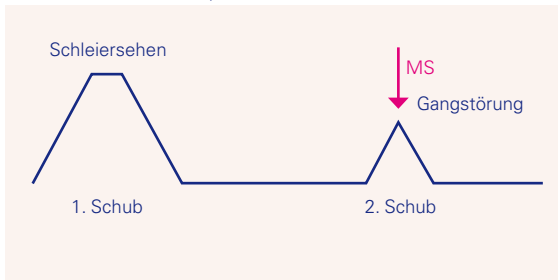


Abb. 10a: MS-Diagnose nach Poser-Kriterien

Heute kann die Diagnose schon nach einem Schub gestellt werden:

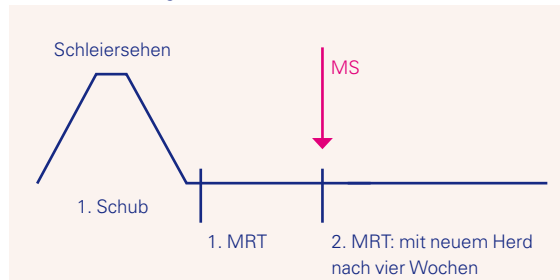


Abb. 10b: MS-Diagnose nach McDonald-Kriterien

Diagnostische Methoden

Kernspin

Das Kernspintomogramm (kurz Kernspin oder MRT=Magnetresonanztomographie) ist neben der körperlichen Untersuchung das wichtigste diagnostische Hilfsmittel bei MS. Beim Kernspin werden durch ein starkes Magnetfeld alle Atomkerne im Körper ausgerichtet. Gemessen wird dann nach Ausschaltung des Magnetfeldes, wie die Atomkerne in ihren Grundzustand zurückschwingen. Dieser Prozess kann auf unterschiedliche Arten analysiert werden. Ein Kernspin dauert ca. 20 Minuten beim Kopf und ca. eine halbe Stunde, wenn die gesamte Wirbelsäule dargestellt werden soll.

Was kann im Gehirn dargestellt werden?

Mit dem Kernspin lassen sich die Strukturen des Gehirns relativ gut abbilden. Das Gehirn ist innen und außen von Nervenwasser (Liquor) umgeben. Die „Bananen“ in der Mitte des Kernspinbild in der Queraufnahme (z.B. in den Abb 14-16) sind zwei der inneren Nervenwasserräume, auch Ventrikel genannt. Hier werden der 1. und 2. Ventrikel in den Hirnhälften sowie der 3. Ventrikel in der Mitte darunter sowie der 4. Ventrikel zwischen Hirnstamm und Kleinhirn (s.u.) unterschieden. Das Kernspin zeigt beim Gehirn Hirnrinde (oder graue Substanz) und Marklager (weiße Substanz). In der Hirnrinde befinden sich die Nervenzellen, im Marklager die Nervenfasern. Unterschieden wird das Großhirn, das Kleinhirn und der Hirnstamm. Das Großhirn macht einen Großteil des Gehirns aus und ist für alle Denkprozesse, Wahrnehmungen und Bewegungen zuständig. Die Verbindung zwischen den Hirnhälften ist der so genannte Balken. Er liegt oberhalb der beiden seitlichen Nervenwasserräume. Das Kleinhirn ist wesentlich für die Koordination. Es ist durch ein Dach, das „Tentorium“ nach oben vom Großhirn getrennt. Zur Beschreibung der Lage von MS-Herden wird oft von „supratentoriellen“ und „infratentoriellen“ Herden gesprochen. Damit sind Entzündungsherde ober- bzw. unterhalb einer gedachten Linie auf der Höhe des Kleinhirndachs gemeint. Der Hirnstamm ist die Verbindung von Großhirn und Kleinhirn zum Rückenmark. Hier werden z.B. wichtige Funktionen der Augenbewegungen, das Sprechen und Schlucken sowie weitere unbewusst ablaufende lebenserhaltende Funktionen koordiniert.

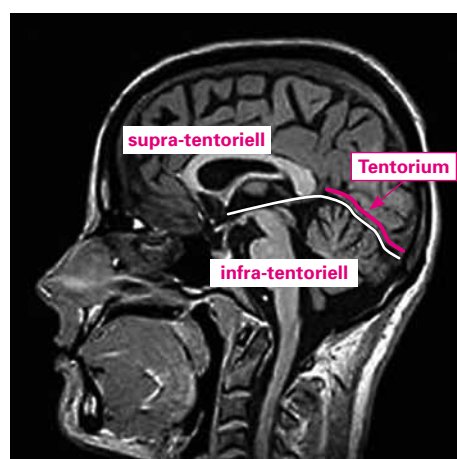
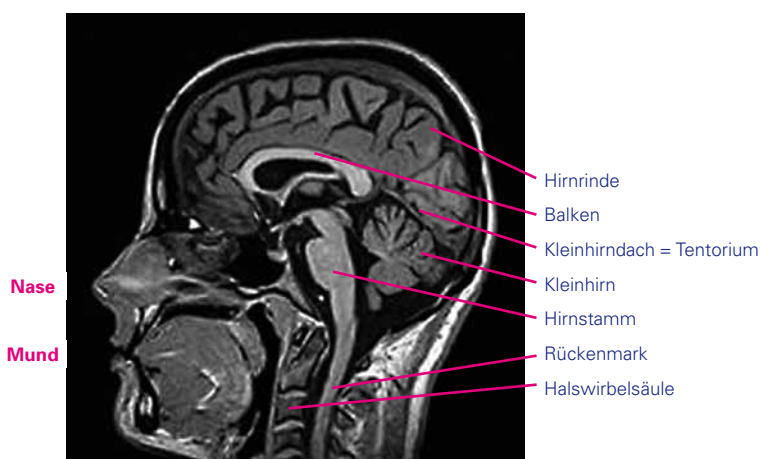


Abb. 11: Kernspin des Kopfes seitlich (T1 Sequenz)

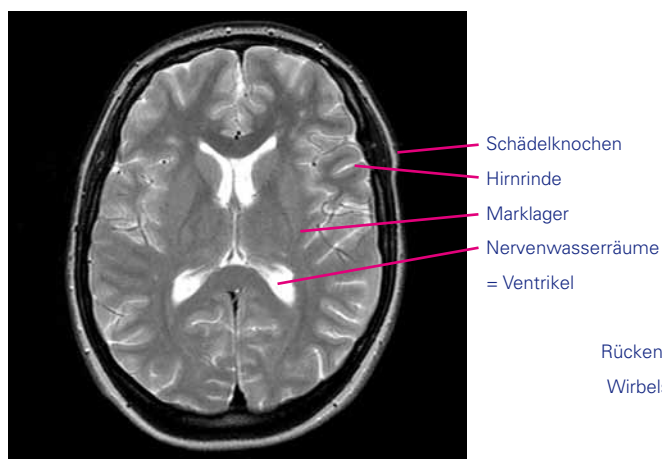


Abb. 12: Kernspin des Kopfes quer (T2 Sequenz)

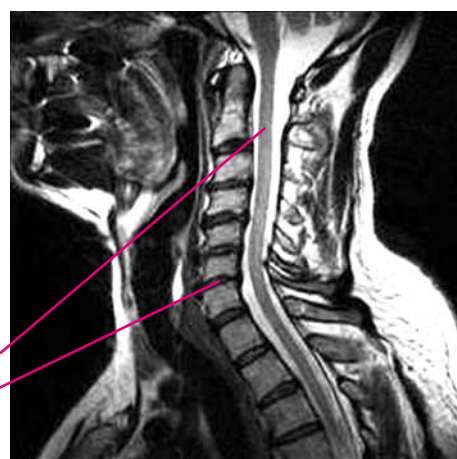


Abb. 13: Kernspin des Halses seitlich (T2 Sequenz)

Die wichtigsten Kernspintechniken werden im Folgenden kurz erläutert:

Kernspinaufnahmen mit der T1-Sequenz

Hier erscheint alles grau und schwarz. T1 Sequenzen sind gut geeignet, um bleibende Gewebeschäden zu erkennen. Im Marklager finden sich meist rundliche Flecken. Dabei ist wichtig zu beachten, dass unterschiedliche Graustufen das unterschiedliche Ausmaß der Gewebeschädigung widerspiegeln. Diese Flecken werden „hypointens“ genannt (hypo = unter, niedrig). Auch diese Hypointensitäten bilden sich teilweise wieder zurück. Nur ein kleiner Teil wird zu bleibenden „schwarzen Löchern“ als Ausdruck bleibenden Gewebeschadens. In T1 lässt sich ferner das Schrumpfen des Gehirns über die Zeit, das bei MS-Betroffenen schneller voranschreiten kann als bei Gesunden, am besten analysieren.

Kontrastmittel-verstärkte T1-Bilder

Oft erfolgt eine Kontrastmittelgabe über eine Vene am Arm. Das Kontrastmittel (Gadolinium) gelangt an Stellen in das Gehirn, an denen die Barriere zwischen Blut und Gehirn gestört ist. Dies lässt sich im T1-Bild als weißer Fleck finden. Diese Störungen der so genannten Blut-Hirn-Schranke sind Ausdruck frischer entzündlicher Krankheitsaktivität. Kortison kann diese Störung gut unterdrücken. Deshalb ist eine Kontrastmittelgabe innerhalb der ersten 4 Wochen nach einer Kortisontherapie meist nicht sinnvoll.

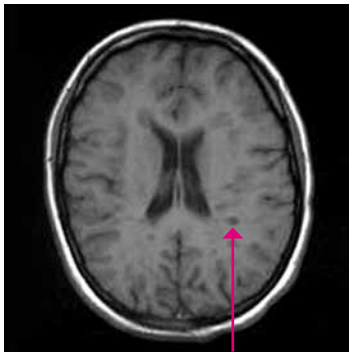


Abb. 14: "Schwarzes Loch" in T1

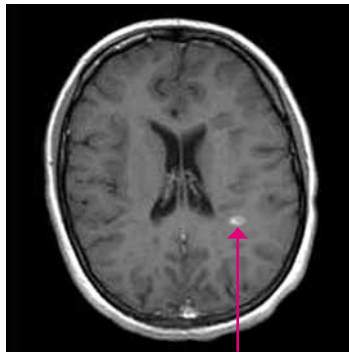


Abb. 15: Kontrastmittelanreicherung in T1

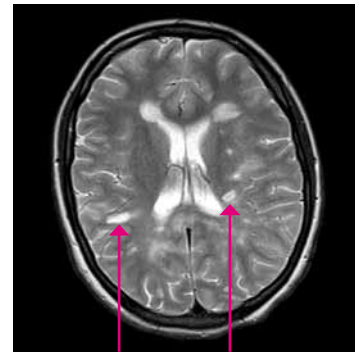


Abb. 16: Entzündungsherde in T2

Wo findet man Kernspinherde bei MS?

Typisch sind Herde dicht an den seitlichen Nervenwasserräumen (Seitenventrikeln). Diese werden periventrikuläre Herde genannt. Herde finden sich außerdem im Balken, also in der Region des Dachs der Ventrikel. Oft haben sie eine rundliche bis ovale Erscheinung. Die meisten sind unter 5mm groß, gelegentlich sind sie aber sehr groß und können sogar einen Hirntumor vortäuschen. Ebenfalls häufig sind Entzündungsherde an der Grenze von Hirnrinde (lateinisch: Cortex) und Mark, so genannte juxta-(=neben) kortikale Herde. Ferner finden sich Entzündungsherde im Hirnstamm, im Kleinhirn, in Sehnerven und im Rückenmark. Auch in der Hirnrinde lassen sich Entzündungsherde zeigen, dies gelingt jedoch derzeit nur mit experimentellen Kernspintechniken.

Wie entwickeln sich Kernspinherde?

Nur aus einem Teil (maximal 30%) der sichtbaren Entzündungsherde werden bleibende Schädigungen des Nervengewebes.¹¹

Welche Schnittebenen werden untersucht?

Meist führt man Kernspinbilder in einer Querschichtung durch den Kopf, so genannte Transversalbilder durch. Um den Sehnerv besser untersuchen zu können, macht man so genannte „koronare“ Bilder, um hier mehrere Querschnitte des Nervens abzubilden. Um die Entzündungsherde im Balken nachzuweisen, macht man ein so genanntes sagittales Bild von der Seite. Ebenso ist ein sagittales Bild vom Rückenmark am besten geeignet, entzündungsverdächtige Herde zu finden. Hier ist aber oft die Abgrenzung von normalen Rückenmarksstrukturen schwierig, so dass man eine Bestätigung der Veränderung im Transversalbild (quergeschnitten) fordert, um einen Herd sicher nachweisen zu können.

Kernspinaufnahmen mit der T2- oder FLAIR-Sequenz

Bei diesen Darstellungen können Entzündungsherde am besten entdeckt werden. Das Nervenwasser erscheint weiß in T2 und schwarz im FLAIR. Da bei MS die Veränderungen oft dicht an den Ventrikeln liegen, ist die FLAIR-Sequenz am besten geeignet, diese Entzündungsherde zu zeigen. Diese Herde kommen und gehen. Viele sind im Verlauf nicht mehr nachweisbar.

Einschränkungen des Kernspins

Aus der Anzahl an T2- oder FLAIR-Entzündungsherde oder deren Größe lässt sich nicht auf die Beeinträchtigung schließen.¹² So gibt es Betroffene, die sehr viele Herde aber keine Beschwerden haben, während es anderen mit wenigen Herden schlecht geht. Wesentlich für die Bedeutung von Kernspinherden ist 1. ob sie in einer Region liegen, die empfindlich ist für das Auftreten von Einschränkungen (z.B. Hirnstamm oder Rückenmark) und 2. ob nur eine vorübergehende Störung vorliegt oder sich eine bleibende Läsion, ein so genanntes schwarzes Loch, herausbildet. Auch die Bedeutung des Kernspins für den weiteren Verlauf ist gering.¹³

Nervenwasser (Liquor)

Das Nervenwasser umspült das Gehirn von innen und außen und federt es in einer Art Wasserkissen ab. Täglich werden ca. 300 ml neu gebildet. Mit der Nervenwasserraumpunktion (Lumbalpunktion, LP) lässt sich die Zusammensetzung des Nervenwassers untersuchen, hierbei interessieren vor allem Entzündungszellen und Eiweiße.

Die LP ist eine häufig durchgeführte Maßnahme, die bisweilen mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden ist. Sie lässt sich meist ambulant durchführen und dauert ca. 10 Minuten. Mit einer dünnen Nadel wird auf Höhe des Beckens zwischen 2 Wirbelkörpern eine Punktion gemacht und ca. 10-30 ml Nervenwasser abgenommen. Auf dieser Höhe findet sich kein Rückenmark mehr, sondern nur Nervenfasern, die selten einmal von der Punktionsnadel berührt werden können, was zu einer elektrisierenden Missempfindung (ähnlich einem elektrischen Kuhdraht) führt, aber ohne Folgen bleibt. Die Nerven weichen der Nadel aus und werden nicht beschädigt. Die häufigste Nebenwirkung in bis zu 10% bei neuer Nadeltechnik ist das so genannte postpunktionelle Syndrom. Hier entwickeln sich Kopfschmerzen, die typischerweise nur in der Senkrechten auftreten und im Liegen verschwinden. Manchmal sind sie von Übelkeit und Erbrechen begleitet. Schlimmstenfalls muss man damit 7-10 Tage weitgehend das Bett hüten. Fast immer verschwinden sie nach dieser Zeit. Ursache ist ein Leck des Liquorraums, das auch nach Entfernung der Nadel für einige Tage bleibt. Damit entsteht ein Unterdruck im Nervenwassersystem und das Gehirn „rutscht“ beim Aufstehen nach unten und zerrt an den Hirnhäuten, was Kopfschmerzen verursacht. Bei ausgeprägten Beschwerden kann man durch einen so genannten Eigenblutpatch 10-20ml Blut an die Punktionsstelle spritzen und so das Leck verkleben. Sehr selten kann es zu Infektionen und Blutungen, kommen.¹⁴

Liquorbefunde

Zellen: Normalerweise finden sich im Liquor nur wenige weiße Blutzellen. Bei MS ist diese Anzahl leicht vermehrt von 5 pro μl (entsprechend 15 „Drittelzellen“ bei anderer Bestimmungsweise) bis zu ca. 50 pro μl (150 Drittelzellen). Meist sind diese Zellen Lymphozyten. Bei deutlich höherer Zellzahl liegt wahrscheinlich keine MS vor.

Eiweiß: Alle Eiweißbestandteile des Blutes finden sich auch im Liquor. Der Hauptanteil ist dabei das so genannte Albumin. Blut und Liquoreiweiß stehen in einem bestimmten Mengenverhältnis zueinander. Ist dies gestört, so kann auf eine isolierte Störung im Nervensystem geschlossen werden.

Der Gesamtgehalt liegt bei 500 mg pro ml. Bei MS ist dieser Wert nicht verändert, bei deutlich erhöhtem Wert liegt wahrscheinlich keine MS vor.

Antikörper: Zusätzlich bestimmt man den Gehalt bestimmter Antikörper im Nervenwasser und Blut. Man unterscheidet 4 Klassen: Immunglobulin M (IgM) ist ein Frühantikörper bei Infektionen, ihm folgt Immunglobulin G (IgG). Im Speichel findet sich Immunglobulin A (IgA) und bei allergischen Reaktionen ist Immunglobulin E (IgE) beteiligt. Antikörper sind Teil des immunologischen Gedächtnisses und bei allen Menschen vorhanden. Infektionen und Impfungen hinterlassen spezifische Antikörper quasi als Erinnerung. Typischerweise findet man bei MS eine isoliert im Nervensystem nachweisbare Produktion von IgG,

seltener auch IgM. Dies lässt sich über den so genannten IgG-Index aus dem Verhältnis der Konzentrationen in Blut und Liquor errechnen und manchmal auch als Menge quantitativ bestimmen. Dieser Index ist beim Gesunden kleiner als 0,7.

Gelingt dieser quantitative Nachweis nicht, so kann man mit einer sehr feinen Methode auch eine geringe isolierte Produktion von Antikörpern im Nervensystem nachweisen. Dazu lässt man die Liquoreiweiße auf einer Platte in einem elektrischen Feld wandern, was zu einer Auftrennung nach Größe und elektrischen Eigenschaften führt (genannt: Elektrophorese). Nach dieser Auftrennung erfolgt eine Färbung. Hier können dann so genannte oligoklonale Banden nachweisbar sein. Das sind Antikörper, die von einer kleinen Anzahl (oligo=wenige) von Gruppen von Antikörperproduzierenden Zellen aus einer Ursprungszelle (=Klon) gebildet werden.

Diese Antikörper sind als Streifen (oder Bande) in einer Färbung nachweisbar (Abb.17). Findet man isoliert im Liquor mehr als drei dieser oligoklonalen Banden so ist der Liquorbefund nach Expertenkonsens als MS-typisch und positiv zu bewerten.



Abb. 17: Oligoklonale Banden sind auf dem Elektrophorese-Gel erkennbar

Unter diesen Antikörpern befinden sich sowohl Antikörper gegen bekannte Erreger wie z.B. Masernvirus, oder Epstein-Barr Virus aber auch so genannte Auto-Antikörper, die sich beispielsweise gegen Myelin richten. Solche Auto-Antikörper kommen auch bei Gesunden vor, so dass die Bedeutung der oligoklonalen Banden für die Entstehung der MS unklar ist. Sind sie einmal nachweisbar, verschwinden sie auch meist nicht wieder. Wenn sie einen typischen Befund erbracht hat, ist eine LP bei MS nur einmal erforderlich.

Evozierte Potentiale (EVOP)

Die so genannten EVOP versuchen durch elektrische Stimulation oder andere Reize einen Impuls in Nervenfasersystemen auszulösen und dann die Dauer bis zum Ankommen dieses Impulses in der Hirnrinde oder auch bei einem Muskel zu messen. Daraus kann auf die Unversehrtheit der Nerven geschlossen werden.

isuell evozierte Potenziale (VEP)

Bei den VEP muss der Patient ein Schachbrettmuster auf einem Monitor ansehen. Die Leitung dieses Seheindrucks wird an der Sehrinde hinten am Kopf mit 2 Elektroden gemessen. Die Methode ist geeignet, Sehnervschädigungen aber auch Schäden in den Faserverbindungen hinter dem Sehnerven, in der so genannten Sehnervenstrahlung nachzuweisen. Eine Schädigung führt zu einer Verzögerung der Ankunftszeit des Impulses, und wird als Latenz bezeichnet. Diese liegt je nach den Normwerten eines Labors bei ca. 100 Millisekunden. Darüber hinaus wird die Höhe des Impulses, die Amplitude, ausgewertet.

omatosensorisch evozierte Potenziale (SEP)

Bei den SEP werden kleine elektrische Stimulationen an den Händen und Füßen ausgelöst, die über das Gefühlsleitungssystem (sensibles System) zum Hirn geleitet werden. Die Ankunft wird im Bereich der sensorischen Hirnrinde seitlich am Kopf gemessen. Verzögerungen können durch Schäden im Bereich des Nervenverlaufs an Arm und Bein, aber auch im Rückenmark und Gehirn entstehen.

ranskrielle Magnetstimulation

Bei diesem Verfahren wird mit einer Spule, die über die motorische Hirnrinde gehalten wird, ein magnetischer Impuls ausgelöst, der dazu führt, dass motorische Nervenzellen, die für Bewegungen zuständig sind, aktiviert werden. Das führt dann zu einem feinen Muskelzucken z.B. an der Hand oder am Fuß. Hier wird ebenfalls die Leitungszeit gemessen. Wie beim SEP entstehen Verzögerungen durch Schädigungen im Bereich des Nervenverlaufs, des Rückenmarks oder des Gehirns.

Diagnosestellung früher

Die ersten Diagnosekriterien für MS wurden in den sechziger Jahren entwickelt. Wichtig war und ist dabei der Nachweis einer Dissemination in Raum und Zeit. Das heißt, es müssen zu verschiedenen Zeitpunkten an verschiedenen Stellen Entzündungsherde oder Beschwerden auftreten (siehe Schumacher-Kriterien¹⁵). Die Kriterien galten jedoch nur für die schubförmige MS. 1983 wurden die Poser-Kriterien¹⁶ eingeführt. Hier wurden erstmals auch Liquor und EVOP mit einbezogen. Damit war eine Diagnosestellung auch nach nur einem Ereignis möglich, wenn die EVOP eine zusätzliche Schädigung zeigten und der Liquor typisch verändert war.

Diagnosestellung heute

Seit Ende der achtziger Jahre hat das Kernspin zunehmende Bedeutung in der MS-Diagnostik bekommen. Verschiedene Arbeitsgruppen haben versucht, ein typisches Kernspinmuster bei MS zu definieren, um eine genauere Diagnose zu ermöglichen. So gab es die Paty-, Fazekas- und die Barkhof-Kriterien. 2001 wurden die McDonald Kriterien¹⁷ vorgestellt. Diese beziehen sich auf die Barkhof-Kriterien als Basis für ein MS-typisches Kernspin. Schon 2005 gab es eine Überarbeitung dieser Kriterien.¹⁸ Bei Kriterium 4 der Barkhof-Kriterien (s.u.) wurde ein Rückenmarksherd anerkannt und der Zeitraum bis zum zweiten Kernspin wurde offen gelassen sowie die Kriterien für die Diagnose der PPMS hinzugefügt.

Barkhof-Kriterien

Bei den Barkhof-Kriterien müssen **3 von 4** der folgenden Eigenheiten gegeben sein:

1. Mindestens 9 Herde in T2-Aufnahmen oder 1 Kontrastmittel-anreichernder Herd in T1 (Abb. 18)
2. Mindestens ein juxtakortikaler Herd (direkt unter der Hirnrinde) (Abb. 19)
3. Mindestens 3 periventrikuläre Herde (dicht an den Seitenventrikeln) (Abb. 20)
4. Mindestens ein infratentorieller oder Rückenmarksherd (Abb. 21) (Zur Orientierung siehe auch Lupe S. 17)

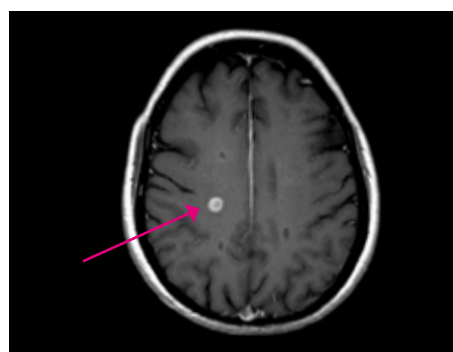
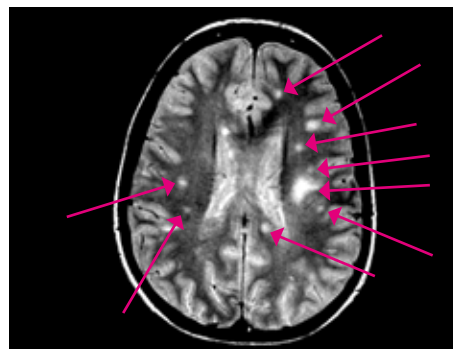


Abb. 18: Barkhof-Kriterium 1: 9 hyperintense Herde in T2-Aufnahmen oder 1 Kontrastmittel-anreichernder Herd in T1

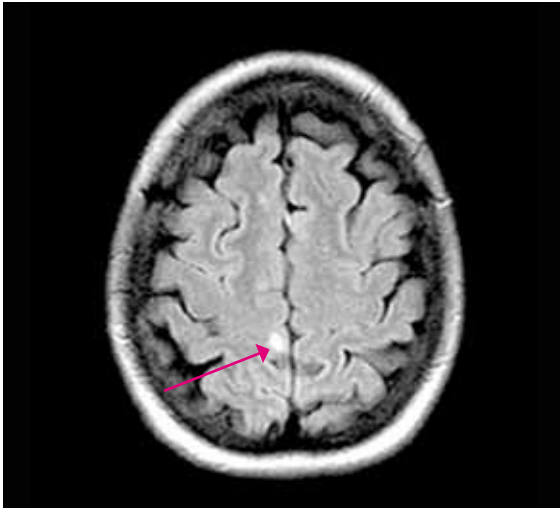


Abb. 19: Barkhof-Kriterium 2: Mindestens ein juxtacorticaler Herd

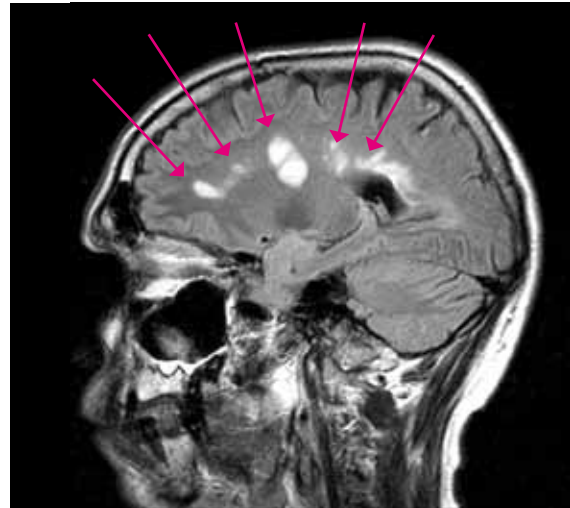


Abb 20: Barkhof-Kriterium 3: Mindestens 3 periventriculäre Herde

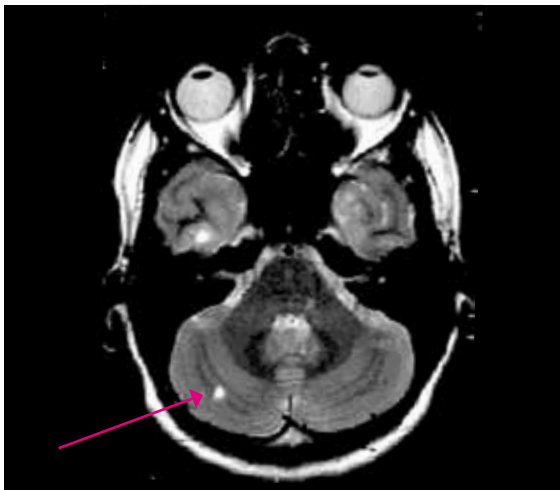


Abb. 21: Barkhof-Kriterium 4: Mindestens eine infratentorielle Läsion

Grundgedanke der McDonald-Kriterien ist, durch Nachweis eines typischen Musters im Kernspin bei Erstmanifestation die örtliche Dissemination zu belegen und durch ein kurzfristiges Verlaufs-Kernspin ohne neue Beschwerden neue Entzündungsherde zu entdecken und damit das Kriterium der zeitlichen Dissemination zu erfüllen. Damit wird eine Diagnose bereits nach einem Ereignis möglich.

Eine MS kann nach den McDonald-Kriterien auch diagnostiziert werden, wenn die Barkhof-Kriterien nicht erfüllt sind.

Bei typischem Liquor sind zur Diagnosestellung auch 2 Herde ausreichend, wenn im Verlauf ein neuer dazu kommt (Abb.22).

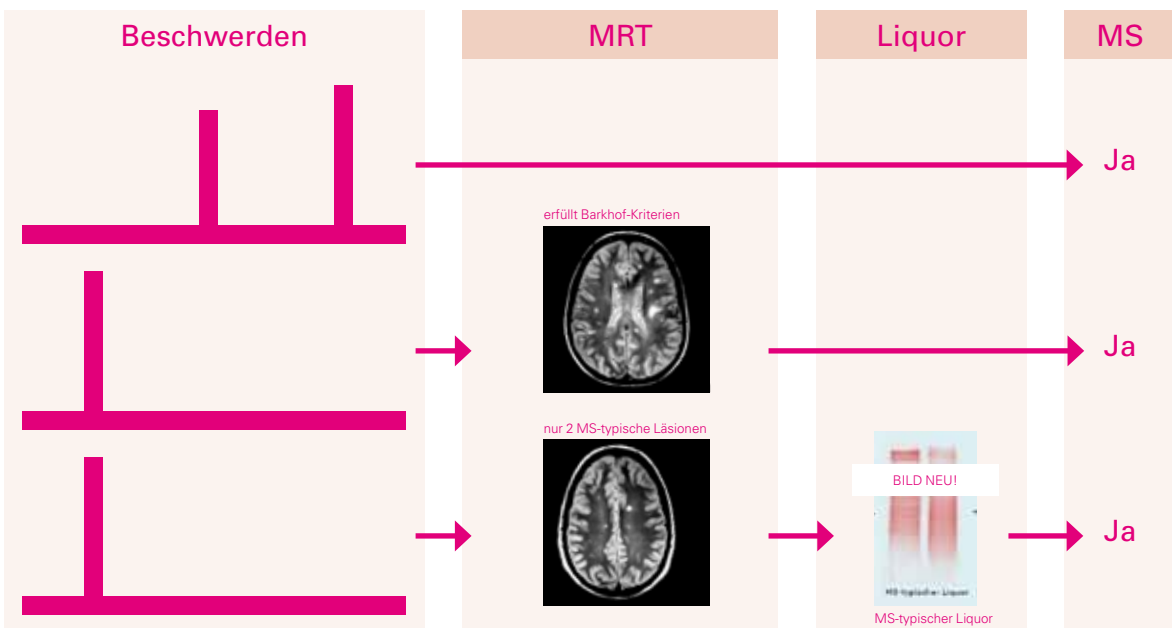


Abbildung 22: Wege die örtliche Dissemination zu belegen

Zur Diagnose der primär chronischen MS ist eine Beeinträchtigungszunahme der klinischen Symptome über mindestens ein Jahr Voraussetzung. Daneben müssen 2 der 3 folgenden Charakteristika gegeben sein:

- Mindestens 9 Herde im Kopf oder 4 Herde und ein auffälliges VEP
- Mindestens 2 Herde im Rückenmark
- Positiver Liquor (Nachweis oligoklonaler Banden)

Da die primär chronische MS oft als reine Rückenmarksentzündung beginnt, ist es möglich eine PPMS Diagnose auf dem Nachweis von Rückenmarksherden zu begründen, wenn der Liquorbefund typisch ist.

Untersuchungen zur Genauigkeit der McDonald-Kriterien

Studien zur Qualität von MS-Diagnosekriterien müssen mit dem Problem umgehen, dass der Vergleichsstandard (der so genannte Goldstandard) zur Diagnosesicherung die Entwicklung von Beschwerden über die Zeit, also meist das Auftreten eines zweiten Schubes ist. Nun kann dieser evtl. erst nach Jahren auftreten. Insofern sollte eine Studie zur Qualität und Genauigkeit eines neuen Tests mindestens über einige Jahre laufen.

Da die McDonald-Kriterien erst seit Kurzem vorliegen, gibt es bislang nur wenige Studien über relativ kurze Zeit. In Barcelona¹⁹, Amsterdam²⁰ und London²¹ wurden bei kleinen Patientenzahlen von 50-157 Betroffenen mit einem typischen CIS die neuen Kriterien über durchschnittlich 36 bis 84 Monate auf ihre Genauigkeit geprüft. Sensitivität und Spezifität lagen hier bei ca. 70%.

2006 wurden in einer europäischen Kooperationsarbeit an 532 CIS-Patienten über 3,6 Jahre die Barkhof-Kriterien des Kernspins evaluiert.²² Hier war die Sensitivität der McDonald Kriterien 49% bei einer Spezifität von 79%.

Die Genauigkeit der Barkhof-Kriterien ("Korteweg-Studie")

Um Ergebnisse von Studien zur Evaluation der Genauigkeit von Tests anschaulich darzustellen, werden häufig sogenannte „Vierfeldertafeln“ verwendet. Hier können in den mittleren vier Feldern die wichtigsten Ergebnisse auf einen Blick erfasst werden. Die Vierfeldertafel (Abb. 23) zeigt die Ergebnisse der Kortewegstudie²¹. Man kann die Tabelle sowohl von links nach rechts als auch von oben nach unten betrachten.

Schaut man von links nach rechts zeigt sich Folgendes:

Von allen Studienteilnehmern wurde nach dem Erstereignis eine Kernspinaufnahme angefertigt. Diese Kernspinaufnahmen erfüllten bei 110 von den insgesamt 349 untersuchten Patienten die Barkhof-Kriterien. Diese wurden als MS-typisch gewertet und sind somit die „positiv“ Getesteten. In den darauffolgenden 3,6 Jahren entwickelten von diesen 110 aber nur 65 Patienten tatsächlich eine klinisch gesicherte MS (Feld 1 „richtig positiv“). Die übrigen 45 positiv Getesteten wurden somit durch das Kernspin fälschlicherweise als MS-Patienten diagnostiziert (Feld 2 „falsch positiv“).

239 Patienten erfüllten zu Beginn die Barkhof-Kriterien nicht. Diese wurden als nicht MS-typisch gewertet und sind somit die „negativ“ Getesteten. In den darauffolgenden 3,6 Jahren entwickelten von diesen 239 aber dennoch 67 Patienten eine klinisch gesicherte MS (Feld 3 „falsch negativ“). Die übrigen 172 negativ Getesteten wurden durch das Kernspin richtig als nicht MS-erkrankt diagnostiziert (Feld 4 „richtig negativ“).

Liest man die Tabelle von oben nach unten, zeigt sich Folgendes: Bei insgesamt 132 Patienten wurde während der Beobachtungszeit von 3,6 Jahren die Diagnose MS bestätigt. Von diesen 132 Patienten hatten 65 Patienten zu Beginn ein MS-typisches (nach Barkhof-Kriterien) Kernspinbild. Daraus ergibt sich, wie genau der Test Erkrankte als erkrankt erkennt, die sogenannte „Sensitivität“. 65 von 132 Erkrankten wurden positiv getestet (Feld 1 „richtig positiv“), somit beträgt die Sensitivität 49% (65 von 132). Das heißt, dass 51% (67 von 132) der im Verlauf an MS Erkrankten nicht erkannt wurden (Feld 3 „falsch negativ“).

Andererseits erfüllten 172 von 217 Teilnehmern, die keine MS entwickelt haben, zu Beginn auch nicht die Barkhof-Kriterien (Feld 4 „richtig negativ“). Aus diesen Zahlen kann man herauslesen, wie genau der Test die Gesunden als gesund erkennt, die sogenannte „Spezifität“. Hier liegt sie bei 79% (172/217). Somit wurde bei 21% (45 von 217) fälschlicherweise eine MS-Diagnose gestellt (Feld 2 „falsch positiv“).

Diese Zahlen sind schlechter als die Werte aus anderen Studien. Durch die große Anzahl an Teilnehmern und die Auswertung von Patientengruppen verschiedener Zentren ist die Analyse jedoch eher weniger durch eine Vorauswahl der Patienten beeinflusst. Die Werte zeigen, dass die Barkhof-Kriterien als Basis der McDonald-Kriterien die Messlatte sehr hoch anlegen, ein Kernspin als MS typisch anzusehen. Dadurch werden nicht alle möglichen MS-Diagnosen früh im Krankheitsverlauf gestellt. Trotz dieser hohen Messlatte zeigt aber die Spezifität von 79%, dass sich bei nahezu einem Viertel der Patienten trotz Barkhof-Kriterien nach 3,6 Jahren noch kein zweiter Schub ereignet hat. Ob sich eine MS noch entwickelt, kann hier nicht gesagt werden. Neue Untersuchungen versuchen die Diagnosekriterien und hier vor allem die Kriterien für ein typisches Kernspin zu vereinfachen. Damit könnten möglicherweise noch mehr MS-Diagnosen früher gestellt werden. Ob die Betroffenen davon profitieren, z.B. durch eine sehr frühe Therapie, ist unklar.

		MS entwickelt		
		Ja	Nein	gesamt
Barkhof-Kriterien erfüllt	Ja	65 ¹	45 ²	110
	Nein	67 ³	172 ⁴	239
gesamt		132	217	349

Abbildung 23: Übersichtstabelle zur "Korteweg-Studie" (Genauigkeit der Barkhof-Kriterien)

Zahl der Herde und Entwicklung einer MS

Untersuchungen sind der Frage nachgegangen, inwiefern die Anzahl der Herde im ersten Kernspin bei typischen Beschwerden das Risiko erhöht, eine MS zu entwickeln. Die längste Untersuchung liegt hier über 20 Jahre bei 107 von ursprünglichen 140 Patienten aus London vor.²³ Interessanterweise entwickelten hier 20% der Patienten auch ohne irgendwelche Kernspinveränderungen zu Beginn der Erkrankung eine MS. Damit ist bei typischen Beschwerden trotz unauffälligem Kernspin das Risiko irgendwann an MS zu erkranken, erhöht. Das MS-Risiko ist schon bei 1-3 Herden dann 80%, 10 Herde oder mehr ändern die MS-Wahrscheinlichkeit nicht, allerdings das Risiko, eine Beeinträchtigung zu entwickeln. Eine systematische Übersichtsarbeit²⁴ zur Bedeutung der Anzahl von Kernspinherden für die MS-Diagnose kommt zu dem Ergebnis, dass das Kernspin nur begrenzt in der Lage ist, MS angemessen zu sichern bzw. auszuschließen.

Bedeutung des Liquors

Lange Zeit war die Bedeutung des Liquorbefundes nicht untersucht. In den USA wird diese Untersuchung zur MS-Diagnostik kaum durchgeführt. Erst 2008 legte Tintore²⁵ eine Untersuchung von 415 Liquoranalysen von CIS-Patienten mit einer Verlaufsbeobachtung von 4 Jahren aus Barcelona vor. Nur 50% der Patienten mit Nachweis von oligoklonalen Banden entwickelten innerhalb von 4 Jahren eine MS. Demgegenüber entwickelten 84% der liquornegativen Patienten keine MS. Insgesamt verdoppelte ein typischer Liquorbefund unabhängig vom MRT-Befund die Wahrscheinlichkeit eine MS innerhalb der 4 Jahre Beobachtungszeit der Studie zu bekommen. Des Weiteren sind auch ein MS-typischer Liquorbefund und zwei Herde im Kernspin für die Diagnosestellung ausreichend, wenn im Verlauf ein neuer Herd dazu kommt. Diese Kombination hatte in einer Studie²⁶ von 2007 mit 58 Patienten über 6 Jahre eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 96% ergeben. Die Ergebnisse einer Nervenwasseruntersuchung können außerdem helfen andere Erkrankungen, die MS-ähnliche Beschwerden verursachen können, auszuschließen (z.B. Borreliose).

Bedeutung der evozierten Potentiale (EVOP)

Die EVOP sind immer wieder als Instrument beschrieben worden, das auch „stumme“ Herde, das heißt Herde, die keine Beschwerden machen, entdecken kann. Gute Studien zur diagnostischen Bedeutung fehlen jedoch. Insofern lässt sich die Bedeutung der EVOP für die Diagnostik nicht wirklich beurteilen.

MS Entwicklung bei unterschiedlichen Erstbeschwerden

Wenige Untersuchungen haben die Bedeutung der Art der Erstbeschwerden für eine MS-Entwicklung betrachtet. In einer Untersuchung²⁷ bestand bei einer Rückenmarksentzündung nach durchschnittlich 39 Monaten mit 58% Wahrscheinlichkeit das höchste Risiko MS zu entwickeln, gegenüber 49% beim Hirnstammsyndrom und 37% bei der Sehnerventzündung. Betrachtet man aber in allen Gruppen nur die Patienten mit zusätzlich auffälligem Kernspin (ein oder mehrere Herde), so liegt das Risiko jeweils bei ca. 70%.

Sonderfall Sehnerventzündung

Bei Nachweis von Herden im MRT ist über 10 Jahre das MS-Risiko 72%, ohne Herde bei 25%.²⁸ Bei Nachweis von oligoklonalen Banden allein ist das MS-Risiko 42%, ohne Banden 16%.²⁹ Für Rückenmarksentzündung und Hirnstammsyndrom lassen sich diese Zahlen nicht aus der Literatur ableiten.

Welche Erkrankungen können eine MS imitieren?

Bei allen Diagnosekriterien der MS heißt es immer: Eine andere Erkrankung muss ausgeschlossen sein. Das kann im Einzelfall schwer sein. Eine häufige alternative oder Differentialdiagnose ist die **Borreliose**, also eine per Zeckenbiss übertragene Infektionserkrankung. In der Regel macht sie aber eher andere Beschwerden und einen anderen Liquor- und Kernspinbefund. Ausschlaggebend sind typische Hautveränderungen zu Beginn und Antikörper- sowie Borrelien-nachweistests aus Blut und Liquor.

Andere erregerbedingte Erkrankungen wären z.B. eine **Syphilis** oder auch eine Mitbeteiligung bei **HIV**.

Gefäßbedingte Erkrankungen, wie **kleine Schlaganfälle**, evtl. auf Basis einer Gefäßentzündung oder einer anderen Autoimmunerkrankung, die zu Gefäßveränderungen führt (z.B. Lupus erythematoses, Anti-Phospholipid-Syndrom) müssen manchmal ausgeschlossen werden. Bei einer Rückenmarks- und Sehnervenbeteiligung, muss an eine **Neuromyelitis optica** gedacht werden. Wenn nur das Rückenmark im Vordergrund steht, ist ein **Sjögren-Syndrom** zu diskutieren wie auch Tumore oder Gefäßmissbildungen im Rückenmark. Andere Autoimmunerkrankungen mit Befall des Zentralnervensystems und evtl. MS-ähnlichem Bild sind die **Neurosarkoidose** oder der **Morbus Behcet**.

Schwächen diagnostischer Tests bei MS

Das Schlüsselproblem aller diagnostischen Tests bei MS, ist die Tatsache, dass MS keine klar definierte Krankheit, sondern eher ein bestimmtes Reaktionsmuster des Nervensystems mit bestimmten Beschwerden ist. Mediziner nennen dies dann ein „Syndrom“.

Es gibt bis heute keinen einzigen Test, der sicher eine MS anzeigen kann.

Selbst eine Hirnprobenentnahme, die man selten durchführt, muss nicht immer eindeutige Klarheit bringen.

Eine MS-Diagnose gilt nur so lange man keine bessere hat.

Bisweilen muss man noch einige Jahre nach Diagnosestellung diese widerrufen. Dann liegt meist eine andersartige entzündliche Krankheit vor.

Eine MS-Diagnose kann nur über die Zeit gestellt werden.

Die MS-Diagnose ist ein Mosaik von typischen Beschwerden und Zusatzbefunden, vor allem im Kernspin und im Nervenwasser. Wesentlich für die Diagnosestellung ist, dass Beschwerden oder Befunde an verschiedenen Stellen im Nervensystem zu verschiedenen Zeiten auftreten. Der Vergleichs- oder Goldstandard ist dabei das Auftreten von mindestens 2 Schüben mit unterschiedlichen Beschwerden, enthalten in den so genannten Poser-Diagnosekriterien. Damit muss jeder neue diagnostische Test über einen zeitlichen Verlauf geprüft werden. Da bei der MS Abstände von mehreren Jahren zwischen Schüben der Erkrankung häufig sind, ist eine Beobachtung über mindestens 5 Jahre, besser noch 10 oder gar 20 Jahre, notwendig, um im Vergleich zum Goldstandard „Poser-Kriterien“ ziemlich sicher sagen zu können, ob ein neuer Test frühzeitig MS erkennen kann.

Häufige Fragen zur MS-Diagnostik

Was ist der Nutzen einer frühen MS-Diagnostik?

Der Nutzen einer frühen MS-Diagnosestellung ist umstritten. Eine frühe Diagnosestellung ist grundsätzlich dann sinnvoll, wenn ein guter Test und gute Therapiemöglichkeiten vorliegen, um den weiteren Krankheitsprozess entscheidend positiv zu beeinflussen. So wird durch frühe Diagnosestellung und Therapiebeginn versucht, unnötigen, bleibenden Schaden vom Patienten abzuwenden. MS-Medikamente sind jedoch nur begrenzt wirksam, nebenwirkungsreich und teuer. Der Nutzen einer Frühtherapie bezogen auf eine bleibende Beeinträchtigung ist nicht erwiesen. Deshalb bleibt der Nutzen einer frühen Diagnosestellung fraglich.

Ferner ist eine frühe Diagnosestellung möglicherweise von Nutzen, um angesichts des Verlaufs einer Erkrankung besser sein Leben planen zu können. Hier bestehen (siehe Folgekapitel) aber ebenso viele Unsicherheiten wie auf dem Feld der Therapie. Anfangs kann die Prognose nur sehr schwer abgeschätzt werden. Unter Umständen liegt ein gutartiger Verlauf vor, bei dem der Nutzen der Medikamente sehr fraglich ist.

Schließlich sind auch negative diagnostische Tests nur ein Beleg, dass aktuell keine MS vorliegt. Bei typischen Beschwerden im typischen Lebensalter muss aber dennoch von einem gegenüber der Normalbevölkerung erhöhten MS-Risiko ausgegangen werden.²⁷

Auf der anderen Seite besteht die Gefahr, dass Menschen, die sich eigentlich gesund fühlen, durch eine „zufällige“ Diagnosestellung verunsichert werden und vor eine Entscheidung für oder gegen eine Frühtherapie gestellt werden und damit psychisch belastet werden.

Welche Nebenwirkungen gibt es bei den diagnostischen Tests?

Es gibt gewisse Nebenwirkungen der diagnostischen Tests. So beschreiben Patienten, die im Kernspin lagen, die als sehr unangenehm empfundene Enge und die Lautstärke. Mit schweren Nebenwirkungen ist hier nicht zu rechnen. Die häufigste Nebenwirkung bei der Lumbalpunktion ist bei neuer Nadeltechnik¹⁴ bei bis zu 10% der Patienten das so genannte postpunktionelle Syndrom. Hier entwickeln sich Kopfschmerzen, die typischerweise nur in der Senkrechten auftreten und im Liegen verschwinden. Manchmal sind sie von Übelkeit und Erbrechen begleitet. Schlimmstenfalls muss man damit 7-10 Tage weitgehend das Bett hüten. Fast immer verschwinden sie nach dieser Zeit. Sehr selten kann es zu Infektionen und Blutungen kommen.¹⁴

Was passiert wenn ich trotz Beschwerden auf diagnostische Tests verzichte?

Je nach vorherrschenden Beschwerden ist die Bedeutung der diagnostischen Tests unterschiedlich zu werten. So sollten zum Beispiel bei bestimmten Beschwerden, insbesondere bei deutlich beeinträchtigenden, zunehmenden Symptomen andere schwerwiegende Krankheiten ausgeschlossen werden. Gibt es jedoch keinen Verdacht auf das Vorliegen einer anderen schwerwiegenden Erkrankung, geht der Patient kein Risiko ein, wenn MS-Diagnose-Tests nicht umgehend durchlaufen werden. Da MS keine Erkrankung ist, die durch frühe medikamentöse Therapie sicher grundlegend positiv beeinflusst werden kann, ist es verantwortbar, wenn die Tests zur Bestätigung des MS-Verdachts nicht umgehend angewandt werden.

MS verläuft über Jahrzehnte. Wenige Studien zum Verlauf (Prognosestudien) sind streng populationsbasiert d.h. erfassen alle MS-Betroffenen einer Region. Außerdem haben sich Diagnostik und Therapie der MS in den letzten Jahren sehr verändert, so dass alle älteren Untersuchungen zur Prognose mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Die Lebenserwartung ist vermutlich nicht eingeschränkt. Wahrscheinlich gibt es ca. 30% gutartige Verläufe. Im Mittel liegt die Gehstrecke nach 8 Jahren bei 500m, nach 20 Jahren bei 100m und nach 30 Jahren bei 10 m. Progrediente Verläufe haben eine schlechtere Prognose als schubförmige.

4. PROGNOSE: VERLAUF DER MS

Die MS beginnt meist um das 30. Lebensjahr.^{30,31,9,32} In 85% der Fälle ist die MS zu Beginn schubförmig, in 15% primär chronisch-progredient. Die Erstbeschwerden sind sehr variabel. In der London-Kohorte (s.u.) traten Sehnerventzündungen und Missempfindungen eher bei jungen Patienten auf, motorische Störungen eher bei älteren.

Allgemeine Informationen

Zum Verlauf der MS gibt es neben vielen Studien mit wenigen Teilnehmern und/oder kurzer Studiendauer 4 große Untersuchungen: eine aus der Stadt London in Kanada mit umliegenden Einzugsgebieten. Hier wurden 1099 Betroffenen mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 24 Jahren untersucht.^{30,33,34,35,36,37,38} Im Folgenden wird diese **London-Kohorte** genannt.

Dazu kommen die Untersuchungen aus dem französischen Lyon mit insgesamt 1844 Betroffenen, die im Jahr der letzten Datenerhebung 1997 eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 11 Jahren aufwiesen.^{31,39,40,41} Dies ist die **Lyon-Kohorte**.

Im schwedischen Göteborg wurden 308 Betroffenen mindestens 25 Jahre in der Zeit zwischen 1950 und 1989 nachuntersucht^{9,42}, die **Göteborg-Kohorte**.

Schließlich wurden ebenfalls in Kanada im Bundesstaat British Columbia 2837 Betroffenen im Mittel über 20 Jahre verfolgt^{43,44,45} die **British Columbia Kohorte**.

Alle diese Studien sind quasi populationsbasiert, d.h. sie erfassen einen großen Teil der MS-Betroffenen in der jeweiligen Region und die Studien beanspruchen, mehr als 80% der MS-Patienten der Region eingeschlossen zu

haben. Sicher populationsbasiert ist jedoch nur die Göteborg-Studie. Andere Untersuchungen zum MS-Verlauf finden sich in Deutschland, Norwegen, den USA, Dänemark, Italien, den Niederlanden und Frankreich. Sie erfüllen aber nicht wie die oben genannten Studien wichtige Gütekriterien für prognostische Studien.

Schubrate

Insgesamt liegt die Schubrate bei MS bei ca. 0,5 pro Jahr, nimmt aber im Verlauf ab. In der London-Kohorte fanden sich 0-1 Schub in den ersten 2 Jahren bei 61%, 2-4 Schübe bei 33% und mehr als 4 Schübe bei 5%. In der Lyon-Kohorte hatten in den ersten 5 Jahren 37% einen Schub, 24% 2 Schübe und 39% mehr als 2 Schübe.

Übergang in die sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform

Genaue Zahlen zur Anzahl der Patienten, die aus einer schubförmigen MS in einen sekundär chronischen Verlauf übergehen sind schwer zu erheben. Hier ist ein Schlüsselproblem das Bestimmen des Zeitpunktes, wann eine Progression eintritt und vor allem auch auf Basis welcher Beschwerde. Die vorliegenden Daten basieren auf dem EDSS; also zumeist einer zunehmenden Einschränkung der Gehstrecke. In der London-Kohorte wird geschlussfolgert, dass nach mehr als 26 Jahren über 90% der Patienten einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf haben.³⁰ In der Lyon-Kohorte sind nach 30 Jahren die Verläufe bei 75% der Patienten progredient.³¹ Die mittlere Zeit bis zum Beginn eines chronisch-progredienten Verlaufs liegt in allen Zentren bei 20 Jahren. Größere Studien, die konsequent alle schubförmigen Patienten über mehr als 20 Jahre verfolgt haben und dabei auch gutartige Fälle eingeschlossen haben, gibt es nicht.

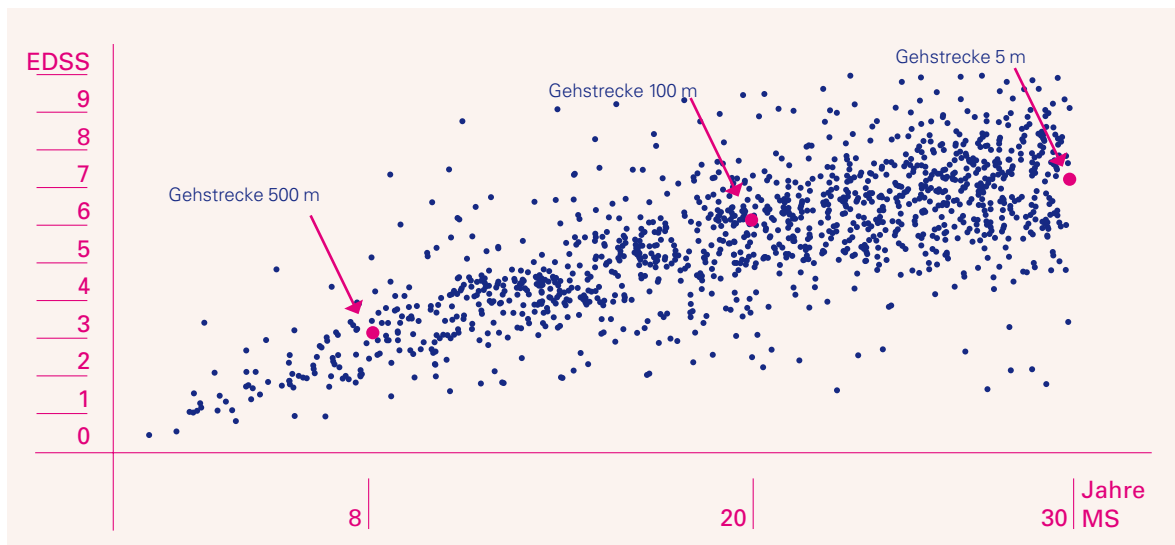


Abb. 24: MS-Verläufe (Lyon-Kohorte)

Entwicklung von Beeinträchtigungen

In allen Fallserien zeigen sich ähnliche zeitliche Verläufe bis zum Erreichen von „Meilensteinen der Beeinträchtigung“. So lag in der Lyon-Kohorte (Abb. 24) die Zeit bis zu einer Gehstrecke von 500m bei 8 Jahren, bis zu 100m bei 20 Jahren und die Zeit bis zu einer Gehstrecke von 10m bei 30 Jahren. In der British Columbia-Kohorte war bei der Hälfte der Betroffenen erst nach 30 Jahren eine Gehhilfe vonnöten.

Davon hatten 25 mindestens 10 Jahre später immer noch einen EDSS unter 3. Die Unterschiede lassen sich wahrscheinlich so erklären, dass in Dublin lediglich Patienten eines Universitätsklinikums untersucht wurden, also eine Gruppe, in der tendenziell Patienten mit schlechteren Verläufen dauerhaft zur Behandlung verbleiben, als bei einer Gruppe aller MS-Patienten einer Region.

Gutartiger (benigner) Verlauf

Bezüglich des benignen Verlaufs untersuchte die größte Fallserie 85% (169) der Betroffenen mit einem EDSS unter 3 (also ohne Einschränkung der Gehfähigkeit) nach 10 Jahren aus der British Columbia Kohorte. Nach 20 Jahren hatten 88 von 169 (52%) weiter einen EDSS unter 3, 27% hatten einen EDSS zwischen 3 und 6 und 21% einen EDSS über 6, also zumindest eine bedeutende Einschränkung der Gehfähigkeit. Eine Übersichtsarbeit⁴⁶ versucht die Gruppen mit gutartiger MS aus den Prognosestudien zu beschreiben. Hier reicht die Häufigkeit benigner Verläufe von 6-64% bei einer Definition von EDSS < 3 nach 10 Jahren Verlauf. In einer irischen Studie⁴⁷ waren bei 33 Patienten mit benignem Verlauf nach 10 Jahren weitere 10 Jahre später nur noch 30% mit einem EDSS unter 3. In einer kleinen populationsbasierten Studie⁴⁸ in den USA in Olmsted County, Minnesota hatten 28 von 162 Patienten einer Gruppe von MS-Patienten einen EDSS unter 2 über mindestens 10 Jahre.

MS-Sterblichkeit (Mortalität)

Die durchschnittliche Lebenserwartung von MS-Patienten ist heute wahrscheinlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht reduziert. Die Studien zur Beeinträchtigungsentwicklung geben meist keine Informationen zur Lebenserwartung, da dafür Verlaufsbeobachtungen über mehr als 40 Jahre erforderlich sind. Lediglich eine große populationsbasierte dänische Studie⁴⁹ liegt vor mit einer Beobachtungszeit von 1956 bis 1996 und Beobachtung von 9881 Betroffenen. Alle diagnostizierten MS-Betroffenen Dänemarks wurden in dieser Zeit registriert. Die Überlebenszeit betrug hier 28 Jahre für Männer und 33 Jahre für Frauen und war damit gegenüber der Allgemeinbevölkerung um 10 Jahre reduziert. Diese Zahlen beziehen sich aber auf Betroffene, deren Erkrankung in den 50-er Jahren des letzten Jahrhunderts begonnen hatte. Zu dieser Zeit waren weder ursächliche MS-Therapien zugelassen noch bestand eine so gute unterstützende medizinische Versorgung wie heute. So zeigt sich in der Studie, dass seit den 50-er Jahren

die Lebenserwartung kontinuierlich steigt. Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass Menschen, die jetzt eine MS-Diagnose erhalten, wenn überhaupt, nur eine geringfügig verkürzte Lebenserwartung haben.

Uniforme Progression

Alle großen Verlaufsstudien zeigen, dass die MS ab Beginn einer schleichenden Beeinträchtigungszunahme (der progredienten Phase) sehr

ähnlich verläuft. Das heißt es spielt dann scheinbar keine Rolle, ob vorher 2 Jahre mit Schüben, 15 Jahre mit Schüben oder gar keine schubförmige Phase vorangingen. Bei Eintritt der progredienten Phase werden die Meilensteine 100m Beeinträchtigung und 5m Beeinträchtigung im Mittel nach 12 bzw. 22 Jahren erreicht^{31,38} (Abb. 25). Aufgelagerte Schübe beeinflussen dabei die Progression wahrscheinlich nicht.

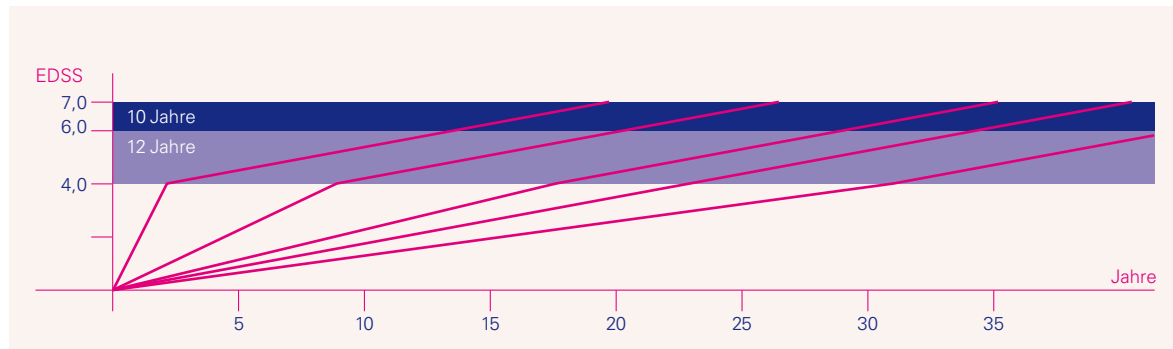


Abb. 25: Mittlere Zeit bis zum Erreichen verschiedener Beeinträchtigungsgrade

Prognosefaktoren

Die Verlaufsform und das Erkrankungsalter gelten bislang als einzige gesicherte Prognosefaktoren. So ist die Prognose besser bei einer schubförmigen Verlaufsform und einem jungen Erkrankungsalter. Als möglicherweise bedeutsam werden die Anzahl der Herde im Kernspin und die Rückbildungstendenz des Erstereignisses betrachtet. Andere Prognosefaktoren konnten wissenschaftlich nicht belegt werden.

Verschiedene Faktoren wurden daraufhin untersucht, ob Sie eine Aussage über den weiteren Verlauf der Erkrankung (die Prognose) erlauben. Hierzu wurde eine Vielzahl von Studien durchgeführt. Lediglich die Verlaufsform und mit Einschränkung auch das Alter bei Erkrankungsbeginn haben sich in den meisten Studien als bedeutsam herausgestellt.

Verlaufsform

Ein primär chronischer Verlauf (PPMS) führt früher zu bleibenden Beeinträchtigungen als ein schubförmiger Verlauf. Die Verlaufsform ist der stärkere prognostische Faktor: Die Progression bei PPMS ist im jüngeren wie höheren Lebensalter ähnlich.

Alter

Bei Beginn der MS in jungem Lebensalter ist die Prognose für die nächsten 10 Jahre bes-

ser als in höherem Lebensalter.⁴⁰ Bezogen auf die Gesamtlebensspanne hat aber ein 50-jähriger, der MS bekommt mit 60 (10 Jahre MS-Verlauf) weniger Beeinträchtigungen als ein 25-jähriger, der im 60sten Lebensjahr bereits 35 Jahre MS hat.

Dies wird in der folgenden Übersicht (Abb. 26) graphisch dargestellt. So kann man erkennen, dass in der Altersgruppe der über 50-Jährigen die Zeitspannen bis zum Erreichen der nächst höheren EDSS-Werte kürzer sind, als bei 20- bis 29-Jährigen. Somit scheint die Erkrankung in höherem Alter schneller fortzuschreiten. Patienten, die in jungen Jahren erkranken, haben jedoch aufgrund ihres länger währenden Krankheitsverlaufs im Mittel schon eine gewisse Beeinträchtigung entwickelt, wenn die älteren Patienten erst am Beginn ihrer Erkrankung stehen.

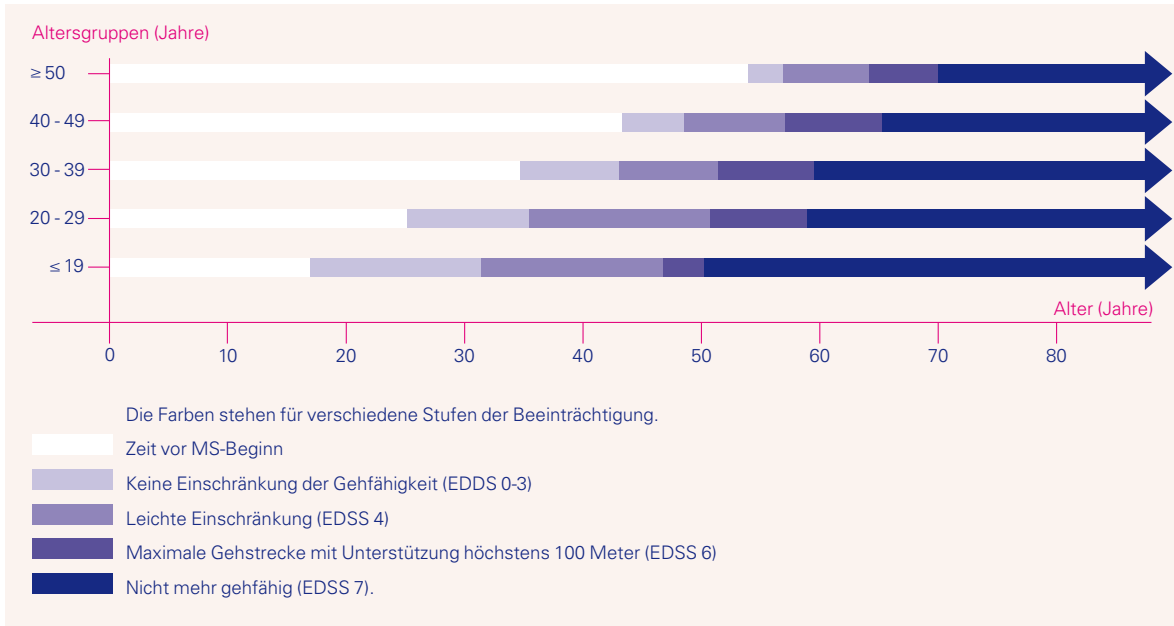


Abb. 26: Erkrankungsalter als Prognosefaktor

Prognosefaktoren – andere?

Zu allen anderen Faktoren liefern die vorliegenden Studien keine klaren Hinweise für einen Einfluss auf den Verlauf. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind hierzu zu widersprüchlich.

Die am häufigsten untersuchten Faktoren hierbei sind:

Geschlecht: Einige Studien sprechen für eine ungünstigere Prognose der MS bei Männern, welche häufiger einen primär chronischen Verlauf haben.

Schübe in den ersten 5 Jahren: Einige Daten sprechen für eine ungünstige Prognose bei sehr vielen Schüben in den ersten 5 Jahren. Allerdings scheint dieser Effekt, wenn überhaupt, nur für die Zeit bis zum Erreichen eines EDSS von 4 zu bestehen.

Rückbildung der Beschwerden nach dem ersten Schub: Andere Untersuchungen haben z.T. eine ungünstige Prognose zeigen können für Betroffene, die sich schon vom ersten Schub nur unvollständig erholt haben. Der Zeitabstand zum zweiten Schub wurde ebenfalls als Prognosefaktor formuliert.

Symptome bei Erkrankungsbeginn: Einige Studien sprechen für eine ungünstigere Prognose, wenn viele neurologische Symptome schon zu Beginn auftreten. Betrachtet man jedoch die gesamten Studienergebnisse, scheint die Art der Erstbeschwerden nicht prognostisch bedeutsam zu sein.

Weitere Untersuchungen: Über die Aussagekraft von Kernspindelfunden oder Befunden aus anderen Untersuchungen wie Nervenwassertests zur Vorhersage des Verlaufs, gibt es bislang keine klaren Erkenntnisse.

Der Befund im ersten Kernspin ist bislang der einzige Untersuchungsbefund, der möglicherweise auf den weiteren Verlauf einer MS hinweist. Nach einer aktuellen Studie²³ ist bei einer Anzahl von mehr als 10 Entzündungsherden eher mit der Entwicklung einer bleibenden Beeinträchtigung zu rechnen. Letztendlich liegen hierzu noch zu wenige Daten vor.

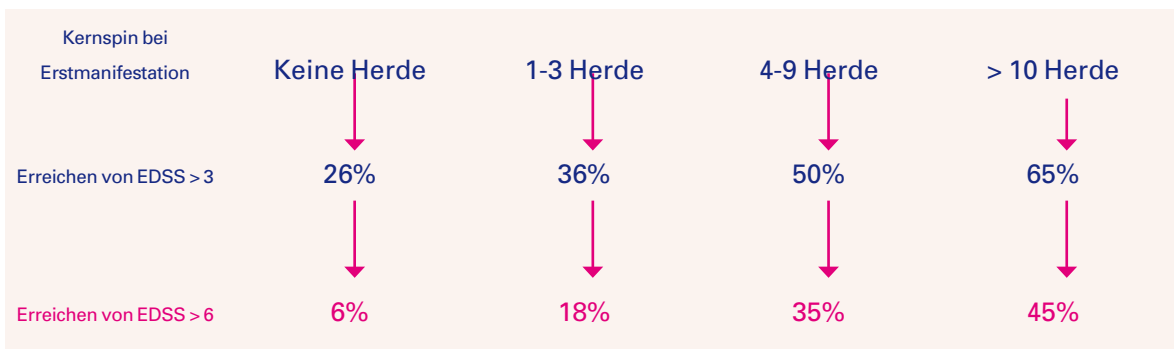



Abb. 27: MRT-Herde und Verläufe

Angegeben ist jeweils die Prozentzahl von 107 untersuchten Betroffenen, die einen bestimmten Beeinträchtigungsgrad nach 20 Jahren erreichen.²³

 Die Bedeutung des Kernspinbefundes bei Erkrankungsbeginn: Der Befund des Kernspins zum Zeitpunkt der Erstmanifestation hat möglicherweise prognostische Bedeutung. Hierzu liegt aber nur eine Verlaufsstudie mit Daten von 107 Patienten über 20 Jahre vor.²³

- Fast die Hälfte der Patienten (45%) mit mehr als 10 Herden im ersten Kernspin kann nach 20 Jahren weniger als 100m weit gehen (EDSS über 6)
- Mehr als ein Drittel (36%) der Patienten mit 3 oder weniger Herden im ersten Kernspin hat nach 20 Jahren eine deutlich bleibende Beeinträchtigung (EDSS über 3)
- 79% der Patienten mit typischen Beschwerden aber ohne Kernspinherde zu Beginn haben auch nach 20 Jahren keine sichere MS
- 39% hatten auch nach 20 Jahren einen gutartigen Verlauf (EDSS < 3). Die Zunahme des Volumens aller Herde in den ersten 5 Jahren hatte die größte Vorhersagekraft für die Entwicklung eines sekundär-chronischen Verlaufs.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass von den ursprünglich eingeschlossenen 140 Patienten nur 107 über 20 Jahre weiterverfolgt werden konnten. Was aus den anderen wurde, ist unklar. (Abb. 27)

Schwächen von Prognosestudien bei MS

Durch das Erfassen vor allem von schweren Krankheitsverläufen in MS-Studienzentren entsteht eine Auswahlverzerrung. Damit erscheint die MS ungünstiger im Verlauf, als sie wirklich ist. Hier besteht unter verschiedenen Wissenschaftlern Streit darüber, ob es einen gutartigen Verlauf der Erkrankung gibt oder nicht. Große, streng populationsbasierte Untersuchungen gibt es kaum. Darüber hinaus ist es eine offene Frage, was gutartig zu nennen ist: z.B. eine Gehstrecke von mindestens 500 Metern nach 20 Jahren, nach 30 Jahren oder gar keine Begrenzung der Gehstrecke.

Ob die großen Prognosestudien, deren Datenbanken Mitte der 90-er Jahre geschlossen wurden, die heute gültigen Prognosen widerspiegeln, ist darüber hinaus offen. Zum einen hat sich die medizinische Versorgung allgemein verbessert, zum anderen bestehen seit 1995 die ersten Zulassungen für MS-Medikamente. Schließlich wurden 2001 neue Diagnosekriterien eingeführt, die eine frühere Diagnosestellung erlauben.

Damit verändert sich die Prognose der MS vermutlich hin zu mehr gutartigen Verläufen.

Häufige Fragen zur MS-Prognose

Warum ist es schwierig meinen zukünftigen Krankheitsverlauf vorherzusagen?

Die MS ist eine Erkrankung mit einem sehr individuellen Verlauf. Abb. 24 auf Seite 29 zeigt das weite Spektrum der MS-Verläufe. Neben den errechneten Mittelwerten kann man aus der weit gestreuten, wolkenförmigen Punkterverteilung auf die Existenz der vielen, sehr unterschiedlichen Verläufe schließen.

Ob die Langzeitstudie aus Lyon (Abb.24), die 1997 beendet wurde und auf der die erwähnte Abbildung beruht, die heute gültigen Prognosen widerspiegelt, ist offen. Jedoch gibt es im Moment keine neueren, populationsbasierten Daten.

Welche Faktoren können mir dennoch helfen, meine Prognose einzuschätzen?

Die bisher durchgeführten Studien konnten nur die Verlaufsform der MS und das Erkrankungsalter als Prognosefaktoren sichern. Als möglicherweise bedeutsam zur Prognoseabschätzung werden die Anzahl der Herde im Kernspin (Abb. 27) nach dem Erstereignis und die Rückbildungstendenz des Erstereignisses angesehen.

Außerdem gibt es im Internet ein Rechenmodul (OLAP-Prognose-Kalkulator) auf englisch, das nach Eingabe der Patientendaten anhand von umfassenden Studiendaten Aussagen über den individuellen Verlauf in naher Zukunft trifft: www.slcmr.net/public

Welche Aussagen kann man über die Lebenserwartung treffen?

Auch hier stellt sich das Problem der fehlenden aktuellen, populationsbasierten Daten.

Man nimmt an, dass die Lebenserwartung im Grunde nur gering gegenüber der Normalbevölkerung verringert ist.

Diese Annahme ist jedoch nicht durch vorhandene Datensätze belegbar. In Dänemark bemühte man sich von 1949 bis 1996 alle MS-Patienten in ein Register aufzunehmen und ihren Krankheitsverlauf zu dokumentieren. Aus diesen Daten wurde eine um 10 Jahre verringerte Lebenserwartung für MS-Patienten errechnet. Auch hier ist einschränkend darauf hinzuweisen, dass das Register 1996 geschlossen wurde. Somit wurden hier Patienten beobachtet, die zu einer Zeit diagnostiziert wurden, als der Medizin noch nicht die modernen diagnostischen Test zur Verfügung standen und somit nimmt man an, dass die gutartigen Verläufe in dieser Datenerhebung unterrepräsentiert sind. Das Kernspin wurde erst Mitte der 80-er Jahre in die Diagnostik eingeführt. Des Weiteren sind die ersten MS-Medikamente 1995 zugelassen worden.

Kann man an MS sterben?

Insgesamt nimmt man an, dass nur ein sehr kleiner Anteil an Betroffenen direkt an MS z.B. durch einen Entzündungsherd im Atmungszentrum verstirbt. Todesursachen bei schweren MS-Verläufen sind meist Komplikationen, die sich z.B. aus der Bettlägerigkeit und schweren Blasenfunktionsstörungen ergeben, wie z.B. schwere Blasen- und Lungenentzündung oder Lungenembolie.

Gibt es gutartige Verläufe?

Verschiedene Definitionen für gutartige (benigne) Verläufe werden diskutiert. Definitionen beziehen sich auf eine lange Zeit mit geringer Beeinträchtigung im EDSS, so z.B. EDSS kleiner als 3,5 nach 10, 15, 20 oder mehr Jahren. Etwa ein Drittel der MS-Erkrankungen verläuft möglicherweise gutartig.⁴⁶

Jedoch kann diese Annahme nicht durch solide Daten bestätigt werden, da man annehmen muss, dass gerade jene MS-Erkrankte nicht erkannt werden, die einen gutartigen Verlauf nehmen. Daraus folgt, dass diese Patienten auch in den statistischen Erhebungen unterrepräsentiert bleiben. Durch den routinemäßigen Einsatz des Kernspin in der allgemeinen neurologischen Diagnostik werden heute jedoch immer häufiger mögliche MS-Patienten erkannt, die oft beschwerdefrei sind.

Zur Therapie der Erstmanifestation sind alle Interferone zugelassen. Aber auch für Copaxone® ist das Hinauszögern eines zweiten Schubs nachgewiesen. Ob die Frühtherapie grundsätzlich den Verlauf der MS verändert, ist offen. Zur Schubtherapie wird häufig Kortison gegeben. Diese Therapie hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf den Verlauf der MS.

5. THERAPIE

Therapie des akuten Schubs

Zur Schubtherapie wird häufig Kortison gegeben. Diese Therapie hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf den Verlauf der MS.

● Kortison

Bei einem akuten MS-Schub wird für gewöhnlich Kortison verabreicht. Bei der Kortisontherapie gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen: Das Medikament kann als Infusion oder Tablette gegeben werden, es gibt verschiedene Möglichkeiten der Dosierung und der Therapiedauer. Bei einem akuten Schub wird von Expertengremien in der Regel eine hochdosierte, kurzfristige Gabe von Kortison empfohlen.^{50,51,52} Es ist jedoch unklar, ob diese Anwendung gegenüber anderen möglichen Vorgehensweisen (z.B. niedriger Dosierung) von Vorteil ist. Die Kortisonbehandlung von akuten Schüben hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die langfristige Entwicklung der MS. Bei 25 von 100 Behandelten, also jedem vierten kommt es jedoch zu einer Verkürzung der Schubdauer, eine Minderung der Schubschwere ist wahrscheinlich. Leichte Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit und Hitzewallungen treten häufig auf. Bei einem von 100 mit Kortison behandelten Patienten ist mit dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen zu rechnen (Thrombose, Depressionen oder Wahnvorstellungen).

Zu ausführlichen Informationen zur Schubtherapie möchten wir auf die bereits erarbeitete Broschüre hinweisen (www.ms-netz-hamburg.de/Downloads).

Frühtherapie

Zur Therapie der Erstmanifestation sind alle Interferone zugelassen. Aber auch für Copaxone® ist das Hinauszögern eines zweiten Schubs nachgewiesen. Ob die Frühtherapie grundsätzlich den Verlauf der MS verändert, ist offen.

Übersicht über die Wirksamkeit der zugelassenen Medikamente

In Studien wurde untersucht, wie viele Patienten aufgrund einer Therapie keinen zweiten Schub bekamen und somit keine gesicherte MS entwickelten. Diese Studien unterscheiden sich in der Laufzeit, was ihre Vergleichbarkeit einschränkt.

In der Abbildung 28 sind die Zahlen zur Wirksamkeit jener Medikamente dargestellt, zu denen 2-Jahres-Daten verfügbar sind: Betaferon® und Rebif®. Die Zahlen beziehen sich auf 100 Patienten. Man kann herauslesen, wie viele der Behandelten einen Nutzen von der Therapie haben, also wie viele Patienten nach Erstmanifestation aufgrund des Medikaments innerhalb von zwei Jahren keinen zweiten Schub erfahren haben.

Die Zahlen der Avonex®-Studie mit einer Laufzeit von **18 Monaten** kommt zu folgendem Ergebnis: **17 Patienten** von 100 haben einen Nutzen durch die Therapie. Der Vertrauensbereich erstreckt sich von **8 bis 25**.

Die bisher nur auf Kongressen veröffentlichten Daten zu Copaxone® beziehen sich auf **drei Jahre** und zeigen einen Nutzen für **18** von 100 Patienten bezogen auf die Schubfreiheit. Der Vertrauensbereich liegt bei **10-26**.

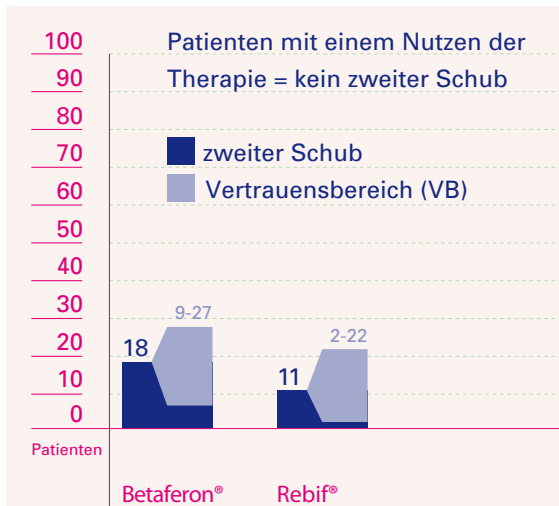


Abb. 28: Wirksamkeit der Frühtherapie

Der Vertrauensbereich

In Abb. 28 gibt der dunkelblaue Kasten den Anteil der Patienten (von 100 Patienten) an, die einen Nutzen von der Therapie haben. Der hellblaue Bereich beschreibt den Vertrauensbereich (siehe Glossar). Trifft oder schneidet der hellblaue Bereich die Grundlinie, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Die Studie hätte damit keinen Nutzen des Medikaments gezeigt. Ein Vertrauensbereich, der in den negativen Bereich geht, deutet an, dass die Therapie möglicherweise mehr Schaden als Nutzen hat.

dings in den Einschlusskriterien (s.o.).

Die Patienten der Rebif®-Studie und der Betaferon®-Studie hatten im Vergleich zur Avonex®-Studie mehr Entzündungsherde im Kernspinbild. Die Patienten der Avonex®-Studie erhielten zu Beginn eine Kortisontherapie und wurden früher behandelt. Die Studien sind also nur begrenzt vergleichbar. Fasst man die Studien zusammen (siehe Metaanalyse⁵⁶), so ergeben sich folgende Wirkungen der Frühtherapie.

😊 Wirkungen

Zur Therapie der Erstmanifestation sind Betaferon®, Avonex® und Rebif® zugelassen. In den Therapiestudien zu Betaferon® und Rebif® haben 16 von 100 Patienten nach Erstmanifestation innerhalb von zwei Jahren keinen zweiten Schub bekommen.⁵⁶ Ob die Frühtherapie grundsätzlich den Verlauf der MS verändert, ist offen.

📌 Interferone zur Frühtherapie

Interferone sind körpereigene Substanzen zur Grippeabwehr. Sie werden gentechnisch hergestellt. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt. Die Interferone müssen je nach Substanz (Avonex®, Betaferon®, Rebif®, Extavia®) in den Muskel oder in das Fettgewebe gespritzt werden. Auch in der Häufigkeit der Anwendung unterscheiden sie sich (1 bis 3,5 mal pro Woche).

Interferone bei Erstmanifestation




Zur Frage, ob eine ganz frühe Interferontherapie bereits nach dem ersten Schub die Entwicklung einer MS verzögern kann, wurden drei Studien durchgeführt: CHAMPS (Avonex®)⁵³; ETOMS (Rebif®)⁵⁴; BENEFIT (Betaferon®)⁵⁵. Insgesamt wurden 1159 Patienten mit Rebif®, Avonex® oder Betaferon® behandelt. Zielparameter (Endpunkt, s.o.) war dabei das Hinauszögern eines zweiten Schubs.

Die Studien hatten somit zum Ziel, die Entwicklung einer gesicherten MS nach den Poser-Kriterien (s.o.) aufzuhalten. In allen drei Studien wurden Patienten mit erstmaligen MS-typischen Beschwerden behandelt, die auch entzündliche Veränderungen im Kernspinbild hatten. Die Studien unterschieden sich aller-

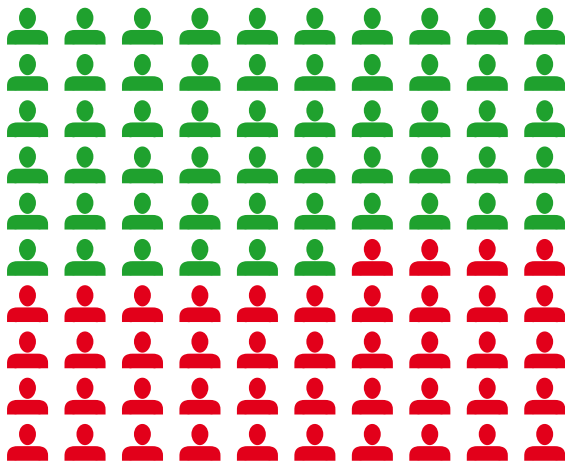
Anzahl der Patienten mit einem zweiten Schub innerhalb von zwei Jahren

Die Beantwortung der Frage, ob ein zweiter Schub verhindert werden kann, hat bei der Erstmanifestation eine besondere Bedeutung, weil nach der „alten Definition, den Poser-Kriterien (s.o.)“ mit dem Auftreten des zweiten Schubs die Diagnose der MS als gesichert galt. In den folgenden Grafiken wird die Anzahl der Patienten ohne zweiten Schub innerhalb von zwei Jahren dargestellt. Die Ergebnisse sind auf 100 Patienten bezogen. Die Behandlungsgruppe wird der Placebogruppe vergleichend gegenübergestellt. In einer dritten Grafik werden dann die Ergebnisse beider Gruppen zusammengefasst, um die tatsächliche Wirkung durch die Therapie zu zeigen.

Die Grafiken beziehen sich auf die Zahlen der Interferon-Studien mit einer Laufzeit von zwei Jahren: ETOMS und BENEFIT. Der Effekt der Behandlung zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten mit einem zweiten Schub in der Interferon- oder Behandlungsgruppe von denen in der Plazebogruppe abzieht. In diesem Falle (Abb. 29) sind es also $44 - 28 = 16$ von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren. Es müssen also 6 Patienten behandelt werden, damit bei einem Patienten Schübe verhindert werden.

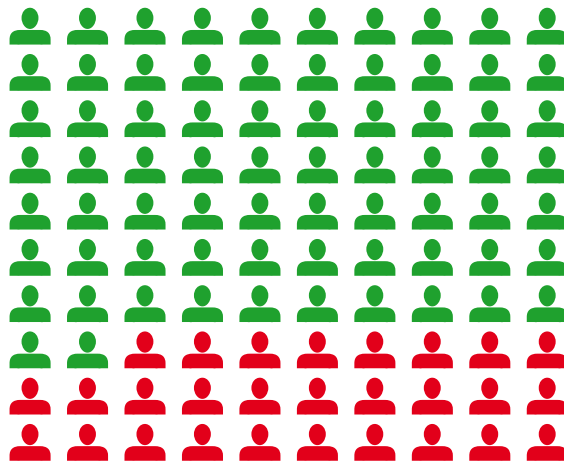
-  zweiter Schub
-  kein zweiter Schub
-  kein zweiter Schub aufgrund der Therapie

Plazebogruppe:



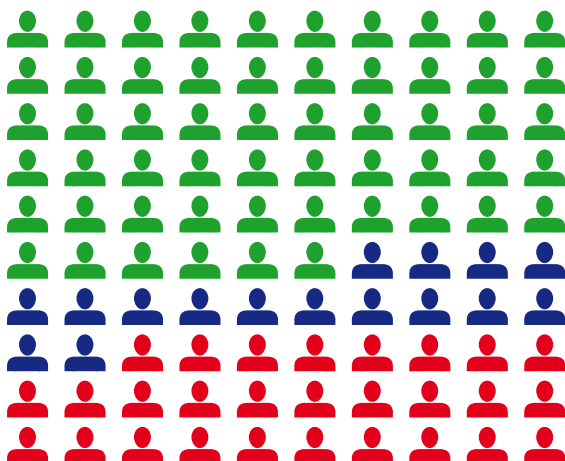
Plazebo: 44  von 100 Patienten entwickelten einen zweiten Schub in zwei Jahren

Behandlungsgruppe:



Interferone: 28  von 100 Patienten entwickelten einen zweiten Schub in zwei Jahren

Therapieeffekt:






16  von 100 Patienten profitieren von der Therapie, 84  +  von 100 Patienten haben keinen Nutzen von der Therapie

Abb. 29: Veranschaulichung des Interferon-Therapieeffekts

Weitere Effekte

Wirksamkeit auf die Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren: Nur in der Rebif®-Studie wurde die Beeinträchtigung mittels EDSS (s.o.) berichtet. Der durchschnittliche EDSS-Wert aller Teilnehmer änderte sich über zwei Jahre nicht. Allerdings hatte ein größerer Prozentsatz (20%) der Nicht-Behandelten eine andauernde Verschlechterung im EDSS im Vergleich zu den behandelten Patienten (15%). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Schubarate und Schubschwere: Zum Effekt auf die Schubarate und Schubschwere finden sich in den Studien keine Informationen. Im Kernspin feststellbare Wirkung: Die Anzahl von „Kontrastmittelspeichernden Herden“ im Kernspinbild war bei Interferon-behandelten Patienten geringer als in der Plazebogruppe. Dies galt auch für die Anzahl neuer Herde. Schließlich zeigte sich, dass die Herdgröße bei den Patienten, die Interferon erhielten, deutlich weniger zunahm, als bei Patienten in der Plazebogruppe. Wirkung von Interferonen auf ein Hinauszögern des zweiten Schubs: In den Studien wurde zusätzlich die Zeitspanne bis zu einem zweiten Schub erfasst. Durch die Interferontherapie ließ sich die Zeit bis zu einem zweiten Schub in der Rebif®-Studie um neun Monate und in der Avonex®-Studie um 13 Monate hinauszögern. Für die Betaferon®-Studie liegen diese Zahlen nicht vor. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, lässt sich der zweite Schub mit Interferon um durchschnittlich elf Monate im Vergleich zu Plazebo hinauszögern.

Wie groß sind die Therapieeffekte bei MS im Vergleich zu anderen Therapien?

Ein solcher Vergleich ist schwierig, weil Krankheiten und Therapien sowie Wirkungen und Nebenwirkungen nur sehr begrenzt vergleichbar sind. Wenn durch eine Therapie bei einer bestimmten Krankheit durch ein Medikament bei 100 Behandelten 2 Todesfälle verhindert werden, ist das sicher anders zu bewerten, als wenn von 100 behandelten MS-Patienten 2 schubfrei bleiben. Auch müssen die Art und die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit betrachtet werden. Wenn eine neue MS-Therapie die Erkrankung bei 50 von 100 Patienten zum Stillstand bringt, ist das eine sehr wirksame Therapie. Wenn gleichzeitig aber 10 von 100 aufgrund der Therapie sterben, ist das eine wichtige Information für die Entscheidungsfindung.

Anders betrachtet: Es müssten zwar nur 2 Patienten behandelt werden, damit bei einem die Erkrankung zum Stillstand kommt, aber einer von 5 Behandelten würde aufgrund der Therapie versterben. Auch die Zeit gilt es zu bedenken, da Studien nur eine begrenzte Laufzeit haben und Aussagen über Wirkungen und Nebenwirkungen nur für diesen Zeitraum gemacht werden können. Es ist sicher wichtig zu betrachten, ob in dem letzten Beispiel die Krankheit für 3 Monate, 5 Jahre oder sogar für immer zum Stillstand kommt. Im Folgenden sind einige Beispiele aufgeführt, die einen Anhalt dafür geben, wie groß die Therapieeffekte bei verschiedenen Erkrankungen sind.

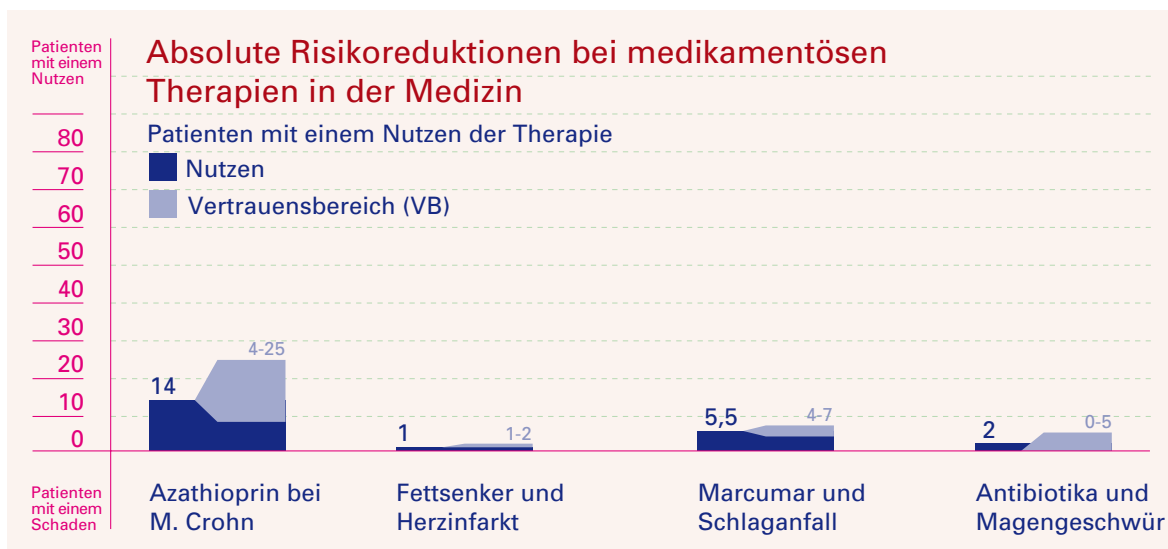


Abb. 30: Die Wirksamkeiten anderer medikamentöser Therapien, zur Erläuterung des Vertrauensbereichs siehe Lupe S.35

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung, die ähnlich wie MS in Schüben verläuft. Um einen Eindruck zu bekommen, ob die Effekte der MS-Therapien eher gering oder groß sind, kann beispielsweise der Effekt von Azathioprin auf das Verhindern von Schüben bei Morbus Crohn Patienten ohne aktuelle Krankheitsaktivität herangezogen werden. Hier haben 14 (Vertrauensbereich /VB: 4 -25) von 100 Patienten einen Nutzen von der Therapie über 1 Jahr, d.h. es müssen 7 Patienten behandelt werden, damit bei einem Patienten Schübe verhindert werden.⁵⁷

Herzinfarkt

Eine große Studie zur Gabe von Blutfettsenkern (Statine) zeigte, dass durch die Therapie bei weniger als 1 von 100 (0,6 auf 100, VB 1-2) behandelten Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren ein Tod durch Herzinfarkt verhindert wurde, d.h. es mussten 183 Patienten behandelten werden, damit ein Patient einen Nutzen hat.⁵⁸ Andererseits sind mit der Behandlung kaum Nebenwirkungen verbunden.

Schlaganfall

Ein Blutverdünnungsmittel (Marcumar) kann Schlaganfälle bei bestimmten Herzrhythmusstörungen verhindern. Hier haben 5,5 (VB 4-7) von 100 Patienten einen Nutzen über 2 Jahre Therapie, das heißt es müssen 18 Patienten behandelt werden, damit ein Patient keinen Schlaganfall erleidet. Andererseits gibt es gefährliche Nebenwirkungen: ungefähr 1 von 100 Patienten erleidet eine Hirnblutung aufgrund der Therapie.⁵⁹

Magengeschwür




Bei 2 (VB 0-5) von 100 Patienten führt eine Antibiotikatherapie zur Heilung von Magengeschwüren innerhalb von 4-6 Wochen, d.h. es müssen 50 Patienten behandelt werden, damit bei einem das Geschwür geheilt wird.⁶⁰

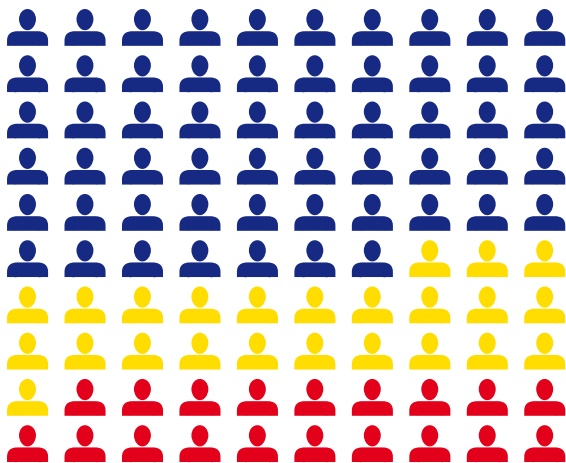
Nebenwirkungen

24 von 100 Patienten haben therapiebedingte, grippeähnliche Nebenwirkungen. 48 von 100 Patienten unter einer Rebif®- oder Betaferon®-Therapie haben therapiebedingt Einstichreaktionen. In der Avonex®-Studie gab es eine erhöhte Rate von Depressionen bei den Interferon-behandelten Patienten.

Grippeähnliche Symptome

Bei den mit einem der Interferone behandelten Teilnehmern traten häufiger grippeähnliche Symptome auf als bei den mit Plazebo behandelten. In der Interferongruppe hatten 43 von 100 Patienten grippeähnliche Nebenwirkungen, jedoch auch 19 von 100 in der Plazebogruppe. Therapiebedingt hatten somit 24 von 100 Patienten grippeähnliche Nebenwirkungen.

-  keine grippeähnlichen Nebenwirkungen
-  grippeähnliche Nebenwirkungen, Interferon-bedingt
-  grippeähnliche Nebenwirkungen, nicht Interferon-bedingt (Plazebogruppe)






Dabei haben 24 von 100 Patienten  therapiebedingt grippeähnliche Nebenwirkungen. 76 von 100 Patienten  +  haben keine therapiebedingten Nebenwirkungen

Abb. 31: Darstellung der Häufigkeit von grippeähnlichen Nebenwirkungen bei Interferontherapie

Hautreaktionen an der Einstichstelle

Bei der Therapie mit Rebif® und Betaferon® fanden sich oft Hautreaktionen an der Einstichstelle. Aber auch bei den mit Plazebo behandelten Patienten traten Hautreizungen an der Einstichstelle auf, so dass dies nicht ausschließlich als Nebenwirkung der Interferongabe gewertet werden kann. In der Rebif®- und Betaferon® Studie hatten 52 von 100 Behandelten und 10 von 100 Plazebo-Behandelten solche Nebenwirkungen. 42% der Reaktionen sind somit durch das Interferon verursacht.

Depressionen

Auffallend war in der Avonex®-Studie das häufigere Auftreten von Depressionen in der Behandlungsgruppe: 20 von 100 mit Interferon Behandelten gegenüber 13 von 100 mit Plazebo Behandelten erlitten eine Depression. Daraus folgt: 7 von 100 Patienten hatten therapiebedingt eine depressive Verstimmung. Allerdings fanden sich unter Rebif® und Betaferon® keine gehäuften Depressionen, so dass die Bedeutung des Ergebnisses unter Avonex® nicht klar ist.

Schwere Nebenwirkungen

In der Rebif®-Studie wurden in der Behandlungsgruppe 6 und in der Plazebogruppe 5 „schwerwiegende Ereignisse“ dokumentiert. In der Avonex®-Studie wird bei einem Patienten unter Avonex®-Therapie und bei 7 Patienten unter Plazebo ein solches Ereignis benannt. Dabei wird in beiden Studienberichten nicht genauer erklärt, ob ein Zusammenhang zu den Medikamenten bestand. In der Betaferon®-Studie hatten 20 Patienten unter Betaferon® und 11 Patienten unter Plazebo ein schwerwiegendes Ereignis. Hier wird ein Leberwertanstieg als häufigste Ursache genannt.

Andere Nebenwirkungen

Über andere Nebenwirkungen wird in den Veröffentlichungen nicht berichtet.

Schwächen der Interferonstudien zur Erstmanifestation

Der Haupt-Endpunkt der beiden vorliegenden Studien war das Auftreten eines zweiten Schubs. Bei der Behandlung von Patienten mit einer Erstmanifestation der MS liegt das Hauptaugenmerk jedoch vielmehr auf der Frage, ob der Krankheitsverlauf durch eine solche Therapie grundsätzlich verändert werden kann und damit das Fortschreiten der krankheitsbedingten Beeinträchtigungen verlangsamt werden kann. Hierüber kann aber anhand der vorliegenden Studienergebnisse allenfalls spekuliert werden.

Informationen zur langfristigen Wirkung der Frühtherapie

In der CHAMPIONS-Studie⁶¹ wurden 53% der Patienten der Avonex®-Studie 3 Jahre weiter beobachtet, wobei die Patienten in der Placebogruppe dann auch Avonex erhielten. Nach 5 Jahren wurde verglichen, wie viele der Patienten die bereits von Beginn an Avonex® erhielten gegenüber den Patienten mit verzögerter Gabe nach 2 Jahren eine sichere MS entwickeln und ob es einen Unterschied in der Beeinträchtigung gibt. Hier fanden sich bei den Frühbehandelten 13% weniger sichere MS-Diagnosen nach 5 Jahren.

In der Beeinträchtigung hatten nach 5 Jahren 11% der Frühbehandelten einen EDSS über 3 gegenüber 14% der verzögert behandelten Patienten. Eine ähnliche Analyse wurde für 83% der Patienten der BENEFIT-Studie unternommen. Hier wurde der Effekt einer sofortigen Therapie gegenüber einem um 1 Jahr verzögerten Beginn der Therapie nach 5 Jahren analysiert. 14% der Patienten unter der Frühtherapie hatten einen Nutzen bezogen auf das Verhindern eines zweiten Schubes. 4% hatten therapiebedingt keine Beeinträchtigungszunahme im EDSS.⁶²

Bedeutung des Kernspins

Die Studien zur Erstmanifestation haben außerdem Erkenntnisse über die Aussagekraft von Kernspinveränderungen für den weiteren Krankheitsverlauf erbracht. Hier zeigte sich, dass die Anzahl von Entzündungsherden keinen klaren Hinweis auf die weitere Krankheitsaktivität gibt. In der Avonex®- und der Rebif®-Studie ergab sich dazu:

- Die Wahrscheinlichkeit, einen zweiten Schub zu erleiden, war in beiden Studien unabhängig

von der Anzahl der Entzündungsherde.

- In der Avonex®-Studie war der Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen, die auch nach Kortisontherapie blieben, mit einem erhöhten Risiko verbunden, einen zweiten Schub zu erleiden.⁶³

- In der Rebif®-Studie hatten 47% der Patienten mit mehr als neun Herden zu Beginn innerhalb von zwei Jahren einen zweiten Schub gegenüber 24% der Patienten mit weniger als neun Herden. Allerdings gab es insgesamt nur 17 von 309 Patienten, die weniger als neun Herde hatten, was die Bedeutung dieses Unterschieds unsicher macht.⁶⁴

Welches Interferon hilft besser bei der Frühtherapie?

Es gibt keinen direkten Vergleich der Frühtherapeutika Avonex®, Rebif® und Betaferon®.

Vergleicht man die Studien zur Frühtherapie, so scheint der Therapieeffekt unter Avonex® und Betaferon® größer zu sein. Nach 2 Jahren Therapie hatten 17 von 100 unter Avonex® und 18 von 100 unter Betaferon® gegenüber 11 von 100 Behandelten unter Rebif® zusätzlich keinen zweiten Schub. Der Unterschied ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Studienmethoden und Teilnehmer der Studien zurückzuführen. So zeigten die Patienten in der Rebif®-, aber auch in der Betaferon®-Studie bei Studienbeginn eine deutlich höhere Krankheitsaktivität.

Da andererseits Rebif® in einer niedrigen Dosierung gegeben wurde, kam möglicherweise nicht seine volle Wirksamkeit zum Tragen. Rebif® ist zur dreimal wöchentlichen Gabe bei schubförmiger MS zugelassen. In der Rebif®-Studie wurde 22µg Rebif® nur einmal wöchentlich verabreicht. Die Studie hat gezeigt, dass auch eine so geringe Dosis in der Anfangsphase der MS einen zweiten Schub aufhalten kann. Unter Rebif® zeigten sich weniger grippeähnliche Nebenwirkungen als unter den beiden anderen Interferonen.

? Häufige Fragen zur Interferontherapie

Wer sollte früh behandelt werden?

Der Verlauf der MS ist individuell unterschiedlich. Von den behandelten Patienten hätte mehr als die Hälfte auch ohne Therapie über 2 Jahre keinen weiteren Schub entwickelt. In zwei der drei Studien werden aufgrund der ersten Symptome Hinweise auf den weiteren Verlauf, so genannte „Prognosemarker“, gesucht.

- In der Rebif®-Studie waren Beschwerden in mehreren neurologischen Funktionen (z.B. Doppelbilder und Missempfindungen) zu Beginn der MS ein Hinweis auf einen baldigen zweiten Schub.
- In der Avonex®-Studie war ein jüngeres Lebensalter ein Hinweis auf einen baldigen zweiten Schub⁵³

Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den oben beschriebenen Untersuchungen. Insgesamt zeigen alle Studien zur Bedeutung bestimmter Patientenmerkmale bei Erstmanifestation für den Verlauf sicher nur eine Bedeutung des Lebensalters und der Verlaufsform. Große Untersuchungen haben keine klare Bedeutung von Art und Schwere der Erstbeschwerden zeigen können.⁴¹

Im deutschsprachigen Raum haben sich MS-Experten geeinigt, nur solche Patienten frühzeitig zu behandeln, die mehr als sechs Entzündungsherde oder andere prognostisch ungünstige Faktoren zeigen.

Als solche werden gewertet:

- gleichzeitiges Auftreten unterschiedlicher Beschwerden
- schwere Beeinträchtigungen beim ersten Schub
- eine langsame Rückbildung der Beschwerden.

Dabei lassen sich diese Vorgaben nicht direkt aus den Studiendaten ableiten. Für die Zahl von sechs Herden wird z.B. eine diagnostische Studie⁶⁴ herangezogen. Hier zeigte sich allerdings eine Zahl von neun oder mehr Herden als bester prognostischer Hinweis, einen zweiten Schub und damit eine sichere MS zu entwickeln. Zur Entwicklung von Beeinträch-

tigungen bei dieser Anzahl von Entzündungsherden gibt es keine Daten. In einer englischen Langzeitstudie⁶⁵ waren 10 oder mehr Läsionen mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Was passiert, wenn man kein Interferon nimmt?

Die Erkrankung folgt dem natürlichen Verlauf. Der natürliche Verlauf der Erkrankung, das heißt der Verlauf ohne Therapie, ist individuell sehr unterschiedlich und lässt sich schwer vorhersagen. Die Wahrscheinlichkeit, eine MS zu entwickeln, lässt sich am ehesten mittels des Musters im Kernspin bestimmen (s.o.). Dennoch gibt es Patienten, die auch mit auffälligem Kernspin nach Jahren keine weiteren Beschwerden entwickeln.

Wie erfolgt die Durchführung der Therapie?

Prinzipiell kann sich jeder Patient nach entsprechender Anleitung durch eine Krankenschwester die Spritzen selbstständig verabreichen. Bei Problemen mit der Handhabung der Spritzen können Injektionshilfen eingesetzt werden. Die Anleitung zum Spritzen, zum Umgang mit dem Medikament und möglichen Nebenwirkungen wird in MS-Schwerpunktpraxen sehr ausführlich von entsprechend fortgebildetem Pflegepersonal angeboten. In der Apotheke erhalten die Patienten bei Einlösung des Rezepts alle zusätzlich notwendigen Materialien.

Wie lange kann man und wie lange muss man Interferone nehmen?

Da Interferone weder die Erkrankung heilen noch zum Stillstand bringen, stellen sie eine Dauertherapie dar. Bei offensichtlicher Verschlechterung der Erkrankung oder deutlichen Nebenwirkungen muss das Absetzen des Interferons und ein Medikationswechsel überlegt werden.

Wie ist die Lebensqualität unter Interferonen?

Auf jeden Fall besteht eine Einschränkung durch die ein- bis dreimal wöchentliche Spritzengabe und die häufigen Nebenwirkungen. Diese lassen oft nach sechs Wochen nach, können aber auch anhalten. Bis zu 10 % der Behandelten haben auch noch nach dem ersten Jahr grippeähnliche Nebenwirkungen.⁶⁶ Nach einigen Jahren Therapie entstehen bei einigen Patienten Verhärtungen im Unterhautfettgewebe. Der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen ist unterschiedlich.

Machen Interferone depressiv?

Bei 35-55% der MS-Patienten treten irgendwann depressive Verstimmungen auf. In der ersten großen Interferonstudie⁶⁷ kam es in der mit Interferon behandelten Gruppe zu zwei Selbstmordversuchen bei 249 Patienten. Damals wurde vermutet, dass Beta-Interferon die Entwicklung von Depressionen fördert. In einer Metaanalyse von sieben MS-Studien war jedoch kein depressionsfördernder Effekt nachzuweisen.

Zwei kleinere Untersuchungen^{68,69} zeigten eher eine Besserung von depressiven Symptomen. Eine individuelle Vorgeschichte mit Depressionen ist allerdings mit dem Risiko verbunden, erneut eine Depression unter Beta-Interferon zu entwickeln. Zusammenfassend lässt sich sagen: Wenn früher schon eine Depression aufgetreten ist, muss besonders auf ein Wiederauftreten geachtet werden. Eine sichere Kontraindikation für eine Interferontherapie bei Patienten mit Depression besteht jedoch nicht. Wahrscheinlich gibt es eine Gruppe von Patienten, die aufgrund bestimmter genetischer Faktoren auf Interferone mit Depressionen reagieren.

Copaxone zur Frühtherapie

Copaxone ist ein Eiweiß dessen Struktur dem Myelin (der Nervenummantelung) ähnelt. Man nimmt derzeit an, dass die Entzündungszellen, die bei MS das Myelin angreifen, durch das Medikament abgelenkt werden.

Diese Substanz muss täglich in das Fettgewebe gespritzt werden.

Copaxone® bei Erstmanifestation

Die PRECISE-Studie hat den Nutzen der Copaxone®-Therapie bei Erstmanifestationen der MS untersucht. Diese Studie wurde aber bisher nur auf Kongressen vorgestellt. Hier wurden 481 Patienten mit einem MS verdächtigen Ereignis 3 Jahre behandelt mit dem Ziel, einen zweiten Schub hinauszuzögern. 18 von 100 Patienten hatten therapiebedingt keinen 2. Schub innerhalb von 3 Jahren Therapie, 82 von 100 Patienten hatten demnach keinen Nutzen von der Therapie. Auch im Kernspin waren Effekte sichtbar. Es wurden weniger Kontrastmittel-Anreicherungen und eine geringere Anzahl neuer Herde nachgewiesen.

Es gibt bisher keine verlässlichen, aussagekräftigen Studiendaten, ob und wie man jenseits der Immuntherapien den Verlauf der MS früh beeinflussen kann. Das heißt nicht, dass diätetische Maßnahmen, Sport oder psychologische Maßnahmen sicher ohne Effekt auf die Krankheitsentwicklung sind.

6. WAS KANN MAN SONST TUN?

Vitamin D

Vitamin D wirkt möglicherweise immunmodulierend. In Tierversuchen gibt es Hinweise für einen Nutzen bei einer MS-ähnlichen Erkrankung. Eine klinische Studie findet gegenwärtig in Australien statt. Eine neue Untersuchung bei 200.000 Krankenschwestern in den USA zeigt, dass die Einnahme von Vitamin-D möglicherweise vor der Entwicklung einer MS schützt.⁷⁰ Ob auch eine therapeutische Wirksamkeit besteht, muss offen bleiben.

Enzymtherapie

Eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Therapie mit Phlogenzym® (6 Tabl. täglich) wurde bei 289 Patienten mit schubförmiger MS (z.T. auch mit Progression) über zwei Jahre durchgeführt.⁷¹ Unter Phlogenzym® hatten 64 von 145 (44%) Patienten keine Schübe im Laufe der Studie, unter Plazebo 55 von 144 (38%) Patienten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Im EDSS fand sich eine Zunahme der Beeinträchtigung bei 40 Patienten unter Phlogenzym® (28%) und bei 38 Patienten (26%) unter Plazebo. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant. Da insgesamt der Beeinträchtigungsgrad gering war und auch nur ein geringer Teil der Patienten eine Beeinträchtigungszunahme hatte, könnte dies das negative Ergebnis der Studie erklären.

Linolensäure

Einige Studien sprechen für eine geringere Beeinträchtigungszunahme bei Zufuhr von Linolensäuren oder anderen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere in frühen Phasen der Erkrankung. Die Befunde sind nicht statistisch gesichert.

😊😞 Wirkungen und Nebenwirkungen

Seit den 70er Jahren wurden 4 Doppelblindstudien zur Therapie der schubförmigen MS mit unterschiedlichen Dosierungen der Linolensäure mit insgesamt 493 Patienten durchgeführt. In der Studie⁷² von 1989 wurden Fischölkapseln mit zwei anderen ungesättigten Fettsäuren verwandt (s.u.). In den Studien von Bates und Millar⁷³ bei schubförmiger MS waren in der Therapiegruppe die Schübe kürzer und leichter. In der Studie⁷⁴ von Paty wurden auch Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf eingeschlossen. Hier zeigte sich kein Effekt. Diese Studien wurden von Dworkin⁷⁵ zusammenfassend analysiert. Bei insgesamt 181 Patienten fand sich während einer zweijährigen Beobachtungszeit eine um 0,29 EDSS-Punkte geringere Zunahme der Beeinträchtigung unter Linolensäure. Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant. In der Plazebogruppe gab es 4 von 100 schubfreie Patienten mehr. Auch dieses Ergebnis war nicht statistisch sicher.

1989 wurde eine weitere Studie⁷² mit einem Abkömmling der Linolensäure durchgeführt, der auch in Fischölkapseln enthalten ist. Die Patienten erhielten 20 Kapseln mit je 500 mg Fischöl täglich, was 1,7 g Eicosapentaensäure und 1,1 g Docosahexaensäure täglich entspricht. In der Studie wurden über 2 Jahre 312 Patienten mit schubförmiger MS mit einem Schub innerhalb der letzten zwei Jahre untersucht. Hier zeigten 45% unter Linolensäure (66 von 145) und 55% (82 von 147) unter Plazebo eine Beeinträchtigungszunahme im

EDSS. Damit profitieren 10 von 100 (VB: -1 - 22) Patienten von der Therapie. Das Ergebnis war aber statistisch nicht signifikant, sondern zeigte nur einen Trend auf. Bei einer Subgruppenanalyse der geringer beeinträchtigten Patienten konnte in dieser Studie ebenfalls nur ein Trend nachgewiesen werden, der auch für die Parameter Schubrate, Schubschwere und Schubdauer galt.

Schwächen der Studien zur Linolensäure-Therapie

Sämtliche Linolensäurestudien sind nicht nach heutigen Studienstandards konzipiert. Insofern müssen die Ergebnisse mit Vorsicht bewertet werden. Am ehesten erfüllt die Studie von Bates¹ moderne Standards. In ihr wurden ausreichend viele Patienten untersucht. Allerdings gab es in dieser Studie keine echte Placebogruppe, da diese Patienten im Gegensatz zur Linolensäuregruppe eine Diätberatung erhielten. Es ist somit möglich, dass der Nutzen der Therapie durch die Wirkung der Diätberatung auf die Ernährungsgewohnheiten in der Placebogruppe verdeckt wurde.

Sport

Bislang gibt es kaum Untersuchungen zu den biologischen Wirkungen von Sport bei MS. Ein Nutzen auf Lebensqualität und einzelne Beschwerden ist in einer Metaanalyse⁷⁶ belegt. Eine kleine Studie⁷⁷ zeigte bei 57 Patienten, die über 6 Monate an einer Yoga-Therapie teilnahmen, eine Besserung von MS-bedingter Müdigkeit, aber keine Veränderung in anderen Bereichen der Lebensqualität, der Stimmung oder geistiger Funktionen.

Aus Untersuchungen zu Sport und Immunsystem sowie Untersuchungen mit alten Menschen finden sich jedoch Hinweise, dass Sport sowohl das Immunsystem moduliert als auch möglicherweise Reparaturmechanismen im Nervensystem fördert.

Stressmanagement und Empowerment

Lange besteht eine wissenschaftliche Diskussion, ob Stressbelastungen sowohl den Ausbruch einer MS als auch das Auftreten von Schüben der Erkrankung mit beeinflussen. Eine Metaanalyse⁸ kommt zu dem Schluss, dass die Mehrzahl der Studien für einen solchen Zusammenhang spricht. Insofern erscheinen Stressmanagement und Bearbeitung psychischer Belastungen sinnvoll, wenn gleich bislang keine Studie einen möglichen positiven Effekt solcher Maßnahmen auf den Verlauf untersucht hat. Eine Untersuchung zur Feldenkraismethode zeigte positive Effekte auf depressive Verstimmung, Ängstlichkeit und Selbstwertgefühl.⁷⁸

Eine neue Untersuchung⁷⁹ konnte zeigen, dass ein Schubmanagementprogramm, mit dem Ziel eigenverantwortlich Schübe zu managen (so genanntes Empowerment) dazu führt, dass weniger Schübe auftreten. Möglicherweise hat das verbesserte Kontrollgefühl der Patienten einen Einfluss auf die Entwicklung von Schüben.

Das heißt, Stärkung des Kontrollgefühls mit Information (Bsp. Schulung), Verhaltensänderung (Bsp. Sport), aber auch grundsätzlich „Was tun“ (Bsp. Placebogabe) haben möglicherweise einen Effekt zumindest auf die Schubrate der Erkrankung.

7. GLOSSAR

A

Aktivierungsmarker

Bestimmte Eiweißsubstanzen, die sich zum Beispiel auf der Oberfläche von Zellen oder im Blut finden und anzeigen, dass eine erhöhte entzündliche Aktivität vorliegt.

Alternativtherapie

(auch Komplementärtherapie):

Therapiekonzepte, die nicht mit der klassischen Schulmedizin gelehrt werden und teilweise auf Heilungskonzepten anderer Kulturen beruhen. Damit sind sie „komplementär“ = ergänzend zu den Standardtherapien.

Aminosäuren

Moleküle, aus denen die Körpereiwieße (sogenannte Proteine) zusammengesetzt sind.

Antikörper

Vom Körper gebildete Eiweißkörper, die sich speziell an Fremdstoffen, z.B. Viren anlagern und helfen, diese zu inaktivieren. Darüber hinaus beeinflussen sie aber auch Zellfunktionen.

Antioxidantien

Substanzen, die die Reaktion von Molekülen mit Sauerstoff und damit die Bildung weiterer schädlicher Produkte verhindern.

Aufgelagerte Schübe

Schübe, die bei einem ansonsten chronischen Verlauf zusätzlich auftreten.

B

Blut-Hirn-Schranke

Der Übergang vom Blut ins Gehirn ist durch bestimmte Zellen und Verbindungen abgedichtet. Man nennt ihn Blut-Hirn-Schranke.

Blutzellen

sind Leukozyten (weiße Blutzellen) und Erythrozyten (rote Blutzellen).

C

Cochrane Kollaboration

Die Cochrane Kollaboration ist ein Zusammenschluss von Medizinern und Wissenschaftlern, die versuchen, Diagnose- und Therapiekonzepte gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zusammenzufassen und zu bewerten, d.h. nach der Qualität der wissenschaftlichen Belege für eine bestimmte Behandlung.

Cochrane Review

Systematische Übersichtsarbeit über eine bestimmte Therapie, meist als Metaanalyse.

D

Degenerativ (in Bezug auf MS)

Nervengewebe wird auch ohne Entzündungsreaktion zerstört

Doppelblind

Patient und Arzt wissen nicht, wer bei einer Studie die wirksame Substanz und wer ein Placebo erhält.

DNS (DNA)

Desoxyribonukleinsäure. Auf dieser ist unsere Erbsubstanz gespeichert.

E

EDSS

Expanded Disability Status Scale, erweiterte Beeinträchtigungsskala. Die Einordnung erfolgt durch eine neurologische Untersuchung.

Einschlusskriterien

Bestimmte Eigenschaften, die ein Patient haben muss, um an einer Studie teilzunehmen.

Entzündungszellen

Zellen des Bluts, die Entzündungsreaktionen auslösen und damit vor allem fremde Substanzen (Bakterien, Viren) abwehren sollen. Zu ihnen zählen vor allem die weißen Blutzellen.

Erstmanifestation

Erste Symptome einer Multiplen Sklerose bei schubförmiger MS, also der erste Schub.

Evidenz (-grad)

Wissenschaftliche Sicherheit eines Ergebnisses, nicht gleichbedeutend mit hoher Wirksamkeit. Es kann z.B. eine sehr gute Evidenz für die Wirkungslosigkeit einer Substanz geben.

Evidenzbasierte Medizin (EBM)

Methodik, mit der eine objektive und nachvollziehbare Bewertung medizinischer Studien erfolgt.

Evozierte Potentiale (EVOP)

Die Nerven werden elektrisch stimuliert und bei einer verlängerten Reizweiterleitung bis zur Hirnrinde kann auf eine mögliche Nervenschädigung geschlossen werden. Je nach Fragestellung kann man visuelle (VEP), sensible (SEP), oder magnetische Reize (transkranielle Magnetstimulation) setzen.

F

Fatigue

Ausgesprochen wie „fatig“. Ein Gefühl der großen Müdigkeit oder Ermüdbarkeit, das sowohl körperlich als auch geistiger Art sein kann. Fatigue ist manchmal die Hauptbeschwerde bei MS.

G

Gesamtläsionslast

Die Gesamtanzahl oder auch die errechnete Gesamtfläche an Entzündungsherden (Läsionen) im Kernspin.

H

Haupt-Endpunkt/Haupt-Zielpunkt

Der Beurteilungsmaßstab in einer Studie für die Wirksamkeit einer Therapie, z.B. das Auftreten von Schüben.

I

Immunglobuline

siehe Antikörper; es werden verschiedene Immunglobulinklassen unterschieden:

- IgM: frühe Infektabwehr
- IgG: späte Infektabwehr
- IgA: Antikörper, die vermehrt im Speichel zu finden sind

Immunmodulation

Feinregulation des Abwehrsystems.

Immunsuppression

Hemmung des Abwehrsystems.

Intramuskulär (i.m.)

lat. für in den Muskel, meist bezogen auf die Gabe von Spritzen.

K

Kernspintomogramm (Kernspin) oder Magnetresonanztomogramm (MRT)

Beim Kernspintomogramm werden durch ein starkes Magnetfeld alle Atomkerne im Körper ausgerichtet. Gemessen wird dann nach Ausschaltung des Magnetfeldes, wie die Atomkerne in ihren Grundzustand zurückschwingen. Dieser Prozess kann auf unterschiedliche Arten analysiert werden. Meist werden T1- und T2-gewichtete Aufnahmen gemacht. In T1 lassen sich besser bleibende Schäden, als so genannte schwarze Löcher erkennen. Die Entzündungsherde erscheinen hier schwarz. In T2 können die meisten Entzündungsstellen gesehen werden, wobei hier nicht festgestellt werden kann, ob eine bleibende Schädigung auftritt.

Klinisch isoliertes Syndrom (KIS oder CIS)

Erstmaliges Auftreten von MS-typischen Beschwerden wie Sehnerventzündung, Rückenmarksentzündung.

Klinisch relevant

Studien können statistisch sichere Ergebnisse bringen, ohne klinisch relevant (bedeutsam) zu sein. Wenn man z.B. zeigen kann, dass ein MS-Medikament dazu führt, dass Patienten 3 m weiter gehen können, dann ist das klinisch nicht relevant

Konfidenzintervall

Siehe Vertrauensbereich

Kontraindikationen

Gründe, aus denen ein bestimmtes Medikamente nicht gegeben werden darf.

Kontrastmittel

Ein Kontrastmittel (meist Gadolinium) wird während des Kernspintomogramms über die Vene gegeben und in akut entzündlichen Läsionen gespeichert. Auf den T2-Bildern sind diese dann als helle Punkte sichtbar.

Kontrastmittelspeicherung / kontrastmittelanreichernde Entzündungsherde

Kontrastmittel sammelt sich in frisch entzündlichen Herden des Gehirns, bedingt durch eine Störung der Blut-Hirn-

Schranke. Damit können diese im Kernspin sichtbar gemacht werden.

Kontrollgruppe

Gruppe von Personen, die eine bestimmte Therapie nicht erhält.

Kontrollierte Studie

Studie, die nach einem strukturierten Protokoll vorgeht.

L

Langzeitstudie/Langzeitnebenwirkungen

Studie, die versucht über längere Zeit Wirkungen und Nebenwirkungen zu erfassen. Bei MS kann man erst ab 5 Jahren von Langzeitstudien reden.

Leukopenie

Verminderung der weißen Blutzellen.

Leukozyten

alle weißen Blutzellen = Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten.

Lymphozyten (B, T)

Lymphozyten sind eine Untergruppe der weißen Blutzellen. Die T-Lymphozyten greifen bei der MS über Botensubstanzen direkt Nervenzellen an und sind die wichtigsten Vermittler der Krankheit. Aber auch B-Lymphozyten, die Antikörper produzieren, haben bei MS eine Bedeutung.

M

Metaanalyse

Rechnerische Zusammenfassung mehrerer Studienergebnisse im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit.

Magnetresonanztomogramm (MRT)

siehe Kernspintomogramm

McDonald-Kriterien

2001 eingeführte Diagnosekriterien, die vorwiegend auf dem Kernspinbefund beruhen und eine Diagnosestellung schon nach dem 1. Schub ermöglichen.

Mittelwert

Errechnet sich aus der Summe aller Einzelwerte geteilt durch die Gesamtzahl an Werten.

MSTKG

Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe. Gruppe von MS-Experten im deutschsprachigen Raum, die sich auf bestimmte Therapieempfehlungen für die Behandlungspraxis zu einigen versuchen.

Myelin

Die Isolationsschicht der Nerven besteht vor allem aus Myelin. Gegen dieses Myelin richten sich bei der MS die autoaggressiven (= selbstzerstörerischen) Zellen.

N

Nebenwirkungen (Häufigkeiten):

Nach internationaler Konvention werden mit „sehr häufig“ die Nebenwirkungen beschrieben, die bei mehr als 10% der Patienten auftreten. „Häufig“ sind diejenigen, die bei 1-10% und „gelegentlich“ die, die bei 0,1-1% auftreten. „Selten“ meint die Nebenwirkungen, die sich bei 0,01-0,1% der Patienten zeigen und „sehr seltene“ Nebenwirkungen treten nur in weniger als 0,01% Fällen (also bei weniger als 1 von 10.000 Patienten) auf.

Negativdaten

Daten, die gegen die Wirksamkeit eines Medikaments sprechen.

Nervenwasser (Liquor)

Klare Flüssigkeit, die das Gehirn und Rückenmark umspült und von speziellen Zellen im Gehirn selbst produziert wird.

O

Oligoklonale Banden:

Antikörper, die von einigen wenigen (griechisch: oligo) Antikörperzellen (Klone) produziert werden. Diese lassen sich nach Trennung verschiedener Eiweiße als schwarze Streifen auf einem Teststreifen erkennen.

P

Pilotstudie

Vorstudie oder auch Phase-1 oder Phase-2-Studie mit der erste Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Medikaments erhoben werden.

Plazebo

Scheinmedikament ohne Wirkstoffe.

Poser-Kriterien

Alte MS-Diagnosekriterien, die vor allem darauf beruhen, dass 2 Schübe aufgetreten sein müssen, damit die Diagnose „Multiple Sklerose“ sicher gestellt werden kann.

Progression

Zunahme der Beeinträchtigung.

prospektive Studie

Erst nach der Planung einer Studie werden Daten erhoben; im Gegensatz zur retrospektiven Studie, wo alte Daten neu ausgewertet werden.

p-Wert

abgeleitet von Probability = Wahrscheinlichkeit. Der p-Wert gibt die Signifikanz an. Damit wird die statistische Sicherheit ausgedrückt, mit der ein Ergebnis nicht als zufällig betrachtet wird.

R

Randomisiert

Zufallsverteilt

RCT

Randomised Controlled Trial
= randomisiert kontrollierte Studie

S

Schubrate

Anzahl von Schüben über eine bestimmte Zeit, meist pro Jahr oder pro 2 Jahre.

Sensitivität

Sensitivität und Spezifität sind die wichtigsten Kenngrößen, die die Qualität eines diagnostischen Tests beschreiben. Die Sensitivität beschreibt, wie sicher der Test eine vorliegende Erkrankung erkennt (siehe Seite 7).

Signifikanz/signifikantes Ergebnis

Statistische Auswertungen der Studienergebnisse haben ergeben, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf Zufall beruhen.

Spezifität

Sensitivität und Spezifität sind die wichtigsten Kenngrößen, die die Qualität eines diagnostischen Tests beschreiben. Die Spezifität beschreibt, wie genau ein Test nicht erkrankte Menschen richtig als nicht erkrankt erkennt (siehe S.7).

Subkutan (s.c.)

lat. für unter der Haut, meist bezogen auf die Gabe von Spritzen.

T

T1-Läsionen

Entzündungsherde in T1-gewichteten Kernspinbildern.

T2-Läsionen

Entzündungsherde in T2-gewichteten Kernspinbildern, siehe auch Kernspin

V

Verblindung

Strategie, die sicher stellen soll, dass Patienten und Ärzte nicht wissen, wer das wirksame Medikament bekommt und wer das Scheinmedikament.

Vertrauensbereich (Konfidenzintervall)

Statistischer Wert, der die Genauigkeit des Ergebnisses angibt. Je größer der Vertrauensbereich, desto ungenauer ist das Ergebnis. (Siehe Seite 36, Abb 28)

Verumgruppe

Patientengruppe, die die „wahre“ (verum = wahr) Substanz bekommt.

Z

Zielpunkt (primär und sekundär)

siehe Hauptendpunkt

Zulassungsstudie

Studie, die angelegt ist, um eine Zulassung für ein Medikament von den Gesundheitsbehörden zu bekommen. Mit der Zulassung wird das Medikament auch erstattungspflichtig für die Krankenkasse.

8. SCHLAGWORTVERZEICHNIS

Aufnahme		Fischöl	43
Kontrastmittel	47	FLAIR	21
T1	20 21 23 47 49 54	Frühtherapie	5 6 27 28 35 36 40 42
T2	20 21 23 47 49 54	Goldstandard	8 25 27
Avonex®	35 36 37 39 40 41	grippeähnliche Nebenwirkungen	39
Barkhof-Kriterien	23 24 25	gutartiger Verlauf	27
Beeinträchtigung	10 11 16 17 21 26 27 30 31 32 33 34 37 40 43 48	Interferone	35 36 37 39 41 42
Betaferon®	35 36 37 39 40	Kernspin	15 19 20 23 24 25 26 27 28 31 32 33 34 37 41 42 46 47 49
Blutfettsenkern	38	Aufnahmen	23 47
CIS	15 16 25 26 47	Bedeutung	6 7 14 21 22 23 26 28 33 36 39 40 41 47
Copaxone®	35 42	klinische Relevanz	8
Depression	39 42	Komplementärtherapie	45
Diagnoseverfahren	5 6 8	Konfidenzintervall	8 47 49
Dissemination	19 23 24	Korteweg-Studie	25
EDSS	10 11 29 30 31 32 33 34 37 40 43 44 46 54	Kortison	21 35
Einschlusskriterien	7 36 46	Krankheitsaktivität	21 38 40
Endpunkt	7 8 36 40 46	Linolensäure	6 43 44
Enzymtherapie	6 43	Liquor	20 21 22 23 24 25 27 48
Erstereignis	25 34	McDonald-Kriterien	19 24 25 47
Erstmanifestation	16 24 32 33 35 36 40 41 42 46	Metaanalyse	7 42 45 47
Evidenzbasierte Medizin (EBM)	46	MS	3 5 6 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 38 40 41 42 43 44 45 46 47 48 52 53 54 55 56 57
Evozierte Potentiale (EVOP)	23 46		

Myelin	12 13 22 42 48	Studien	3 6 7 8 10 11 25 26 29 30 31 32 34 35 36 37 38 40 41 42 43 44 46 47
Nebenwirkungen	6 7 11 22 28 35 38 39 40 41 43 47 48	Subgruppenanalyse	44
Nervenwasser	8 20 21 22 27 48	Subtypen	13
Oligodendrozyt	12	T1	20 21 23 47 49 54
oligoklonale Banden	22	T2	20 21 23 47 49 54
Plazeboeffekt	11	Tentorium	20
Plazebogruppe	7 11 36 37 39 40 43 44	Therapieeffekt	7 11 37 40
Poser-Kriterien	19 27 36 48	Therapiegruppe	7 43
PPMS	17 23 25 31	transkranielle Magnetstimulation	46
Prognose	3 5 27 29 31 32 33 34 41 52	Uniforme Progression	31
Prognosefaktoren	5 31 32 34	Ventrikel	20 21
RCT	7 49	VEP	15 23 25 46
Rebif®	35 36 37 39 40 41	Verblindung	11 49
Schub	15 16 19 25 29 32 35 36 37 40 41 4 2 43 46 47	Verlauf	3 5 6 10 14 16 17 18 21 24 25 26 2 7 29 30 31 32 33 34 35 36 41 43 44 45 52
Schubrate	11 29 37 44 49	Verlaufsformen	5 16
Schubtherapie	3 35	Verlaufsstudien	31
Schwächen	6 33 40 44	Vertrauensbereich	8 35 36 47 49
Sensitivität	9 25 26 49	Vitamin D	43 56
SEP	23 46	Wirksamkeit	6 7 11 35 36 37 40 43 46 48
signifikant	8 36 37 43 44		
Spezifität	9 25 26 49		
SPMS	17		
Sport	43 44		
SRMS	16		
Sterblichkeit	5 30		
Stressmanagement	44		

9. WEITERE INFORMATIONEN

Bei allen weiteren Informationsquellen haben wir die Qualität nicht beurteilt. Die Quellen sind den Informationen der Selbsthilfverbände und der Website der Stiftung Lebensnerv entnommen. Die wenigsten Quellen liefern evidenzbasierte Informationen.

Informationsquellen in Hamburg

DMSG Landesverband Hamburg
Eppendorfer Weg 154 | 20253 Hamburg
Telefon: 040 / 422 44 33
Email: dmsg-hamburg@dmsg.de
Website: www.dmsg.de/hamburg

MS Netz Hamburg
Website: www.ms-netz-hamburg.de

Institut für Neuroimmunologie
und klinische MS Forschung (inims)
MS Sprechstunde
Falkenried 94 | 20251 Hamburg
Telefon: 040 / 428 03 27 94
Email: multiplesklerose@uke.de

Adressen

DMSG Bundesverband e.V.
Küsterstr. 8 | 30519 Hannover
Telefon: 0511 / 9 68 34-0
Telefax: 0511 / 9 68 34-50
Email: dmsg@dmsg.de
Website: www.dmsg.de

Lebensnerv – Stiftung zur Förderung
der psychosomatischen MS-Forschung
Krantorweg 1 | D - 13503 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 - 436 35 42
Fax: +49 (0) 30 - 436 44 42
Website: www.lebensnerv.de
Email: lebensnerv@gmx.de

Internet

www.amsel.de

Die Multiple Sklerose Plattform. Angebot von aktuellen Informationen für Betroffene und Interessierte.

www.imssf.org (englisch)

Ein umfangreiches Angebot speziell für MS-Betroffene und deren Angehörige findet man bei der International MS Support Foundation (IMSSF) von Jean Sumption aus Arizona, USA.

www.msif.org (englisch)

Die MSIF mit Sitz in London ist die Internationale Föderation der MS-Gesellschaften. Sie liefert eine umfangreiche Webpräsenz mit vielen Verweisen und Adressen.

www.mentalhelp.net (englisch)

Das Mental Health Net bietet umfangreiche Informationen zu unterschiedlichen Erkrankungen und hält eine Liste von durch Besucher/Innen bewerteten Links zu englisch-sprachigen Webseiten bereit. Auf der Webseite unter „select topic“ „multiple sclerosis“ auswählen.

www.msdecisions.org.uk (englisch)

Hier bietet der MS-Trust (www.mstrust.org.uk) eine (englischsprachige) Online-Entscheidungshilfe zu Immuntherapien an.

www.slcmr.net/public (englisch)

Als Instrument zur Entscheidungsfindung gibt es hier ein Rechenmodul (OLAP-Prognose-Kalkulator), das aus den Patienteninformationen anhand von Studiendaten Prognosen über den individuellen Verlauf in naher Zukunft trifft.

www.nationalmssociety.org (englisch)

In den USA ist die National MS Society (NMSS) der weltweit größte MS-Forschungsförderer.

Gruppen/ Foren/ Blogs:

www.multiple-sklerose-e-v.de

Initiative Selbsthilfe Multiple Sklerose Kranker (M.S.K.)

www.ms-webring.de

Diese Webseite gibt einen Überblick über die Homepages von Gruppen sowie Privatpersonen zum Thema MS.

www.ms-world.de

Hier findet man zahlreiche Foren zum Thema MS mit reger Beteiligung.

www.ms-reporter.de

Ein Blog, der sehr aktuell neue, interessante Beiträge liefert.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.
2. La Mantia L, Eoli M, Salmaggi A, Milanese C. Does a placebo effect exist in clinical trials on multiple sclerosis? Review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 1996;17(2):135-9.
3. Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt* 2000;71(4):288-94.
4. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47(6):707-17.
5. Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E, Luukkaala T, Koskenvuo M, Elovaara I. Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins. *Eur J Neurol* 2008;15(10):1106-10.
6. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002;6(10):1-73.
7. Swingler RJ, Compston DA. The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med* 1992;83(300):325-37.
8. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004;328(7442):731.
9. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116 (Pt 1):117-34.
10. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71(2):129-35.
11. van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA, Scheltens P, Lycklama a Nijeholt GJ, Polman CH, et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(4):675-83.
12. Goodin DS. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? *Ann Neurol* 2006;59(4):597-605.
13. Daumer M, Neuhaus A, Morrissey S, Hintzen R, Ebers GC. MRI as an outcome in multiple sclerosis clinical trials. *Neurology* 2009;72(8):705-11.
14. Williams J, Lye DC, Umapathi T. Diagnostic lumbar puncture: minimizing complications. *Intern Med J* 2008;38(7):587-91.
15. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552-68.
16. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-31.
17. 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(1):121-7.
18. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.
19. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60(1):27-30.
20. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61(2):217-21.
21. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52(1):47-53.
22. Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, Rovira A, Frederiksen J, Miller D, et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5(3):221-7.
23. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(Pt 3):808-17.
24. Whiting P, Harbord R, Main C, Deeks JJ, Filippini G, Egger M, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ* 2006;332(7546):875-84.
25. Tintore M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
26. Villar LM, Garcia-Barragan N, Sadaba MC, Espino M, Gomez-Rial J, Martinez-San Millan J, et al. Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;266(1-2):34-7.
27. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57(2):210-5.
28. Brodsky. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65(6):727-32.
29. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI, Tourtellotte WW. The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1998;51(3):885-7.

30. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, 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 (Pt 1):133-46.
31. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126(Pt 4):770-82.
32. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006;66(2):172-7.
33. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112 (Pt 6):1419-28.
34. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114 (Pt 2):1045-56.
35. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 1991;114 (Pt 2):1057-67.
36. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122 (Pt 4):625-39.
37. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122 (Pt 4):641-7.
38. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006;129(Pt 3):584-94.
39. 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.
40. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129(Pt 3):595-605.
41. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129(Pt 3):606-16.
42. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9(3):260-74.
43. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology* 2005;65(12):1919-23.
44. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007;68(7):496-500.
45. Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(3):314-24.
46. Ramsaransing GS, De Keyser J. Predictive value of clinical characteristics for 'benign' multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14(8):885-9.
47. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(2):148-52.
48. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004;56(2):303-6.
49. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127(Pt 4):844-50.
50. Gruppe MTK. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1999;70:371-86.
51. Gruppe MTK. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. 1.Ergänzung: Dezember 2000. *Nervenarzt* 2001;72:150-7.
52. Excellence NioC. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8: www.nice.org.uk, 2003.
53. Jacobs. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. Jacobs LD,*(1) Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschield CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW, and the CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904. *Am J Ophthalmol* 2001;131(1):154-155.
54. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357(9268):1576-82.
55. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(7):1242-9.
56. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintore M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD005278.
57. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000067.
58. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
59. Hart RG, Aguilar MI. Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25(1):26-32.
60. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003840.
61. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66(5):678-84.
62. 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(9585):389-97.

63. **MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group.** *Neurology* 2002;59(7):998-100
64. **Barkhof F, Rocca M, Francis G, Van Waesberghe JH, Uitdehaag BM, Hommes OR, et al.** Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta 1a. *Ann Neurol* 2003;53(6):718-24.
65. **Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH.** A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346(3):158-64.
66. **Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial.** The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45(7):1277-85.
67. **Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I.** Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 2001;57(12 Suppl 5):S3-9.
68. **Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K.** Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation. *J Neurol* 2002;249(7):815-20.
69. **Borras C, Rio J, Porcel J, Barrios M, Tintore M, Montalban X.** Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1999;52(8):1636-9.
70. **Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al.** Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(1):60-5.
71. **Baumhackl U, Kappos L, Radue EW, Freitag P, Guseo A, Daumer M, et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral hydrolytic enzymes in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(2):166-8.
72. **Bates D, Cartlidge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA, et al.** A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(1):18-22.
73. **Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ, Wright HP, Smith AD, Belin J, et al.** Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *Br Med J* 1973;1(5856):765-8.
74. **Paty DW.** Double-blind trial of linoleic acid in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983;40(11):693-4.
75. **Dworkin RH, Bates D, Millar JH, Paty DW.** Linoleic acid and multiple sclerosis: a reanalysis of three double-blind trials. *Neurology* 1984;34(11):1441-5.
76. **Motl RW, Gosney JL.** Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008;14(1):129-35.
77. **Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, et al.** Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(11):2058-64.
78. **Huntley A, Ernst E.** Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. *Complement Ther Med* 2000;8(2):97-105.
79. **Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, Nubling M, Heesen C.** Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult Scler* 2009;15(1):96-104

11. QUALIFIKATION UND INTERESSENSKONFLIKT DER AUTOREN



Prof. Dr. med. Christoph Heesen

ist Facharzt für Neurologie, seit 1995 Leiter der MS-Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und seit 2006 stellvertretender Direktor des Instituts für Neuroimmunologie und klinische MS-Forschung (inims).

Dr. phil. Sascha Köpke

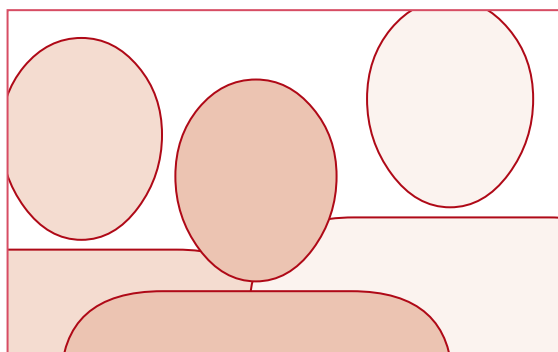
ist Gesundheits- und Pflegewissenschaftler und Krankenpfleger, seit 2003 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Gesundheitswissenschaften der Universität Hamburg sowie Rehabilitation Fellow der amerikanischen MS-Gesellschaft mit langjähriger Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit neurologischen Erkrankungen.

Korbinian Fischer

ist Medizinstudent und hat im Rahmen seiner Doktorarbeit diese Broschüre und das zugehörige Schulungsprogramm mitentwickelt.

Finanzierung

Diese Broschüre wurde nach den Kriterien einer evidenzbasierten Patienteninformation erarbeitet. C. Heesen hat den Grundtext



geschrieben, der von den Koautoren überarbeitet wurde. Die Finanzierung erfolgte anhand einer Forschungsstipendiums der amerikanischen MS-Gesellschaft für S. Köpke sowie einer Förderung durch Merck Serono.

Interessenskonflikt

C. Heesen wird in seiner Tätigkeit als Leiter der MS-Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durch verschiedene Drittmittel von der Industrie unterstützt. Dabei beteiligt sind die Firmen Biogen Idec, Bayer-Vital Schering, Merck-Serono, Novartis, Octapharma und Teva-Aventis.

S. Köpke wird gegenwärtig von der amerikanischen MS Gesellschaft im Rahmen eines Rehabilitation Fellowship gefördert.

Dank

Wir danken den zahlreichen Patienten, die bei den Lesbarkeitstests und Rechtschreibprüfungen im Rahmen der Entwicklung dieser und anderen Broschüren unterstützt haben.