

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. ALEXANDER STORCH

KLINISCHE CHARAKTERISTIK UND PROGNOSTISCHE FAKTOREN VON TREMOR UND ATAXIE DER OBEREN EXTREMITÄT BEI MULTIPLER SKLEROSE

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

JULE LARA MÖLLER | GEB. AM 23.08.1994 IN PADERBORN

AUS RIBNITZ-DAMGARTEN

ROSTOCK | 2025

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005524

ERSTGUTACHTER: PROF. DR. MED. HABIL. T. KIRSCHSTEIN

EINRICHTUNG: OSCAR-LANGENDORFF-INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

ZWEITGUTACHTER: PD DR. MED. T. KÖGLSPERGER

EINRICHTUNG: NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DRITTGUTACHTER: PD DR. MED. R. REESE

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

JAHR DER EINREICHUNG: 2025

JAHR DER VERTEIDIGUNG: 2025

TEILE DIESER ARBEIT WURDEN ALS POSTERPRÄSENTATION AUF DEM DEUTSCHEN KONGRESS FÜR
PARKINSON UND BEWEGUNGSSTÖRUNGEN VOM 25.–27. APRIL 2024 IN ROSTOCK AUSGESTELLT.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
1.1	MULTIPLE SKLEROSE.....	1
1.2	EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.3	ÄTIOLOGIE	2
1.4	PATHOPHYSIOLOGIE	4
1.5	VERLAUFSFORMEN.....	5
1.6	DIAGNOSE	6
1.7	THERAPIE	7
1.8	KLINISCHE MANIFESTATION.....	10
II.	FRAGESTELLUNG UND HERLEITUNG DER METHODIK	14
III.	PATIENT:INNENKLIENTEL UND METHODEN	16
3.1	SCORES.....	17
3.1.1	EDSS.....	17
3.1.2	MOCA.....	18
3.1.3	BDI-II	18
3.1.4	MFIS-5.....	19
3.1.5	SARA	19
3.1.6	KLINISCHE TREMOR-BEURTEILUNGSSKALA NACH FAHN, TOLOSA, MARIN	20
3.2	STATISTIK	21
IV.	ERGEBNISSE	22
4.1	SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN	22
4.1.1	GESCHLECHTERVERTEILUNG	22
4.1.2	ALTERSVERTEILUNG	22
4.1.3	FAMILIENANAMNESE	22
4.2	LIFESTYLE-FAKTOREN	22
4.2.1	SPORT/PHYSIOTHERAPIE	22
4.2.2	NIKOTINKONSUM	23
4.2.3	ALKOHOLKONSUM	23

4.3	KLINISCHE DATEN	24
4.3.1	KRANKHEITSDAUER	24
4.3.2	VERLAUFSFORMEN	24
4.3.3	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	24
4.3.4	ERSTSYMPTOMATIK	25
4.3.5	KLINISCHE UNTERSUCHUNG	25
4.3.6	LABORDATEN	26
4.4	SCORES	27
4.4.1	EDSS	27
4.4.2	MOCA	27
4.4.3	BDI-II	29
4.4.4	MFIS-5	29
4.5	DER TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX	29
4.5.1	SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN	30
4.5.1.1	GESCHLECHTERVERTEILUNG	30
4.5.1.2	ALTER	30
4.5.2	LIFESTYLE-FAKTOREN	30
4.5.3	KLINISCHE DATEN	30
4.5.3.1	KRANKHEITSDAUER	30
4.5.3.2	VERLAUFSFORM	30
4.5.3.3	ERSTSYMPTOMATIK	31
4.5.3.4	AKTUELLE KLINIK	31
4.5.4	SCORES	32
4.5.4.1	EDSS	32
4.5.4.2	MOCA	32
4.5.4.1	BDI-II UND MFIS-5	33
4.5.5	PROSPEKTIVES RISIKOPROFIL FÜR DIE ENTWICKLUNG EINES TAS	34
V.	DISKUSSION	36
5.1	SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN	36
5.2	LIFESTYLE-FAKTOREN	37

5.2.1	NIKOTINKONSUM	37
5.2.2	ALKOHOLKONSUM	39
5.3	KLINISCHE DATEN	40
5.3.1	VERLAUFSFORM	41
5.3.2	ERSTSYMPTOMATIK	41
5.4	DER TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX	42
5.4.1	PROSPEKTIVES RISIKOPROFIL DES TAS	43
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	47
VII.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	49
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	50
IX.	THESEN	66
X.	ANHANG	68
10.1	TABELLE 2: VERGLEICH SOZIODEMOGRAFISCHER UND KLINISCHER DATEN VON PAT. MIT TAS UND HIERVON NICHT BETROFFENEN PAT. MIT MULTIPLER SKLEROSE	68
10.2	AUFNAHMEBOGEN	70
10.3	MONTREAL COGNITIVE ASSESMENT	72
10.4	BECK DEPRESSION INVENTORY II	73
10.5	MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE	75
10.6	EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE	76
10.7	SCALE FOR THE ASSESSMENT AND RATING OF ATAXIA	77
10.8	KLINISCHE TREMOR-BEURTEILUNGSSKALA NACH FAHN, TOLOSA, MARIN	79
XI.	DANKSAGUNG	84
XII.	CURRICULUM VITAE	85
XIII.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	86

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: VERTEILUNG DER EDSS-WERTE INNERHALB DER GESAMTKOHORTE, N = 205	27
ABBILDUNG 2: VERTEILUNG DER MOCA-ERGEBNISSE INNERHALB DER VERLAUFSFORMEN.....	28
ABBILDUNG 3: A: VERTEILUNG DER VERLAUFSFORMEN BEI PATIENT:INNEN MIT (N = 45) UND OHNE (N = 160) TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX, CHI-QUADRAT-TEST; B: VERGLEICH DER EDSS-WERTE BEI PATIENT:INNEN MIT (N = 45) UND OHNE (N = 160) TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX, U-TEST; C: VERGLEICH DER MOCA-ERGEBNISSE BEI PATIENT:INNEN MIT (N = 44) UND OHNE (N = 158) TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX; U-TEST	32

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: MIT DEM TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX ASSOZIIERTE VARIABLEN IN DER LOGISTISCHEN REGRESSION	34
TABELLE 2: VERGLEICH SOZIODEMOGRAFISCHER UND KLINISCHER DATEN VON PAT. MIT TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX (TAS) UND HIERVON NICHT BETROFFENEN PAT. MIT MULTIPLER SKLEROSE	69

I. EINLEITUNG

1.1 MULTIPLE SKLEROSE

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine demyelinisierende, chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bereits seit mehr als 150 Jahren als eigenständige Erkrankung bekannt ist. Der Neurologe Jean Martin Charcot war es, der im Jahr 1868 in seiner Abhandlung "*Histologie de la Sclérose en plaques*" den Zusammenhang zwischen pathologischen Erkenntnissen sowie klinischen Symptomen herstellte und die Abgrenzung zum Morbus Parkinson beschrieb (Lehmann et al., 2004; Leray et al., 2016).

1.2 EPIDEMIOLOGIE

Die Bedeutung der Multiplen Sklerose in der Gesellschaft wird bei Betrachtung der Zahlen des Bundesversicherungsamtes deutlich. In Deutschland sind derzeit über 280.000 Menschen an Multipler Sklerose erkrankt – damit hat sich die Prävalenz in den letzten 40 Jahren mehr als verdoppelt (DMSG, 2023; Müller, 2018). Als ursächlich hierfür werden insbesondere die Verbesserung und Optimierung in den Bereichen Diagnostik mit entsprechend früherer Diagnosestellung, Therapiewirksamkeit sowie Datenerfassung angenommen (Müller, 2018; Walton et al., 2020).

Weltweit wird von circa 2,8 Millionen Betroffenen ausgegangen. Dabei sind diverse Ungleichverteilungen zu beobachten. Zum einen sind Frauen etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer (Golden & Voskuhl, 2016), zum anderen zeigen sich auch geografische Unterschiede. Dabei ist allgemein zu beobachten, dass mit zunehmender Entfernung zum Äquator auch die Prävalenz der Erkrankung steigt. In Nordamerika und Europa liegt diese schätzungsweise bei >100/100.000 Einwohnenden im Vergleich zu Ostasien und Afrika mit etwa 2/100.000 Einwohnenden (DMSG, 2023; Leray et al., 2016). Es existieren diverse Hypothesen und Erklärungsansätze, welche unter anderem genetische Faktoren und verschiedene sozioökonomische Strukturen umfassen. Zudem werden insbesondere die mit der Entfernung vom Äquator abnehmende UV-B-Strahlung und damit verbundene geminderte Produktion von immunmodulierendem Vitamin D mit als ursächlich angenommen (Koch-Henriksen & Sørensen, 2010; Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017).

Eine norwegische Studie zeigte diesbezüglich, dass eine vermehrte Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend mit einem verringerten Risiko für MS einhergeht (Kampman et al., 2007). Bei der überwiegenden Mehrheit treten die ersten Krankheitssymptome im Alter von zwanzig bis vierzig Jahren auf. Die Möglichkeit an Multipler Sklerose zu erkranken, besteht jedoch sowohl im Kindes- wie auch im gehobenen Erwachsenenalter.

Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist allerdings sehr gering, so kommt es nur bei etwa 0,2–0,5 % zu einer Manifestation vor Vollendung des zehnten Lebensjahres (Flachenecker & Zettl, 2018).

1.3 ÄTIOLOGIE

Bei nicht eindeutig geklärter Ätiologie wird eine multifaktorielle Genese dieser chronisch entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems angenommen (Compston & Coles, 2008).

Unter anderem zeigte sich in diversen Studien der Einfluss einer genetischen Prädisposition. Bereits in den 1970er Jahren wurden Assoziationen zwischen der Multiplen Sklerose und verschiedenen HLA-Genloci (humanes Leukozyten-Antigen) beschrieben (Gourraud et al., 2012). Die unterschiedlichen HLA-Genprodukte übernehmen entscheidende Funktionen in der Immunabwehr, beispielsweise sind sie für die Präsentation von Antigenen gegenüber T-Zellen verantwortlich. Für die Variation HLA-DRB1*15:01 zeigte sich im Rahmen einer skandinavischen Studie ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer MS, wohingegen HLA-A*02 mit einem verringerten Risiko assoziiert war (OR 0,63) (Brynedal et al., 2007). Neben den HLA-Genen wurden diverse Genvariationen – sogenannte SNPs (*single nucleotid polymorphisms*) – identifiziert, welche ebenso in Assoziation mit dem vermehrten Auftreten einer MS-Erkrankung stehen (Olsson et al., 2016). In einer genomweiten Studie konnten diesbezüglich Polymorphismen in den Genen des Interleukin 2-Rezeptors alpha (IL2RA) wie auch des Interleukin 7-Rezeptors (IL7R) als Risikofaktoren ermittelt werden (Hafler et al., 2007).

Neben der genetischen Prädisposition tragen bestimmte umweltbedingte und Lifestyle-Faktoren zu einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei. Hierzu zählen unter anderem die EBV-Infektion, der Vitamin D-Mangel, die Geburt im Frühling, ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) sowie der Nikotinkonsum als der wohl bekannteste Vertreter dieser Risikofaktoren.

In einer schwedischen Studie mit 576 Proband:innen zeigte sich bei gesteigerten Cotinin-Werten, einem Marker für den Nikotinkonsum, ein um fünfzig Prozent erhöhtes Risiko an einer MS zu erkranken (Salzer et al., 2012).

Eine Meta-Analyse von 34 Studien bestätigte das Rauchen als Risikofaktor und beschrieb zudem eine Dosis-Wirkungs-Beziehung unter Beachtung der sogenannten *pack years* (PY, entspricht dem Konsum von 20 Zigaretten pro Tag über die Dauer eines Jahres), nach der das Erkrankungsrisiko mit zunehmender Zahl der *pack years* anstieg (Poorolajal et al., 2016). Einerseits wird angenommen, dass es im Zuge des Rauchens zu einer Reizung und Aktivierung proinflammatorischer Zellen in den Atemwegen kommt und andererseits, dass eine Interaktion mit entsprechenden MS-assoziierten HLA-Variationen vorliegt (Olsson et al., 2016; Rosso & Chitnis, 2019).

Bezüglich der EBV-Infektion konnten Handel et al. (2010) in einer 18 Studien umfassenden Metaanalyse ein über zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer MS nach klinisch apparenter infektiöser Mononukleose nachweisen. Darüber hinaus stellen sich die EBNA1 Antikörper-Titer bei MS-Erkrankten im Vergleich zum gesunden Vergleichskollektiv deutlich erhöht dar (Olsson et al., 2016).

Noch deutlicher wird die Assoziation zwischen EBV-Infektion und MS in einer Studie von Bjornevik et al. aus dem Jahr 2022, in der ein 32-fach erhöhtes Risiko für eine MS nach EBV-Serokonversion beschrieben wurde. Es wurden dabei in Zusammenarbeit mit dem US-Militär von über 10 Millionen Proband:innen im Zeitraum von 1993 bis 2013 im Rahmen des zweijährlichen HIV-Screenings gewonnene und archivierte Serumproben untersucht und für 801 detektierte MS-Fälle sowie die der zugeordneten Kontrollgruppe auf den EBV-Status und eine Serokonversion geprüft. Im Rahmen dieser Studie konnte zudem ein post-infektioneller Anstieg des Biomarkers sNfL (*serum Neurofilament Light Chain*) nachgewiesen werden, welcher neuroaxonale Schädigungen aufzeigt und weiterhin als Marker des Krankheitsverlaufes sowie Therapieansprechens bei MS verwendet wird (Benkert et al., 2022; Bjornevik et al., 2022). Weltweit wird von einer persistierenden EBV-Infektion bei über 90 % der erwachsenen Bevölkerung ausgegangen, von der jedoch nur ein geringer Teil an einer MS erkrankt (Dunmire et al., 2018; Vietzen et al., 2023). Erklärungsansätze bietet hierfür eine aktuelle Studie aus Wien, in der verschiedene "wirts- und virusspezifische Prädispositionen" unter anderem bestimmte HLA-E-Varianten detektiert werden konnten, welche die notwendige immunologische Antwort auf EBV-vermittelte Autoimmunreaktionen stören. Die Kombination von verschiedenen Risikofaktoren und entsprechenden HLA-E-Varianten führte in der Studie unter den EBNA-1-Seropositiven zu einem bis zu 260-fach erhöhten Risiko für eine MS (Vietzen et al., 2023).

Infolge der geografischen Verteilung der Multiplen Sklerose zum Äquator wurde bereits in verschiedenen Studien der Einfluss eines erniedrigten Vitamin D-Wertes auf die Prävalenz der MS betrachtet. Hedström et al. (2019) berichteten, dass sowohl der Vitamin D-Mangel als auch eine verminderte Sonnenexposition mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. Es wird angenommen, dass Calcitriol unter anderem regulatorische T-Zellen und die Ausschüttung von Interleukin-10 stimuliert sowie weiterhin proinflammatorische Typ17 T-Helferzellen (TH) dezimiert und so einen positiven Effekt auf das Immunsystem erzielt. Ein weiterer Ansatz beschreibt einen möglichen Vitamin D-unabhängigen, positiven Einfluss der UV-B-Strahlung. Diese führt zu einer Stimulation von in der Haut lokalisierten dendritischen Zellen, welche via Zytokin-Produktion eine Aktivierung regulatorischer T-Zellen bewirken (Costa et al., 2016; Mosayebi et al., 2011; Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017).

Neben den bereits genannten Faktoren ist auch ein gesteigerter BMI mit einem erhöhten Risiko für MS assoziiert. Gezeigt werden konnte dies von Jacobs et al. (2020) unter Nutzung einer Mendelschen Randomisierung sowohl für den BMI im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter. Darüber hinaus konnte auch für den BMI eine Interaktion mit HLA Genloci nachgewiesen werden. Liegt das anfangs erwähnte HLA-DRB1*15:01 bei gleichzeitig erhöhtem BMI vor, erhöht sich das MS-Risiko um das annähernd 14-fache (Hedström et al., 2014).

1.4 PATHOPHYSIOLOGIE

Es herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass es sich bei der Multiplen Sklerose um eine Autoimmunkrankheit handelt, deren Ursache jedoch noch nicht vollends erforscht ist. Es wird angenommen, dass durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke Immunzellen in das zentrale Nervensystem einwandern und dort demyelinisierende Läsionen, sogenannte Plaques, in der weißen wie auch der grauen Substanz verursachen (Frohmman et al., 2006). Als wahrscheinliche Zielstrukturen der reaktiven Immunzellen gelten die Oligodendrozyten und das von ihnen gebildete Myelin. Dieses umgibt als lipidreiche, multilamelläre Membran die Axone im ZNS und ermöglicht so eine schnellere und effizientere Erregungsleitung (Aggarwal & Simons, o. D.). Es existieren verschiedenste Erklärungsansätze, wodurch eine Aktivierung der reaktiven Immunzellen ausgelöst werden könnte.

Bei der Hypothese des sogenannten „molekularen Mimikry“ wird davon ausgegangen, dass T-Lymphozyten durch die Präsentation viraler Antigene (EBV, HHV 6) aktiviert werden. Diese Antigene, unter anderem das EBNA-1, weisen eine Ähnlichkeit mit ZNS-Bestandteilen beispielsweise dem MBP (Basisches Myelinprotein) auf. In der Folge kreuzreagieren die T-Lymphozyten auch mit körpereigenen Zellen (Geginat et al., 2017; Lazibat et al., 2018). Zu den beteiligten Zellen zählen nicht nur, wie lange angenommen, T-Zellen (CD8+ > CD4+), sondern auch B-Lymphozyten, Makrophagen und Mikroglia. Diese unterstützen über verschiedene Mechanismen wie die Antigen-Präsentation, Zytokin-Freisetzung und Bildung reaktiver Sauerstoffradikale die Inflammation und Demyelinisierung mit folgender Zerstörung der Oligodendrozyten (Krumbholz & Meinl, 2018; Wekerle & Merker, o. D.; Wekerle, 2017). Im Krankheitsverlauf kommt es zu axonalen Schädigungen sowie Neuronenverlust und damit einhergehender Hirnatrophie (Krumbholz & Meinl, 2018; Lazibat et al., 2018). Nur in begrenztem und mit der Zeit abnehmendem Maße ist eine Remyelinisierung durch Oligodendrozyten-Vorläuferzellen möglich. Eine unvollständige Regeneration führt zur Persistenz und Akkumulation von klinischen Defiziten, die auf verschiedene Art und Weise in einer Beeinträchtigung der Betroffenen resultieren (Compston & Coles, 2008; Gruchot et al., 2019).

Bei Läsionen mit aktiver Demyelinisierung lassen sich vier unterschiedliche Schädigungsmuster abgrenzen, sodass von verschiedenen Mechanismen der Autoimmunität ausgegangen wird (Lucchinetti et al., 2000). Bei den sich ähnelnden Schädigungsmustern I und II dominiert die T-Lymphozyten- und Makrophagen-assoziierte Inflammation, wobei Muster II zusätzlich durch reaktive Immunglobuline gekennzeichnet ist. Entzündliche Infiltrate mit T-Lymphozyten, Makrophagen und aktivierten Mikrogliazellen zeigen sich auch in Muster III, jedoch wird darüber hinaus eine ausgeprägte Verminderung der Oligodendrozyten sowie des MAG (Myelin-assoziiertes Glykoprotein) beschrieben. Bei Muster IV wird eine DNA-Fragmentierung für das Absterben der Oligodendrozyten verantwortlich gemacht. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal besteht in der Möglichkeit der Remyelinisierung, welche nur bei den Mustern I und II beobachtet wurde und durch eine erhöhte Anzahl dünnsschichtig myelinisierter Bereiche, sogenannter „*shadow plaques*“ gekennzeichnet ist (Lucchinetti et al., 2000; Popescu et al., 2013; Yeung et al., 2019).

Neben den fokalen Schädigungen zeigen sich darüber hinaus im restlichen ZNS-Gewebe Auffälligkeiten, welche sich als sogenannte „*normal appearing white matter/ grey matter*“ prima vista kernspintomographisch ohne sichtbare Pathologie darstellen. Bei genauerer Diagnostik zeigen sich jedoch beispielsweise Mikrogliaknötchen und vermehrt CD8+ T-Zellen sowie entzündlich veränderte Meningen (Kutzelnigg et al., 2005; Seewann et al., 2009).

1.5 VERLAUFSFORMEN

Nachdem bereits Charcot verschiedene Verläufe der Multiplen Sklerose beschrieb, konstituierte im Jahr 1996 ein Komitee der *US National Multiple Sclerosis Society* (NMSS) die Einteilung der Multiplen Sklerose in vier klinische Subtypen und generierte damit eine international anerkannte und einheitliche Einteilung (Lublin et al., 2014; Lublin & Reingold, 1996). Zusätzlich zur Einteilung in verschiedene Verlaufsformen werden individuell Aktivität und Progression der Erkrankung differenziert (Hemmer et al., 2021).

Bei bis zu 90 % der Patient:innen zeigt sich zu Beginn der Erkrankung die schubförmige Verlaufsform (*relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS) (Flachenecker & Zettl, 2018). Als Schub werden dabei neu oder aggraviert aufgetretene Krankheitssymptome, welche über mindestens 24 Stunden anhalten, bezeichnet. Diese dürfen jedoch nicht in Zusammenhang mit einer Infektion oder Erhöhung der Körpertemperatur aufgetreten sein (Limmroth & Sindern, 2004). Letztere kann unabhängig von der Genese (sportliche Betätigung, Fieber) zu einer vorübergehenden (weniger als 24 Stunden) Verschlechterung neurologischer Symptome führen und so ein Schubgeschehen „vortäuschen“. Als ursächlich für dieses sogenannte „Uhthoff-Phänomen“, welches nach dem deutschen Ophthalmologen Wilhelm Uhthoff benannt ist, wird eine hitzebedingte, reversible Störung der Leitfähigkeit demyelinisierter Axone angenommen.

Zur Differenzierung des Uhthoff-Phänomens von einem Schub ist demnach eine entsprechende Anamnese-Erhebung essentiell (Jain et al., 2019).

Zwischen den Schüben kann es sowohl zur kompletten klinischen Remission als auch zum Verbleib einzelner Residuen kommen, jedoch lässt sich per definitionem klinisch keine Progression beobachten.

Aus der schubförmigen Verlaufsform kann sich als weiterer Subtyp eine sekundär progrediente Form der MS entwickeln, bei der sich dann ein kontinuierliches Fortschreiten der Symptomlast und Krankheitsschwere zeigt, zum Teil mit gelegentlich aufgesetzten Schüben und Remissionen.

Der primär progrediente Verlauf (*primary progressive multiple sclerosis* – PPMS) stellt den dritten Subtyp dar und zeichnet sich durch eine stetige Verschlechterung der neurologischen Funktionen aus. Von diesem sind etwa 10 Prozent der Erkrankten betroffen (Flachenecker & Zettl, 2018).

Darüber hinaus wurde im Jahr 2013 das klinisch isolierte Syndrom (*clinically isolated syndrome* – CIS) eingeführt. Es beschreibt das erste Auftreten einer für eine inflammatorische Erkrankung des Nervensystems typischen Klinik, welche einer MS entsprechen könnte, jedoch die Diagnosekriterien (noch) nicht vollständig erfüllt (Lublin et al., 2014).

1.6 DIAGNOSE

Um die Diagnose einer „Multiplen Sklerose“ stellen zu können, müssen gewisse Voraussetzungen vorliegen. Diese sind in den sogenannten McDonald-Kriterien zusammengefasst und betreffen die klinische Manifestation sowie die Bildgebung und Laborparameter, mittels derer der Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination erfolgen kann (Thompson et al., 2017). Zuvor muss der Ausschluss von Differentialdiagnosen, die aufgetretene Symptome besser erklären würden, erfolgen (Hemmer et al., 2021; Sand, 2015).

Sollten bereits zwei oder mehr Schübe stattgefunden haben und entsprechend zwei oder mehr klinisch objektivierbare Läsionen lokalisierbar sein, kann ohne weitere Zusatzparameter die Diagnose einer schubförmigen MS gestellt werden.

Kam es bisher nur zu einem klinisch gesicherten Schubereignis mit jedoch mehreren im MRT vorliegenden Läsionen, fehlt zur endgültigen Diagnose der Nachweis einer zeitlichen Dissemination. Zum einen kann diese durch das Auftreten eines weiteren Schubes bestätigt werden, zum anderen ist der Nachweis mittels MRT-Bildgebung möglich. Hierbei müssen zugleich Kontrastmittel anreichernde und nicht anreichernde Läsionen sichtbar sein. Eine dritte Möglichkeit zur Diagnosestellung bei oben genannter Konstellation besteht seit der Revision der McDonald-Kriterien 2017 im zusätzlichen Nachweis von oligoklonalen Banden (OKB) im Liquor.

Diese weisen eine intrathekale IgG-Synthese nach und treten als Korrelat einer oligoklonalen B-Zell-Aktivierung unspezifisch bei subakuten und chronischen Entzündungen des ZNS auf. Um ein OKB-Muster handelt es sich, wenn sich mindestens zwei liquorspezifische Banden abbilden (Tumani & Petereit, 2019; Wildemann & Tumani, 2019).

Die örtliche Dissemination als Zusatzparameter muss erfüllt werden, sollte es bereits zu mehreren Schüben mit gleicher Klinik gekommen sein. Dies wäre gegeben durch ein weiteres Schubereignis, welches eine andere Lokalisation im ZNS betrifft oder den Nachweis in der MRT. Hierzu muss mindestens eine T2-hyperintense Läsion in wenigstens zwei typischen Lokalisationen auftreten. Zu diesen zählen unter anderem periventrikuläre, kortikale, infratentorielle oder auch spinale Areale.

Zur Feststellung einer PPMS muss sich der Krankheitsverlauf zunächst über ein Jahr progredient zeigen, ohne das Auftreten aufgesetzter Schübe. Darüber hinaus müssen zwei weitere Kriterien erfüllt sein. Hierzu gehören der Nachweis oligoklonaler Banden, das Auftreten mindestens zweier spinaler Läsionen oder der Nachweis mindestens einer T2-hyperintensen Läsion im periventrikulären, kortikalen, juxtakortikalen oder infratentoriellen Areal (Filippi et al., 2016; Hemmer et al., 2021; Thompson et al., 2017).

1.7 THERAPIE

Bei der Therapie der Multiplen Sklerose existiert bislang noch nicht der „eine“ Goldstandard und auch eine Heilung ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Zudem befinden sich die Therapiestandards, bedingt durch die Zulassung neuer Medikamente sowie das Auftreten von bis dato unbekannten Nebenwirkungen und den damit einhergehenden Änderungen des Risikoprofils, in einem stetigen Wandel.

Es gibt jedoch diverse Behandlungsoptionen, bei denen die Therapie des akuten Schubes mit dem Ziel der schnellstmöglichen Reduktion der Entzündungsaktivität und Symptomlast, die verlaufsmodifizierende sowie die symptomatische Therapie unterschieden werden.

Die Ziele der verlaufsmodifizierenden Therapie bestehen darin, eine möglichst geringe Schubrate beziehungsweise eine Schubfreiheit zu erreichen sowie eine weitere Krankheitsprogression zu vermeiden und somit den Erhalt der Lebensqualität zu ermöglichen (Hemmer et al., 2021).

Für den akuten MS-Schub gilt die Methylprednisolon-Pulstherapie, verabreicht mit einer Dosierung von je 500–1000 mg intravenös über 3–5 Tage, weithin als Standard. Durch eine Hemmung proinflammatorischer Zytokine, Induktion der T-Zell-Apoptose sowie weiterer humoraler und zellulärer Wirkmechanismen wird eine Suppression des Immunsystems und somit der Entzündungsreaktion erreicht und ein schnelleres Abklingen der Symptome ermöglicht.

Sollte dies zu keiner ausreichenden Symptombesserung führen, kann die Methylprednisolon-Dosis auf bis zu 2000 mg/Tag erhöht werden, allerdings fehlen entsprechende Daten zur Evidenz (starker Konsens in S2k-Leitlinie). Die Durchführung einer Plasmapherese oder Immunadsorption stellen weitere Optionen der Therapie-Eskalation dar (Hemmer et al., 2021; Hoffmann & Köhler, 2018; KKNMS, 2019).

Bei der Anwendung von krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen ist die Auswahl der Präparate unter anderem von der jeweiligen Verlaufsform und der Krankheitsaktivität abhängig. Die zentralen Pfeiler stellen die Immunsuppression und -modulation dar (DMSG, 2021). Entsprechend der aktuellen Leitlinie aus dem Jahr 2021 soll bei Patient:innen mit einem CIS oder einer MS eine Immuntherapie erfolgen. Der milde Verlauf stellt hierbei eine Ausnahme dar, bei welchem nach Abwägung auch ein zuwartendes Therapieregime mit regelmäßigen Verlaufskontrollen gewählt werden kann (Hemmer et al., 2021).

Bezüglich der Wirksamkeit, gemessen an der Reduktion der Schubrate, lassen sich die Immuntherapeutika in 3 Kategorien einteilen. Zur Wirksamkeitskategorie 1 zählen unter anderem Interferone, Teriflunomid sowie Glatirameramide, welche die Schubrate um 30–50 % im Vergleich zum Placebo reduzieren. Vertreter der Wirksamkeitskategorie 2, in welcher eine relative Reduktion von 50–60 % erreicht wird, sind beispielsweise Cladribin und Fingolimod. Zur höchsten Wirksamkeitskategorie 3 (relative Reduktion > 60 %) gehören monoklonale Antikörper wie Alemtuzumab, Rituximab oder Natalizumab. In der Regel wird, solange kein hochaktiver Verlauf vorliegt, aufgrund der geringeren Langzeit-Sicherheitsrisiken die Therapie mit einem Medikament der Kategorie 1 begonnen und bei entzündlich aktivem Verlauf entsprechend eskaliert (Hemmer et al., 2021).

Im Rahmen des klinisch isolierten Syndroms sowie der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose kommen bei einem milden bis moderaten Verlauf Glatirameracetat wie auch verschiedene Interferone (Beta 1a, 1b) zum Einsatz.

Die Wirkung letzterer besteht vor allem in der Hemmung der Zelldifferenzierung von Typ 17 T-Helferzellen, welche zusammen mit aus der TH1-Linie abstammenden Zellen zu den am häufigsten an der Pathogenese der MS beteiligten T-Helferzellen gehören. Die Hemmung der TH17-Zellen ist möglich durch eine Verminderung der Genexpression einiger TH17-stimulierender Interleukine, u. a. IL-1 β und IL-23p19, sowie Induktion TH17 inhibierender Cytokine, beispielsweise IL-12p35 (Moser et al., 2020; Ramgolam et al., 2009).

Bei einem hochaktiven Verlauf werden Medikamente der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 genutzt. Es sollten hierbei stets bestehende Komorbiditäten der Patient:innen sowie mögliche Nebenwirkungen mitbedacht werden. Das zur Kategorie 2 gehörende Cladribin wird insbesondere in Lymphozyten intrazellulär phosphoryliert und hemmt nach seinem Einbau in die Zell-DNA die weitere DNA-Synthese sowie DNA-Reparaturmechanismen.

Dabei wirkt es sowohl in aktiven wie auch ruhenden Zellen und führt zu einer selektiven Reduktion der T- und B-Lymphozyten (Cremer, 2000; European Medicines Agency, 2017). Nebst einem weiteren Medikament der Kategorie 2, dem Fingolimod, welches den Übertritt von Lymphozyten aus lymphatischem Gewebe ins Blutsystem verhindert, kommen ferner monoklonale Antikörper (Kategorie 3) zum Einsatz. Zu den Zielstrukturen dieser Antikörper zählen verschiedenste Oberflächenmoleküle auf Immunzellen, die je nach Reaktion mit monoklonalen Antikörpern in verschiedene Gruppen, sogenannte *Clusters of Differentiation* (CDs) eingeteilt werden können (Cruse et al., 2004).

Die monoklonalen Antikörper Ocrelizumab und Rituximab (off label), welche durch die Bindung an CD20 zu einer B-Zell-Depletion führen, gehören zu den gängigen Substanzen (Chisari et al., 2021). Sie stellen zudem die derzeit einzige nach der Leitlinie empfohlene Behandlungsoption bei einer primär progredienten MS dar (Hemmer et al., 2021). Eine Therapie mit Alemtuzumab, welcher über die Bindung an CD52 – einem für Lymphozyten spezifischen Oberflächenantigen – eine Immunzelldepletion von vorrangig T- und B-Zellen erreicht, ist ebenso möglich. Allerdings sollte es laut der Leitlinie von 2021 aufgrund des aufwendigen Monitorings sowie der teils schwerwiegenden Nebenwirkungen nur noch eingesetzt werden, wenn eine Therapie mit CD20-Antikörpern oder Natalizumab nicht möglich ist (Costello et al., 2019; Hemmer et al., 2021; Müller, 2019).

Bei letzterem handelt es sich um einen monoklonalen IgG4 Antikörper, der die Alphakette des VLA-4 Integrins erkennt, daran bindet und so die Zellmigration von Leukozyten verhindert (Khoy et al., 2020).

Bezüglich der SPMS wird eine Einteilung in „aktive“ und „nicht aktive“ Erkrankung empfohlen. Eine Immuntherapie ist dabei nur bei aktiver Erkrankung mit Schüben oder neu aufgetretenen MRT-Läsionen indiziert und zugelassen. Neben Interferonen, CD20-Antikörpern und Cladribin steht Siponimod zur Verfügung, ein im Jahr 2020 zugelassener selektiver Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator, der den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten verhindert und so die Anzahl zirkulierender wie auch ins ZNS migrierender Lymphozyten reduziert. Weiterhin wird über den S1P5-Rezeptor ein modulierender Effekt auf Gliazellen beschrieben (Scott, 2020).

Der regelhafte Einsatz von Mitoxantron, einem Zytostatikum und unselektiven Immunsuppressivum, dessen Wirkung vorwiegend auf einer Suppression von B-Lymphozyten, Makrophagen, wie auch autoreaktiven T-Lymphozyten beruht, wird aktuell aufgrund der mangelnden Studienlage sowie seiner Toxizität und dem Nebenwirkungsspektrum nicht mehr empfohlen (Neuhaus et al., 2003; Neuhaus et al., 2004). Bei Versagen alternativer Therapiemöglichkeiten kann es bei aktiver SPMS jedoch als Reservemedikament in Betracht gezogen werden (Hemmer et al., 2021).

Hinsichtlich der Therapiedauer, welche mit Ausnahme von Alemtuzumab und Cladribin nicht explizit begrenzt ist, sind die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten. Bis dahin bleibt es eine individuelle Entscheidung, welche nach Abwägung der Therapierisiken und dem möglichen Rebound-Phänomen bei Absetzen der Immuntherapie sowie ausführlicher Aufklärung im gemeinsamen Konsens mit den Patient:innen getroffen werden sollte.

Ungeachtet der verlaufsmodifizierenden Therapie empfiehlt es sich zudem, eine symptomatische Therapie als essentielle Komponente nicht außer Acht zu lassen. Diese kann in Form von Physiotherapie, einer antispastischen Therapie mit Baclofen oder Cannabinoiden, einer Psychotherapie oder auch eines angepassten Ausdauertrainings stattfinden und steigert nicht unerheblich die Lebensqualität der Erkrankten (Cohen, 2008; NMSS, o. D.).

1.8 KLINISCHE MANIFESTATION

Die Multiple Sklerose wird weitläufig auch als die Krankheit mit den 1000 Gesichtern bezeichnet. Dabei lässt sich bereits erahnen, dass die Vielseitigkeit der Symptome weit über die von Charcot konstatierte Trias aus Tremor, Nystagmus und skandierendem Sprechen hinausreicht.

Welche Symptome im Einzelnen auftreten, ist abhängig von der Lokalisation der demyelinisierenden Herde, welche im gesamten zentralen Nervensystem auftreten können. Der kumulative Schweregrad der entsprechenden Symptome und der Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt wird in der sogenannten *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) verschlüsselt. Diese reicht von 0,0 bis 10,0 Punkten, wobei ein Wert von 10 Punkten dem Tod infolge der Erkrankung entspricht (Kurtzke, 1983). Als häufigste Symptome lassen sich spastische Paresen sowie sensorische Störungen wie beispielsweise eine Par- oder Dysästhesie oder ein Verlust der Tiefensensibilität feststellen (Gelfand, 2014; Köhler & Hoffmann, 2018).

Eine Beeinträchtigung der Kognition, unter anderem des Kurzzeitgedächtnisses oder der Aufmerksamkeit, ist bei MS-Patient:innen ebenfalls weit verbreitet, entsprechende Zahlen reichen abhängig von dem jeweiligen Patient:innenklientel sowie Ein- und Ausschlusskriterien der Studien von etwa 43 % bis zu 70 % (Rao et al., 1991).

Von einer Fatigue, die eine pathologische, körperliche beziehungsweise mentale Ermüdung darstellt, sind schätzungsweise etwa 50–90 % der Erkrankten betroffen. Ursächlich hierfür scheinen insbesondere funktionelle Veränderungen der neuronalen Kommunikation im Bereich des sensomotorischen Kortex zu sein (Bertoli & Tecchio, 2020).

Depressive Symptome lassen sich laut einer Studie aus dem Jahr 2018 bei gut 33 % der Patient:innen feststellen und zählen somit zu den häufigsten psychiatrischen Symptomen (Bismarck et al., 2018; Bonavita et al., 2013).

Weitere typische klinische Manifestationen umfassen Bewegungsstörungen, von denen Ataxie und Tremor an Rumpf und Extremitäten am häufigsten auftreten und bis zu 80 % der Patient:innen im Laufe der Erkrankung betreffen (Mills et al., 2007). Sie haben das Potenzial, zu einer massiven Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens zu führen bis hin zu einer funktionellen Unbrauchbarkeit der (oberen) Extremitäten. Triviale alltägliche Handlungen wie das Ankleiden, Essen zubereiten oder auch Schreiben sind dann oftmals nur durch die Hilfe Dritter zu bewerkstelligen (Hemmer et al., 2021).

Der Begriff Ataxie leitet sich aus dem Griechischen „ataxia“ ab und bedeutet sinngemäß „Störung“ oder auch „Unordnung“ (Mills et al., 2007). Es handelt sich hierbei um eine Störung der Bewegungskoordination, welche klinisch jeden Teil des Körpers betreffen kann: Rumpf und Extremitäten mit einer Störung zielgerichteter Bewegungen (Dysmetrie) und des Gehens, die Augenbewegung mit Nystagmus und dysmetrischen Sakkaden sowie das Sprechen. Dieses imponiert insbesondere skandierend mit unter anderem intersilbischen Pausen, Betonung von sonst unbetonten Silben sowie irregulär wechselnder Sprechlautstärke und erscheint insgesamt undeutlich und schwerfällig. Läsionen im Bereich des Zerebellums sowie der assoziierten Bahnen werden als ursächlich für diese Art von Bewegungsstörungen angenommen. Bei klinischer Manifestation im Bereich der Extremitäten wird am ehesten von einer Läsion der ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre ausgegangen, Läsionen des Vermis cerebelli finden sich bei der Gang- und Rumpfataxie (Ghosh et al., 2022; Oakes et al., 2013).

Nebst einem isolierten Auftreten ist insbesondere die Extremitätenataxie oftmals auch mit einem dortigen Tremor assoziiert. Definitionsgemäß wird letzterer als eine unwillkürliche, rhythmische, sinusoidale Oszillation eines Körperteils um einen gedachten Mittelpunkt beschrieben, welche durch eine wechselnde Muskelkontraktion von Agonisten und Antagonisten verursacht wird (Oakes et al., 2013). Die Manifestation ist sowohl im Bereich des Kopfes, der Stimmbänder, des Rumpfes sowie der Extremitäten möglich. Am häufigsten imponieren jedoch ein Intentionstremor oder Zieltremor sowie ein posturaler Tremor im Bereich der oberen Extremität. Der Ruhetremor sowie eine Beteiligung der Zunge und des Kiefers stellen eher untypische Manifestationen dar (Koch et al., 2007; Makhoul et al., 2020). Ebenso wie bei der Ataxie wird auch für das Symptom Tremor eine Störung zerebellärer Strukturen wie auch entsprechender Faserverbindungen zwischen Hirnstamm (Nucleus ruber) und Thalamus als ursächlich angesehen (Koch et al., 2007; Oakes et al., 2013).

Der Tractus dentato-rubro-thalamicus zieht als Efferenz vom Nucleus dentatus über den oberen Kleinhirnstiel in das Mesencephalon und nach dortiger Kreuzung der Fasern zum Thalamus. Von dort aus werden motorische Impulse zum Motorkortex weitergeleitet und so die Willkürmotorik beeinflusst.

Im Falle einer durch MS-Läsionen verursachten Störung wird resultierend eine „Enthemmung“ des Thalamus angenommen, welche letztlich zur Entwicklung des Tremors führen soll (Brandmeir et al., 2020; Trepel, 2012).

Die Behandlung von Ataxie und Tremor erweist sich als kompliziert. Eine medikamentöse Therapie ist oft nur bedingt wirksam und mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden. Weiterhin hat sie nur begrenzten Einfluss auf die ataktischen Symptome, sodass hauptsächlich nicht-medikamentöse Optionen zum Einsatz kommen (Hemmer et al., 2021).

Symptomatische Therapieansätze werden für beide Bewegungsstörungen im Konsens empfohlen. Mit der Durchführung von Physio- und Ergotherapie lässt dabei eine leichte Besserung der Symptomatik erzielen, es werden insbesondere alltagsrelevante Bewegungsabläufe trainiert. Weitere Inhalte umfassen die Hilfsmittelversorgung sowie Entspannungsverfahren. Auch die lokale Kühlung der Extremitäten kann zu einer kurzzeitigen Linderung des Intentionstremors führen und ermöglicht den Patient:innen eine je nach Bedarf – beispielsweise vor Mahlzeiten – in Eigenregie einsetzbare Therapieoption (Henze et al., 2017).

Zur medikamentösen Behandlung des Tremors – in Gänze als *Off-Label* Behandlung – kann nach Expertenmeinungen ein Therapieversuch mit Betablockern erfolgen. Gesicherte Effekte wurden zwar nur für den essentiellen Tremor nachgewiesen, jedoch sollen Patient:innen – insbesondere mit einer den Tremor verstärkenden psychischen Komponente – von der Therapie profitieren. Auch ein Einsatz der Antiepileptika Primidon und Topiramat kann zu einer Reduktion des Tremors führen. Entsprechende Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Depression oder auch kognitive Störungen müssen jedoch beachtet werden (Hemmer et al., 2021). In einem Fallbericht zu Topiramat konnten zudem positive Effekte hinsichtlich einer vorliegenden Ataxie beobachtet werden (Oakes et al., 2013). Im Gegensatz dazu ist bei der Anwendung von Primidon langfristig eine Verschlechterung der Koordinations- und Gleichgewichtsfähigkeit möglich (Oakes et al., 2013; Schroeder et al., 2010). Bei weiterhin bestehender Therapieresistenz ist ein Anwendungsversuch mit Botulinum Toxin A-Injektionen zu erwägen (Hemmer et al., 2021).

In einer 23 Patient:innen umfassenden Studie konnte nach EMG-gesteuerter Botulinum Toxin-Injektion eine signifikante Verbesserung des BSTS (*Bain Score for Tremor Severity*), der Schrift sowie des Zeichnens der archimedischen Spirale im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachgewiesen werden. Im Rahmen der Anwendung sind allerdings das Auftreten einer durch die direkte Medikamentenwirkung bedingten transienten Muskelschwäche sowie selten die Bildung von das Botulinumtoxin neutralisierenden Antikörpern möglich (Makhoul et al., 2020; Van der Walt et al., 2012).

Alternativ stellt die sogenannte Tiefe Hirnstimulation (THS) bei therapierefraktärem, stark beeinträchtigendem Tremor eine potenzielle Behandlungsoption dar. Zielstruktur der Stimulation ist zumeist der Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM). Eine Metaanalyse von 13 verschiedenen Studien aus dem Jahr 2020 konnte eine signifikante Verbesserung des standardisierten mittleren Tremor-Scores nach THS aufzeigen (Brandmeir et al., 2020). Insgesamt variieren die postinterventionellen Ergebnisse jedoch teils deutlich im Vergleich zu der erfolgreichen THS-Therapie des Essentiellen Tremors oder der Parkinson-Erkrankung. Es wurden bezüglich des MS-Tremors sowohl langfristig positive Effekte verzeichnet, als auch Berichte von nach wenigen Wochen auftretenden Tremor-Rezidiven veröffentlicht. Im Allgemeinen ist eine intensive postinterventionelle Nachbehandlung bei zumeist notwendiger Anpassung der Stimulationsparameter essentiell (Hemmer et al., 2021).

In aktuelleren Untersuchungen wird die Möglichkeit der dualen Stimulation sowohl des VIM wie auch des Nucleus ventrooralis (VO) als neue Behandlungsoption angeführt. Es sind jedoch umfangreichere Studien notwendig, um Aussagen bezüglich der Langzeit-Wirksamkeit sowie -Sicherheit tätigen zu können (Oliveria et al., 2017).

II. FRAGESTELLUNG UND HERLEITUNG DER METHODIK

Die multiple Sklerose zählt zu den chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS. Durch das multifokale Auftreten der demyelinisierenden Läsionen ist ein klinisch vielfältiges Erscheinungsbild mit diversen neurologischen Symptomen möglich. Mit der Zeit führt die Akkumulation der zerebralen und spinalen Parenchymschädigungen zu irreversiblen Behinderungen (Marcus, 2022; Travers et al., 2022).

In der Literatur wird für MS-Erkrankte mit zerebellärer Symptomatik eine schlechtere Prognose sowie vermehrte Behinderung deklariert (Wilkins, 2017). Insbesondere die gliedkinetische Ataxie zählt zu den Symptomen mit dem größten Behinderungsmoment und tritt gehäuft in Kombination mit einem distal betonten Intentionstremor sowie Dysmetrie auf (Henze et al., 2017). Obgleich circa 80 % der MS-Patient:innen im Laufe ihrer Erkrankung an ataktischen Symptomen leiden, gestaltet sich die gezielte Therapie schwierig (Henze, et al., 2017; Wiendl et al., 2021). Nebst verschiedenen Medikamenten (Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Betablocker), deren Ansprechraten stark variieren und zumeist eine nur unzureichende Linderung erbringen, besteht die Möglichkeit der Tiefen Hirnstimulation. Die Datenlage zur Effektivität ist jedoch ebenso wie das in Frage kommende Patient:innenkollektiv aufgrund verschiedener Ausschlusskriterien (psychiatrische Erkrankungen, immunsuppressive Therapie) überschaubar (Brandmeir et al., 2020; Deuschl, 2016).

Die mit diesen Bewegungsstörungen einhergehende teils drastische Einschränkung der alltäglichen Mobilität bei gehäufte Therapierefraktärität führt zu einer Reduktion der Lebensqualität, einer höheren Rate an Arbeitslosigkeit und einem vorzeitigen Renteneintritt betroffener Patient:innen (Ghosh et al., 2022; Oakes et al., 2013). Insbesondere eine Funktionseinschränkung im Bereich der oberen Extremität kann alltägliche Aufgaben zur Herausforderung oder gar unmöglich werden lassen.

Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz von Extremitätentremor und -ataxie in den MS-Kohorten, der hierdurch massiven Behinderung und Alltagsbeeinträchtigung sowie der zumeist frustranen Therapiemöglichkeiten sollen in dieser Arbeit insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

Lassen sich extrinsische oder intrinsische Risikofaktoren für das Auftreten der Symptome Tremor und Ataxie bei Patient:innen mit einer Multiplen Sklerose definieren?

Lassen sich protektive Faktoren definieren, die das Risiko für das Auftreten der Symptome Tremor und Ataxie bei Patient:innen mit einer Multiplen Sklerose reduzieren?

Die Bewegungsstörungen Ataxie und Tremor treten häufig miteinander assoziiert auf und die klinischen Übergänge gestalten sich fließend, sodass eine strikte Trennung in der Praxis kaum möglich ist (Alusi et al., 2001; Ayache et al., 2015; Oakes et al., 2013). Bei zudem ähnlich anzunehmender topografischer Anatomie der Läsionsorte werden in der untersuchten Kohorte, wie in diversen Literaturquellen ebenso, Tremor und Ataxie gemeinsam betrachtet und hiervon betroffene Patient:innen einem „Tremor-Ataxie-Symptomkomplex“ (TAS) zugeordnet (Ghosh et al., 2022; Hemmer et al., 2021; Mills et al., 2007).

III. PATIENT:INNENKLIENDEL UND METHODEN

Es wurden für eine monozentrische Querschnittsstudie 205 Patient:innen im Zeitraum von Mai 2018 bis März 2019 in der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock klinisch untersucht. Zum einen befanden sich die Patient:innen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der zugehörigen Untersuchungen in stationärer Behandlung, zum anderen fand die Datenerhebung ambulanter Patient:innen in der Poliklinik statt. Voraussetzung für die Teilnahme waren die bestehende Diagnose „Multiple Sklerose“ oder „klinisch isoliertes Syndrom“ sowie die eigenständige und/oder durch gesetzliches Betreuungspersonal geleistete Einwilligung in die Studie. Die Auswahl erfolgte dabei zufällig und unabhängig von der Verlaufsform.

Die Studie ist durch die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock aus berufsrechtlicher und ethischer Sicht als unbedenklich bewertet worden und wird dort unter der Registernummer A 2017-0062 geführt.

Für die Patient:innen wurden allgemeine Daten zu Alter, Geschlecht und Familienanamnese anhand eines Aufnahmebogens¹ erfasst. Weiterhin wurden Informationen zu bestimmten „Lifestyle-Faktoren“ wie beispielsweise der sportlichen Aktivität sowie dem Alkohol- und Nikotinkonsum zusammengetragen.

Hinsichtlich der sportlichen Aktivität wurde zwischen keinerlei sportlicher Betätigung, der eigenständigen Aktivität in Form von Radfahren oder Laufen sowie der Teilnahme an einer physiotherapeutischen Beübung differenziert.

Bezüglich des Alkoholkonsums erfolgte eine Zuteilung nach anamnestischer Befragung zu den verschiedenen Konsum-Kategorien: „kein Alkohol“, „selten“, „gelegentlich“ und „regelmäßig“. Die Kategorie „selten“ entsprach hierbei einem Konsum ausschließlich zu Feierlichkeiten, „gelegentlich“ dem zwei- bis dreimaligen Konsum innerhalb eines Monats und als „regelmäßig“ wurde jeglicher darüber hinaus gehende Konsum bezeichnet.

Im Hinblick auf den Nikotinkonsum wurde einerseits unterschieden zwischen Rauchenden (Pat. mit aktuellem wie auch stattgehabtem Konsum unabhängig von der Intensität) und Nicht-rauchenden. Andererseits wurde zur Evaluation der Konsummenge die Anzahl der *pack years* festgehalten. Ein *pack year* entspricht dabei dem Konsum von 20 Zigaretten pro Tag über die Dauer eines Jahres.

Krankheitsspezifische Angaben zum Erkrankungsbeginn, der klinischen Verlaufsform sowie der möglichen Gehstrecke wurden, soweit vorhanden, der Akte entnommen. Bei unvollständigen Daten wurde der Beginn der Erkrankung als der Zeitpunkt definiert, an dem erstmals eine MS-Symptomatik aufgetreten ist und wenn möglich anamnestisch erhoben.

¹ siehe Anhang 10.2

Zur Komplettierung der Darstellung des klinischen Zustandsbildes hinsichtlich Kognition und Affektivität wurden verschiedene Scores – der MOCA², der BDI-II³ und die MFIS⁴ – mit den Patient:innen durchgeführt.

Im Anschluss an die Aufnahme erfolgte die Erhebung eines klinisch-neurologischen Status einschließlich der Kategorisierung über die EDSS⁵. Die gezielte Bewertung der einzelnen funktionellen Systeme ermöglichte dabei eine detaillierte Betrachtung sowie Differenzierung der klinischen Beeinträchtigung und einen Vergleich des Behinderungsgrades der Patient:innen untereinander.

Hinsichtlich des TAS wurden Patient:innen mit einem Tremor und/oder einer Ataxie der oberen Extremität ausgewählt. Die untere Extremität wurde aufgrund eines potenziellen Bias bei konkomitanter Spastik, also pyramidalen Symptomen, nicht einbezogen.

3.1 SCORES

3.1.1 EDSS

John F. Kurtzke (1926–2015), ein Mitbegründer der Neuroepidemiologie und Professor für Neurologie an der Georgetown Universität in Washington, D.C., entwickelte die *Expanded Disability Status Scale* zur Einschätzung des Behinderungsgrades von MS-Erkrankten (Bever & Wallin, 2016).

Eine erste Version existierte bereits 1955 und wurde initial zur Beurteilung der MS-Therapie mit Isoniazid konzipiert (Kurtzke, 2015). Die Skalenwerte reichen von null (entsprechend einer unauffälligen und altersentsprechenden neurologischen Untersuchung) bis maximal zehn Punkten (Tod infolge Multipler Sklerose).

Im Rahmen einer neurologischen Untersuchung erfolgt die Einteilung durch die Bewertung der Gehfähigkeit sowie acht verschiedener funktioneller Systeme: Pyramidenbahn, Zerebellum, Hirnstamm, sensorisches System, Blasen-/Mastdarmfunktion, visuelles System, Zerebrum (Fatigue, kognitiv-mnestische Funktion), sonstige Funktionen (höhere Hirnfunktionen). Diesen wird jeweils ein Schweregrad (0–5 oder 6) zugeordnet, wobei "0" einem Normalbefund entspricht und die Funktionseinschränkung mit steigendem Schweregrad zunimmt.

Bei einem EDSS-Wert von kleiner 4,0 sind Erkrankte vollständig gehfähig und der Wert ist abhängig von den Behinderungsgraden der einzelnen funktionellen Systeme. Mit einem Wert von 6,0 benötigen Patient:innen bereits Hilfsmittel zur Bewältigung von 100 Metern, ab 7,0 sind sie größtenteils an einen Rollstuhl gebunden (Kurtzke, 1983).

² siehe Anhang 10.3

³ siehe Anhang 10.4

⁴ siehe Anhang 10.5

⁵ siehe Anhang 10.6

3.1.2 MOCA

Das *Montreal Cognitive Assessment*, konzipiert von Dr. Ziad Nasreddine, ein kanadischer Neurologe, der bereits 1992 mit der Entwicklung dieses Screening-Verfahrens begann, eignet sich zur Detektion bereits milder kognitiver Einschränkungen (Nasreddine et al., 2005). Mit Hilfe der in diesem etwa 10-minütigen Testverfahren enthaltenen Items werden verschiedene die Kognition betreffende Bereiche höherer Hirnfunktionen untersucht. Dazu zählen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Erinnerung, Sprache, Abstraktion, zeitliche und örtliche Orientierung sowie die visuokonstruktiven Fähigkeiten. Letztere werden beim sogenannten „*Modified Trail Making Test*“ (sinnvolles Verbinden von Buchstaben und Zahlen) sowie dem Kopieren eines Quaders und Zeichnen einer Uhr überprüft.

Im weiteren Verlauf müssen Proband:innen drei abgebildete Tiere benennen, sich fünf Gegenstände merken (Gedächtnis) und im späteren Verlauf erneut aufzählen (Erinnerung). Die Aufmerksamkeit wird durch das Wiederholen vorgelesener Zahlenreihen sowie durch das fortlaufende Rückwärtszählen von 100 in Siebener-Schritten untersucht. Der sogenannte „*Letter A Tapping Test*“, bei dem jedes genannte „A“ in einer Buchstabenreihe durch „Klopfen“ angezeigt werden muss, zielt auf die fokussierte Aufmerksamkeit ab. Bezüglich des Items „Sprache“ müssen Patient:innen vorgegebene Sätze wiederholen und möglichst viele Wörter, die mit „F“ beginnen, nennen. Die Prüfung der Abstraktion erfordert semantisches Wissen sowie begriffliches Denken, um 2 verschiedene Objekte in einen Kontext zu bringen.

Es kann maximal eine Punktzahl von 30 vergeben werden. Zwischen 18 und 25 erreichte Punkte sprechen für eine milde kognitive Beeinträchtigung. Ein Wert zwischen 17 und 10 Punkten geht einher mit einer moderaten Störung und bei Punktzahlen kleiner 10 wird von einer schweren kognitiven Störung ausgegangen (Julayanont & Nasreddine, 2017). Sollte die Ausführung der Aufgaben den Patient:innen aufgrund beispielsweise einer Hemiparese oder Sehbehinderung nicht möglich gewesen sein, wurde soweit möglich durch Beschreibung oder Stiftführung die Umsetzung unterstützt. Der maximale Summenwert des MOCA wurde nicht korrigiert.

3.1.3 BDI-II

Zur Einschätzung der Schwere einer Depression hat sich weltweit das BDI-II (*Beck Depression Inventory-II*) etabliert (Kühner et al., 2007). Dieses wurde von Dr. Aaron T. Beck (1921–2021), einem amerikanischen Psychiater, der weltweit als Begründer der kognitiven Verhaltenstherapie gilt, entwickelt und 1996 veröffentlicht (Rosner, 2022).

Als Selbstbeurteilungsbogen umfasst das BDI-II 21 Gruppen von je vier Aussagen, die sich auf die Hauptsymptome depressiver Erkrankungen (u. a. depressive Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit, Energielosigkeit, Ermüdbarkeit) sowie einiger Zusatzsymptome (Schlafstörungen, verminderter Appetit, Konzentrationsstörungen) beziehen. Die Proband:innen entscheiden selbst, welche Aussagen für sie, bezogen auf die letzten zwei Wochen, am ehesten zutreffen. Pro Gruppe können maximal drei Punkte vergeben werden, sodass sich eine Gesamtzahl von 63 Punkten ergibt.

Ein Ergebnis von unter 14 Punkten gilt als klinisch unauffällig, 14–19 Punkte entsprechen einem leichten, 20–28 Punkte einem mittelgradigen depressiven Syndrom. Sollten über 29 Punkte erreicht werden, spricht man von einem schweren depressiven Syndrom (BÄK et al., 2022; Beck et al., 1996).

3.1.4 MFIS-5

Die MFIS-5 (*Modified Fatigue Impact Scale-5*) ist eine Möglichkeit zur Einschätzung der klinischen Schwere einer Fatigue. Sie entspricht hierbei einer gekürzten Version der MFIS und umfasst die fünf Items, welche am stärksten mit dem Gesamtscore der MFIS korrelieren. Es handelt sich um eine Likert-Skala, bei der die Proband:innen ihre Übereinstimmung oder Ablehnung für jedes Item – jede Aussage – mittels einer typischerweise 5- bis 7-Punkt-Ordinalskala zum Ausdruck bringen sollen (Sullivan & Artino, 2013).

Bei der MFIS-5 entscheiden die Patient:innen anhand der Antwortmöglichkeiten „niemals, selten, gelegentlich, häufig, fast immer“ wie oft sie, bezogen auf das jeweilige Item, im alltäglichen Leben durch die Fatigue beeinträchtigt sind.

Maximal können hierbei 20 Punkte erreicht werden (D’Souza, 2016). Je näher das Ergebnis am Maximalwert liegt, desto stärker wiegt die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch die Fatigue (Ritvo et al., 1997).

3.1.5 SARA⁶

Im Rahmen des SARA-Scores (*Scale for the assessment and rating of ataxia*), entwickelt von Schmitz-Hübsch et al. im Jahr 2004, wird das klinische Ausmaß einer Ataxie in 8 Kategorien beurteilt. Hierzu zählen das Gangbild, der Stand, das Sitzen sowie das Sprechen, weiterhin die Fingerkoordination, Diadochokinese und der Knie-Hacken-Versuch.

⁶ siehe Anhang 10.7

Jede Kategorie beinhaltet ein entsprechendes Ranking, reichend von 0 Punkten – im Sinne einer nicht vorhandenen Störung – bis hin zu 4, 6 bzw. 8 Punkten als Maximum der Beeinträchtigung, beispielsweise der Unfähigkeit, zu gehen oder zu sitzen. Damit ergibt sich als Höchstwert bei schwergradiger Ataxie eine Anzahl von 40 Gesamtpunkten (Schmitz-Hübsch et al., 2006). Mehrere Studien bestätigen die hohe Interrater-Reliabilität sowie die Validität des Scores, sodass der SARA-Score international anerkannt Anwendung findet (Perez-Lloret et al., 2020).

3.1.6 KLINISCHE TREMOR-BEURTEILUNGSSKALA NACH FAHN, TOLOSA, MARIN ⁷

Diese Skala ermöglicht eine Schweregradeinteilung jeglicher Tremor-Formen verschiedener Ätiologien. Maximal sind 144 Punkte zu erreichen, das Ergebnis wird prozentual umgerechnet und den 4 Schweregraden „leicht“, „mäßig“, „deutlich“ und „schwer“ zugeordnet. Liegt kein Tremor vor, werden in den einzelnen Unterkategorien null Punkte vergeben, maximal sind jeweils 4 Punkte möglich. Unterteilt ist die Tremor-Skala in 3 Abschnitte. Im ersten Abschnitt A erfolgt eine Beurteilung von Extremitäten-, Rumpf- und Kopftremor unter Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionsbedingungen.

Im folgenden Abschnitt B werden die Handschrift, das Umgießen von Wasser zwischen zwei in den Händen gehaltenen Bechern und das Zeichnen als Linienführung innerhalb zweier begrenzender Balken sowie der Archimedes-Spirale geprüft.

Abschließend wird im letzten Abschnitt der Skala die durch den Tremor bedingte Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens (Essen, Hygiene, Ankleiden) abgeschätzt und bewertet (Fahn et al., 1988).

⁷ siehe Anhang 10.8

3.2 STATISTIK

Die tabellarische Sammlung aller erhobenen Daten erfolgte mittels Microsoft Excel 2013. Für die deskriptive und explorative Statistik wurde die Software IBM SPSS Statistics genutzt (Version 25.0.).

Es wurden für die deskriptive Beschreibung normalverteilter Daten der Mittelwert sowie die Standardabweichung (*SD*) und für nicht normalverteilte Daten der Median und die Spannweite (*range*) bestimmt. Als Test auf Normalverteilung diente der Shapiro-Wilk-Test. Zur Berechnung von Zusammenhängen wurde die Spearman-Korrelation ^(e) genutzt. Für Gruppenvergleiche wurden metrisch normalverteilte Daten mit Hilfe des Student's t-Test ^(c) und nicht normalverteilte Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test ^(a) statistisch analysiert. Bei mehr als zwei Gruppen wurde für die Berechnung der Kruskal-Wallis-Test ^(g) verwendet. Die unterscheidende Statistik kategorialer Variablen erfolgte abhängig von der Anzahl der Kategorien mit dem exakten Fisher-Test ^(d) sowie bei mehr als zwei Kategorien mit dem Chi-Quadrat-Test ^(b).

Ein p-Wert von kleiner 0,05 galt bei allen Berechnungen als statistisch signifikant.

Um Aussagen bezüglich eines Risikoprofils im Sinne der o. g. Fragestellungen treffen zu können, wurden logistische Regressionsanalysen ^(f) herangezogen. Diese Berechnungen wurden mit und ohne Adjustierung für die Krankheitsdauer durchgeführt. Eine p-Wert-Korrektur für multiples Testen erfolgte hierbei nach Benjamini und Hochberg (Benjamini & Hochberg, 1995). Weiterhin wurde eine binomiale multivariable logistische Regression mit SPSS berechnet, um die Assoziation mehrerer unabhängiger Variablen (11 sowohl klinische wie auch demografische Variablen) mit dem TAS als abhängige Variable zu bewerten. Die Variablen wurden dabei mit Hilfe der Vorwärtsselektion, basierend auf dem Likelihood-Quotienten-Test, in das Regressionsmodell aufgenommen.

Die Grafiken wurden mittels IBM SPSS erstellt.

IV. ERGEBNISSE

4.1 SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN

4.1.1 GESCHLECHTERVERTEILUNG

Die untersuchte Kohorte von 205 Patient:innen setzte sich zusammen aus 134 weiblichen (65,4 %) sowie 71 männlichen Patienten (34,6 %), entsprechend einem ungefähren Verhältnis von 1,9 : 1.

4.1.2 ALTERSVERTEILUNG

Der Altersdurchschnitt aller Patient:innen betrug 51,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,7 Jahren. Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 53,0 Jahren ($SD = 13,1$), waren im Mittel etwa drei Jahre älter als Männer, deren Durchschnittsalter 49,5 Jahre ($SD = 11,7$) betrug.

4.1.3 FAMILIENANAMNESE

Anamnestisch oder aus in den Krankenakten enthaltenen Arztbriefen ergab sich bei 24 Patient:innen (11,7 %) eine positive Familienanamnese, entsprechend einer bei Angehörigen 1. oder 2. Grades aufgetretenen Multiplen Sklerose.

4.2 LIFESTYLE-FAKTOREN

4.2.1 SPORT/PHYSIOTHERAPIE

In der Befragung gaben 36 Patient:innen (17,6 %) an, sich im Sinne von Laufen oder beispielsweise Fahrradfahren sportlich zu betätigen. Etwas über die Hälfte der Patient:innen (105 Pat.; 51,2 %) bestätigte, an einer Physiotherapie teilzunehmen. Sowohl einer physiotherapeutischen Beübung als auch einer selbstständigen sportlichen Betätigung gingen 28 Patient:innen (13,7 %) nach. 36 Patient:innen (17,6 %) negierten eine Teilnahme an Sport oder Physiotherapie.

4.2.2 NIKOTINKONSUM

Die Verteilung von Rauchenden (54,1 %) und Nichtrauchenden (45,9 %) zeigte sich annähernd ausgeglichen. Bei bestehendem Nikotinkonsum reichte die Dosis von minimal einem PY bis zu einem Maximum von 57,0 *pack years*. Der Median der Konsumintensität lag für rauchende Personen bei 13,0 *pack years*. Geschlechterspezifisch bestanden deutliche Unterschiede, so konnte unter den männlichen Patienten eine höhere Zahl an Rauchern verzeichnet werden (63,4 % der Männer : 49,3 % der Frauen; $p = 0,057^b$).

Bei statistischer Betrachtung der Nikotinkonsumintensität stellte sich diese bei männlichen Patienten und einem Median von 21,0 *pack years* ($range = 0,5–40,0$) zudem signifikant höher dar als bei den Patientinnen mit einem Median von 10,0 *pack years* ($1,0–47,0$) ($p = 5,8 \cdot 10^{-4}^a$).

Zwischen Rauchenden und Nichtrauchenden zeigte sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Krankheitsdauer, die sich bei den Rauchenden dieser Kohorte mit einem Median von 15,0 Jahren ($1,0–49,0$) kürzer erwies als bei Nichtrauchenden mit 20,0 Jahren Krankheitsdauer ($1,0–51,0$) ($p = 0,011^a$). Ungeachtet dessen wurde für Rauchende jedoch ein höherer EDSS-Wert mit einem Median von 4,0 Punkten ($0,0–9,5$) im Vergleich zu einem Median von 3,0 ($1,0–8,5$) bei Nichtrauchenden ($p = 0,021^a$) verzeichnet.

Bei Rauchenden zeigte sich demnach trotz einer kürzeren Dauer der Erkrankung eine stärkere Ausprägung der Behinderung.

Im Hinblick auf die Konsumintensität bestand eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der *pack years* und dem EDSS-Score ($p = 0,003^e$). Dieser statistisch signifikante Zusammenhang bildete sich ebenso bei der für das Lebensalter korrigierten Variable „PY/Alter“ und dem EDSS-Score ($p = 0,012^e$) ab.

4.2.3 ALKOHOLKONSUM

Regelmäßiger Alkoholkonsum konnte bei neun Patient:innen (4,4 %) dokumentiert werden, gelegentlicher Konsum bei 52 Patient:innen (25,4 %). Am häufigsten gaben Patient:innen einen seltenen Konsum (36,6 %) sowie eine komplette Abstinenz (33,7 %) an. Ein höherer Alkoholkonsum korrelierte in der statistischen Auswertung mit einem jüngeren Lebensalter der Patient:innen ($p = 0,053^e$) sowie einem besseren Ergebnis in der Auswertung des MOCA ($p = 0,008^e$) und einem niedrigeren EDSS-Score ($p = 0,006^e$).

4.3 KLINISCHE DATEN

4.3.1 KRANKHEITSDAUER

Von 203 der 205 Patient:innen konnten Daten zur Erkrankungsdauer erhoben werden. Bei Auftreten der Initialsymptomatik lag das Medianalter bei 34,0 Jahren (6,0–66,0), wobei sich für Frauen im Vergleich zu den Männern ein etwas höheres Alter zeigte (35,0 : 32,5 Jahre). Die Spanne der Krankheitsdauer erstreckte sich von einem Jahr bis zu 51,0 Jahren, im Median betrug sie 17,0 Jahre.

In der statistischen Betrachtung ließ sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem EDSS-Score und der Dauer der Erkrankung feststellen ($p = 1,6 \cdot 10^{-9\text{e}}$).

4.3.2 VERLAUFSFORMEN

Als vorherrschende Verlaufsformen in der untersuchten Kohorte stellten sich die sekundär progrediente MS (90 Pat., 43,9 %) sowie die schubförmige Verlaufsform der MS (87 Pat., 42,4 %) dar. Darüber hinaus wurden 25 Patient:innen (12,2 %) mit einer primär progredienten Form sowie drei Patient:innen (1,5 %) mit einem klinisch isolierten Syndrom einbezogen.

Bezogen auf die RRMS zeigte sich anteilig eine gleichmäßige Verteilung zwischen den Geschlechtern ($w : m = 42,5 : 42,3 \%$). Innerhalb der SPMS waren dagegen deutlich mehr Frauen vertreten ($w : m = 49,3 : 33,8 \%$) und wiederum mehr Männer wiesen eine primär progrediente Form ($w : m = 6,7 : 22,5 \%$) auf.

4.3.3 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Von den 205 Patient:innen befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung 91 Pat. (44,4 %) in Behandlung mit Glukokortikoiden, größtenteils in Form einer Methylprednisolon-Therapie, welche sowohl in zyklischer Form wie auch als Stoßtherapie im akuten Schub erfolgte. Mitoxantron erhielten 35 Patient:innen (17,1 %). Einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern unterzogen sich 13,7 % und einer Behandlung mit Interferonen 8,3 % der Patient:innen. Die Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 Teriflunomid und Dimethylfumarat sowie der Kategorie 2 Cladribin und Fingolimod stellten weitere zum Einsatz kommende Therapieoptionen dar und wurden bei 7,3 % der Kohorte erhoben. Mit dem ebenfalls zur Wirksamkeitskategorie 1 zählenden Glatirameracetat wurden 5,9 % der Patient:innen behandelt. Lediglich 2 Patient:innen (1,0 %) erhielten Triamcinolon intrathekal.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 46 Patient:innen (22,4 %) ihrer ersten MS-spezifischen Therapie zugeführt, 74 Patient:innen (36,1 %) wurden bereits zuvor mit einer anderen Therapieoption behandelt. Zwei oder mehr verschiedene Therapieansätze wurden vor dem aktuellen Medikationsregime bei 73 Patient:innen (35,6 %) angewendet. Bei 12 Patient:innen konnte die bisherige Medikation nicht sicher bestimmt werden.

4.3.4 ERSTSYMPTOMATIK

Bei Auswertung der Symptomatik, mit der die Multiple Sklerose bei den Patient:innen erstmals in Erscheinung trat, erfolgte die Zuteilung der Symptome in acht Kategorien ähnlich den funktionellen Systemen der EDSS.

Ausfälle der Motorik zeigten sich führend, sie traten bei 30,7 % (63 Pat.) auf, gefolgt von den die Sensorik betreffenden Symptomen bei 59 Patient:innen (28,8 %). Von zerebellären Erstsymptomen, wie beispielsweise Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, waren 37 Patient:innen (18,1 %) betroffen. Hirnstammsymptome, wie etwa Störungen der Okulomotorik, konnten bei 24 Patient:innen (11,7 %) erhoben werden.

Eine gesicherte Retrobulbärneuritis ließ sich bei 37 Patient:innen (18,1 %), zerebrale Ausfälle – wie etwa kognitiv-mnestische Beeinträchtigungen oder die Fatigue – bei 5 Patient:innen (2,4 %) anamnestisch oder aus den Krankenakten ermitteln. Zu den selteneren Manifestationen zählten epileptische Anfälle und Blasen-Mastdarm-Störungen, diese traten bei jeweils einem Patienten (0,5 %) auf.

4.3.5 KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Die aktuelle Symptomatik der Patient:innen wurde in einer strukturierten klinisch-neurologischen Untersuchung erfasst und sieben funktionellen Systemen zugeordnet. Am häufigsten imponierten Beeinträchtigungen des Sensoriums (82,4 %) sowie die zerebrale Funktion betreffende Symptome bei 81,0 % der Kohorte. Einschränkungen hinsichtlich der motorischen (73,2 %) und koordinativen Funktion (65,4 %) folgten dicht darauf.

Bei der Evaluation aktueller motorischer Störungen zeigte sich bei 120 Patient:innen (58,5 %) eine Parese, gefolgt von einer Ataxie bei 48,8 % (100 Pat.). Eine Spastik wurde bei 39,5 % (81 Pat.) erfasst sowie ein *Restless-Legs-Syndrom* bei 19 Patient:innen (9,3 %). 11 Patient:innen litten an einem Tremor (5,4 %). Eine Dystonie trat in dieser Kohorte fokal zervikal in Form eines Torticollis spasmodicus bei 2 Patient:innen (1,0 %) auf.

Bei jeweils einem Patienten konnte ein Myoklonus (0,5 %) beziehungsweise ein Parkinsonsyndrom (0,5 %) festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung ließ sich bei 50 Patient:innen (24,4 %) keine motorische Störung nachweisen. Im Rahmen der Prüfung der Gehstrecke zeigte sich, dass 25 Patient:innen (12,2 %) nicht mehr gehfähig waren.

38 Patient:innen (18,5 %) benötigten zur Fortbewegung zusätzlich ein beziehungsweise zwei Hilfsmittel. 21 Patient:innen (10,2 %) waren zwar in der Gehstrecke eingeschränkt, benötigten jedoch keine Hilfsmittel. Die volle Testgehstrecke von 512 m erreichten 121 Patient:innen (59,0 %) ohne Hilfe.

4.3.6 LABORDATEN

Bezüglich oligoklonaler Banden wurden für 151 Patient:innen (73,7 %) Ergebnisse durchgeführter Lumbalpunktionen in den Krankenakten gefunden, für die restlichen 54 Patient:innen ließen sich keine Daten entnehmen. Nachgewiesen wurden entsprechende OKB bei 146 der 151 Patient:innen (96,7 %), nur bei 5 Patient:innen (3,3 %) zeigte sich kein OKB-Nachweis. Die Liquorzellzahl konnte für 131 Patient:innen (63,9 %) erhoben werden. Hierbei reichte die Spannweite von minimal einer bis zu maximal 73,0 Zellen/ μ l, im Median lag die Zellzahl bei 4,0 Zellen/ μ l.

4.4 SCORES

4.4.1 EDSS

Für die bei den 205 Patient:innen ermittelten EDSS-Werte ergaben sich ein Median von 3,5 und ein, wie in Abbildung 1 zu erkennen ist, zweigipfliger Kurvenverlauf mit jeweils einem Peak bei 2,0 sowie 6,5 Punkten. Die Spannweite der Werte reichte von 0,0 bis zu 9,5 Punkten.

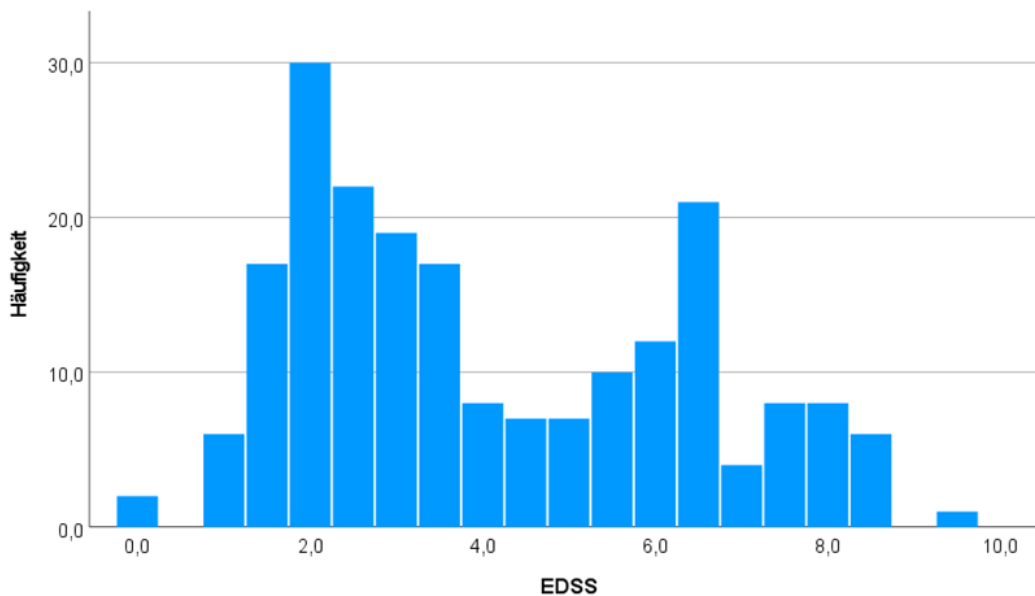


ABBILDUNG 1: VERTEILUNG DER EDSS-WERTE INNERHALB DER GESAMTKOHORTE, N = 205

Zwischen weiblichen (Median = 3,0; 0,0–9,5) und männlichen Pat. (Median = 3,5; 0,0–8,5) ergab sich kein signifikanter Unterschied des Behinderungsgrades. Feststellen ließ sich jedoch, dass eine signifikante Korrelation zwischen steigendem Lebensalter und einem höheren EDSS-Wert bestand ($p = 2,1 \cdot 10^{-6e}$).

Bei dem Vergleich von Patient:innen mit einer positiven oder negativen Familienanamnese ließen sich keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich des EDSS-Scores feststellen ($p = 0,946^a$).

4.4.2 MOCA

Das *Montreal Cognitive Assessment* konnte bei 202 Patient:innen durchgeführt werden, 3 Patient:innen lehnten die Teilnahme ab. Mit einem minimalen Wert von 14,0 bis maximal 30,0 erreichten Punkten ergab sich für die Kohorte ein Median von 27,0. Bezüglich des Ergebnisses schnitten beide Geschlechter ohne maßgebende Differenzen ab.

ERGEBNISSE

Im Hinblick auf die einzelnen Verlaufsformen ergaben sich jedoch wesentliche Unterschiede bei den MOCA-Ergebnissen ($p = 1,3 \cdot 10^{-5} g$). Wie unten stehende Abbildung 2 verdeutlicht, erreichten Patient:innen mit einer schubförmigen Verlaufsform, verglichen mit Patient:innen, welche an einer primär progredienten oder sekundär progredienten Form der MS erkrankt waren, signifikant höhere Werte (Median = 28,0 : Median = 26,0).

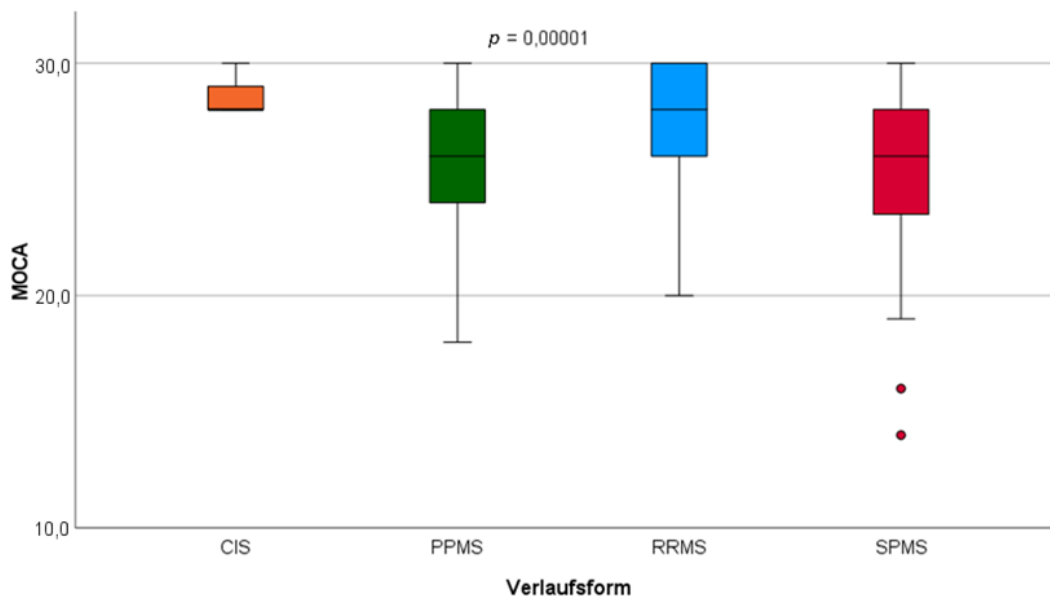


ABBILDUNG 2: VERTEILUNG DER MOCA-ERGEBNISSE INNERHALB DER VERLAUFSFORMEN, CIS (N = 3); RRMS (N = 86, 1 FEHLEND); SPMS (N = 88, 2 FEHLEND); PPMS (N = 25); KRUSKAL-WALLIS-TEST

Es zeigten sich verschiedene Korrelationen des MOCA mit untersuchten Variablen.

Einerseits ging ein niedrigerer EDSS-Wert mit einem besseren Ergebnis im MOCA einher ($p = 1,3 \cdot 10^{-11} e$), andererseits korrelierte ein höheres Alter mit niedrigeren MOCA-Werten ($p = 0,002^e$). Jüngere und weniger stark von der MS betroffene Patient:innen erzielten demnach bei der kognitiven Testung bessere Ergebnisse. Eine weitere Variable, die Einfluss auf den MOCA zu nehmen schien, war der Nikotinkonsum.

Zwischen Rauchenden und Nichtrauchenden ließen sich signifikante Unterschiede in den Ergebnissen bestimmen ($p = 0,023^a$). Rauchende erreichten einen Median von 27,0 Punkten (16,0–30,0) im Vergleich zu 28,0 Punkten (14,0–30,0) bei Nichtrauchenden und schnitten somit bei der kognitiven Testung signifikant schlechter ab.

4.4.3 BDI-II

Das *Beck Depression Inventory-II* wurde von 203 Patient:innen ausgefüllt, seitens zweier Patient:innen wurde die Beantwortung der Fragen abgelehnt. Die Spannweite der Ergebnisse reichte von 0,0 bis zu 33,0 Punkten, im Median ergaben sich 8,0 Punkte. Mit einem Wert von bis zu 13,0 Punkten zeigte sich bei 154 Patient:innen (75,9 %) ein unauffälliges Ergebnis. Ein leichtes depressives Syndrom (14,0 bis 19,0 Punkte) konnte bei 27 Patient:innen (13,3 %) dokumentiert werden. Für 17 Patient:innen (8,3 %) ergab sich mit einem Ergebnis zwischen 20,0 und 28,0 Punkten ein mittelgradiges depressives Syndrom, 5 Patient:innen (2,5 %) fielen mit $\geq 29,0$ von möglichen 63,0 Punkten in den Bereich eines schweren depressiven Syndroms. Zwischen den Geschlechtern ($p = 0,421^a$) und Verlaufsformen ($p = 0,664^g$) waren keine signifikanten Unterschiede und bezüglich des EDSS-Scores ($p = 0,579^e$) keine signifikanten Korrelationen nachweisbar.

4.4.4 MFIS-5

Die Ergebnisse der 204 Patient:innen, welche sich in der *Modified Fatigue Impact Scale* selbst einschätzten, reichten von 0,0 bis zu 20,0 Punkten und lagen im Median bei 8,0 Punkten. 38 Patient:innen (18,2 %) gaben keine Symptome einer Fatigue an.

Bezüglich des Geschlechts zeigte sich eine signifikante, positive Korrelation des männlichen Geschlechts mit höheren Werten der Fatigue-Skala ($p = 0,021^e$). Des Weiteren korrelierten BDI-II und Fatigue-Werte positiv miteinander ($p = 2,6 \cdot 10^{-19}^e$).

4.5 DER TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX

In der untersuchten Kohorte zeigte sich der Tremor-Ataxie-Symptomkomplex – das Vorhandensein von Tremor und/oder Ataxie an der oberen Extremität – bei 45 Patient:innen (22,0 %). Von den Betroffenen litten 43 an einer Ataxie der oberen Extremität, bei 9 Patient:innen ließ sich dort zusätzlich ein Tremor feststellen. Ein isoliertes klinisches Tremorsyndrom zeigte sich bei 2 Patient:innen. Zur Bewertung des Schweregrades erfolgte für die Ataxie die Beurteilung anhand der „*Scale for the assessment and rating of ataxia*“ (SARA). Hierbei ergab sich für die betroffenen Patient:innen ein Median von 11,0 mit einer Spannweite der Daten von 4,0 bis 27,5 Punkten. Bezüglich des Tremors wurde die klinische Tremor-Beurteilungsskala (Fahn, Tolosa, Marin) genutzt, wobei für 10 der 11 Betroffenen Daten erhoben werden konnten. In der statistischen Auswertung ergab sich ein Mittelwert von 25,3 % ($SD = 13,1$). Dabei wiesen 7 Patient:innen einen leichten sowie drei Patient:innen einen mäßigen Tremor auf.

Im Folgenden werden die nicht vom Tremor-Ataxie-Symptomkomplex betroffenen Patient:innen als „Vergleichsgruppe“ beziehungsweise „-kohorte“ bezeichnet.

4.5.1 SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN

4.5.1.1 GESCHLECHTERVERTEILUNG

Unter den 45 Betroffenen fanden sich 29 Frauen (64,4 %) und 16 Männer (35,6 %), entsprechend einem Verhältnis von 1 : 1,8 – analog zur Verteilung beider Geschlechter in der Gesamtkohorte.

4.5.1.2 ALTER

Bei Patient:innen mit TAS ergab sich ein mittleres Alter von 54,8 Jahren ($SD = 11,9$) im Vergleich zu 51,0 Jahren ($SD = 12,9$) bei nicht Betroffenen, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,07^c$).

4.5.2 LIFESTYLE-FAKTOREN

In Bezug auf die Lifestyle-Faktoren „Aktivität“ und „Alkoholkonsum“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient:innen mit TAS und der Vergleichsgruppe.

4.5.3 KLINISCHE DATEN

4.5.3.1 KRANKHEITSDAUER

Die Krankheitsdauer der Multiplen Sklerose bei Patient:innen mit einem TAS stellte sich mit einem Median von 21,0 Jahren (5,0–49,0) signifikant länger dar als bei der nicht betroffenen Vergleichskohorte. Für diese ergab sich ein Median von 16,5 Jahren (1,0–51,0; $p = 0,013^a$). Bezüglich des Alters bei Symptombeginn ergaben sich keine maßgebenden Differenzen ($p = 0,709^a$).

4.5.3.2 VERLAUFSFORM

Als annähernd signifikant ($p = 0,053^b$) erwiesen sich die Unterschiede in der Verteilung der Verlaufsformen innerhalb des TAS und der Vergleichsgruppe (Abbildung 3A). Von den 45 Patient:innen mit TAS zeigte sich bei 27 (60,0 %) eine SPMS, gefolgt von 12 Pat. (26,7 %) mit einer RRMS und nur 6 Pat. (13,3 %) mit einer PPMS. Verglichen hiermit stellte sich in der Vergleichsgruppe die RRMS mit 46,9 % (75 Pat.) als häufigste Verlaufsform dar.

Erst dann folgten die SPMS mit 39,4 % (63 Pat.) sowie die PPMS (11,9 %; 19 Pat.) und schließlich das CIS (1,9 %; 3 Pat.).

4.5.3.3 ERSTSYMPTOMATIK

Von 44 der 45 Patient:innen, bei denen ein Tremor-Ataxie-Symptomkomplex festgestellt wurde, konnten Daten zur Erstersymptomatik der MS-Erkrankung erfasst werden. Bezüglich der die Motorik, das Kleinhirn, den Hirnstamm sowie das zerebrale System betreffenden Symptome konnten keine relevanten Unterschiede zur Vergleichsgruppe eruiert werden.

Sofern das sensorische System im Rahmen der Erstersymptomatik beteiligt war, zeigte sich ein leicht vermindertes Auftreten eines TAS ($p = 0,091^d$). Von den 160 Patient:innen der Vergleichsgruppe berichteten 31,9 % von beispielsweise Sensibilitätsverlusten oder Missempfindungen als Erstersymptomatik, wohingegen nur 17,8 % der TAS-Gruppe hiervon betroffen waren.

Für Patient:innen, deren MS sich erstmals in Form einer Retrobulbärneuritis manifestierte, stellte sich heraus, dass sie im Verlauf signifikant seltener an einem TAS litten ($p = 0,027^d$). Nur 6,7 % (3 Pat.) der TAS-Gruppe berichteten von einer RBN als Erstersymptomatik, im Gegensatz zu 21,3 % (34 Pat.) der Vergleichsgruppe.

4.5.3.4 AKTUELLE KLINIK

Bei Betrachtung der aktuellen Klinik der Patient:innen mit TAS fiel auf, dass die Pyramidenbahn als funktionelles System signifikant häufiger betroffen war als bei Patient:innen ohne TAS ($p = 0,007^d$). Eine Parese ließ sich bei 77,8 % der Patient:innen mit TAS feststellen, wohingegen nur 53,1 % der Vergleichsgruppe eine Extremitäten-Parese aufwiesen. Es ergab sich im Rahmen der logistischen Regression ein dreifach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines TAS bei Vorliegen einer Parese ($p = 0,004^f$).

Ein um etwa 100 % erhöhtes Risiko zeigte sich zudem bei der Spastik ($p = 0,034^f$). Rund 53,3 % der TAS-Patient:innen litten an einer Spastik im Vergleich zu 35,6 % der nicht Betroffenen ($p = 0,039^d$). Bezüglich der Gehstrecke bildete sich eine deutliche Einschränkung bei Patient:innen mit TAS ab. Bei über 50 % lag eine Begrenzung auf unter 200 m vor. Demgegenüber bestand diese Begrenzung der Gehstrecke bei nur 22,5 % der Patient:innen ohne TAS ($p = 3,1 \cdot 10^{-4} b$).

4.5.4 SCORES

4.5.4.1 EDSS

Für die 45 vom Tremor-Ataxie-Symptomkomplex Betroffenen ergab sich bei einem minimalen EDSS-Wert von 2,0 und einem Maximalwert von 8,5 ein Median von 6,0. Dieser fiel somit signifikant ($p = 1,0 \cdot 10^{-6}^a$) höher aus als in der 160 Patient:innen umfassenden Vergleichsgruppe (Median = 3,0; 0,0–9,5; Abbildung 3B). Entsprechend erhöhte jeder weitere EDSS-Punkt das Risiko für ein TAS um rund 42 %. Bezüglich des SARA-Scores zeigte sich eine positive Korrelation der Ataxieschwere mit dem EDSS-Score ($p = 2,6 \cdot 10^{-18}^e$).

4.5.4.2 MOCA

Von den 44 Patient:innen mit TAS, welche am *Montreal Cognitive Assessment* teilnahmen, zeigte sich bei 17 (38,6 %) eine milde kognitive Beeinträchtigung, die übrigen 27 Patient:innen erreichten mit über 25,0 Punkten unauffällige Ergebnisse. Wie jedoch in Abbildung 3C ersichtlich wird, erzielten die Patient:innen mit TAS ein im Median um zwei Punkte schlechteres Ergebnis (26,0 Punkte; 18,0–30,0) als die 158 Patient:innen der Vergleichsgruppe (28,0 Punkte; 14,0–30,0) ($p = 0,004^a$).

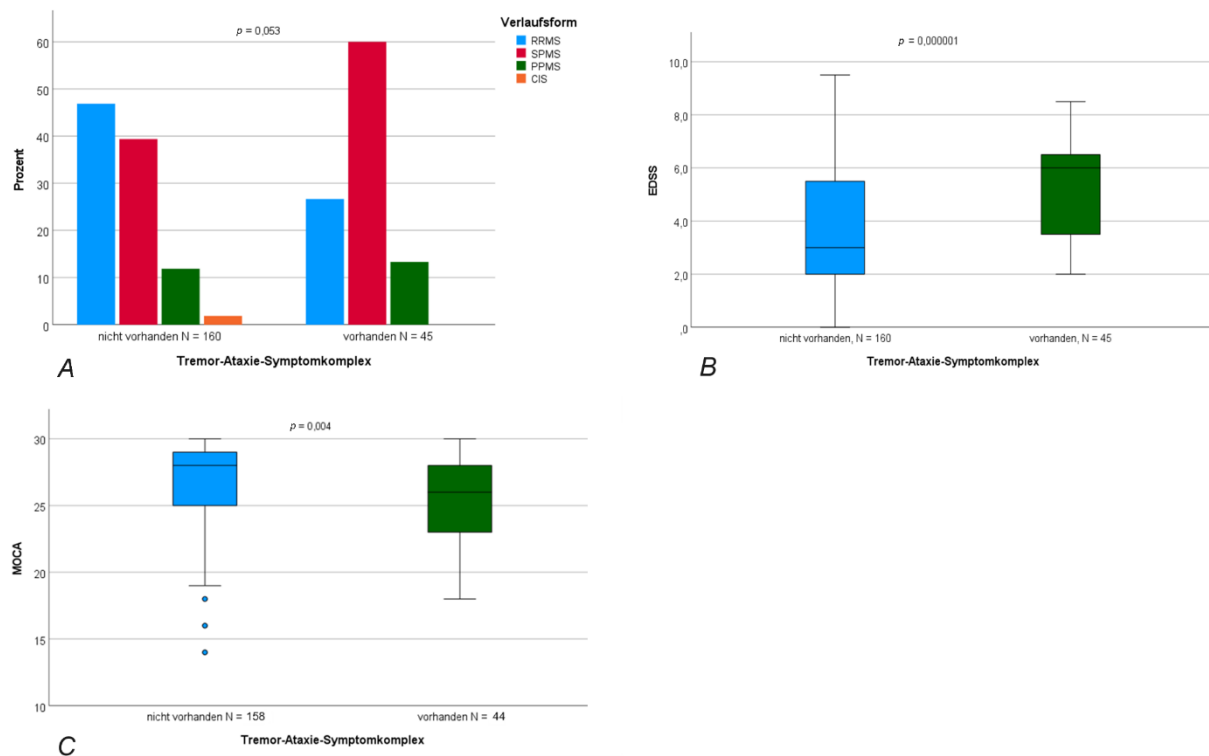


ABBILDUNG 3: A: VERTEILUNG DER VERLAUFSFORMEN BEI PATIENT:INNEN MIT (N = 45) UND OHNE (N = 160) TREMOR-ATA-XIE-SYMPATOMKOMPLEX, CHI-QUADRAT-TEST; B: VERGLEICH DER EDSS-WERTE BEI PATIENT:INNEN MIT (N = 45) UND OHNE (N = 160) TREMOR-ATA-XIE-SYMPATOMKOMPLEX, U-TEST; C: VERGLEICH DER MOCA-ERGEBNISSE BEI PATIENT:INNEN MIT (N = 44) UND OHNE (N = 158) TREMOR-ATA-XIE-SYMPATOMKOMPLEX, U-TEST

4.5.4.1 BDI-II UND MFIS-5

Bei Auswertung der Fragebögen zu Depression und Fatigue ließen sich für die Ergebnisse von Patient:innen mit einem Tremor-Ataxie-Symptomkomplex keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Es ergab sich für den BDI-II ein Median von 8,0 im Vergleich zu 9,0 bei der Vergleichsgruppe ($p = 0,819^a$). Bezüglich der MFIS zeigte sich ein Median von 8,5 im Vergleich zu 8,0 bei der nicht betroffenen Gruppe ($p = 0,888^a$).

4.5.5 PROSPEKTIVES RISIKOPROFIL FÜR DIE ENTWICKLUNG EINES TAS

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit bestand in der Detektion möglicher Faktoren, welche das Auftreten eines Tremor-Ataxie-Symptomkomplexes sowohl positiv als auch negativ beeinflussen können.

Variablen	p-Wert	OR	95%-Konfidenzintervall		p-Wert ^{KHD}	OR ^{KHD}	95%-Konfidenzintervall ^{KHD}	
			Unt. Wert	Ob. Wert			Unt. Wert	Ob. Wert
Geschlecht (Ref.: männlich)	0,883	0,949	0,475	1,897	0,607	0,829	0,406	1,692
Alter in Jahren	0,072	1,025	0,998	1,054	0,701	1,007	0,974	1,041
Familienanamnese	0,701	1,214	0,451	3,265	0,889	1,075	0,390	2,968
Aktivität (Ref.: Sport + KG)								
kein Sport/keine KG	0,264	0,484	0,135	1,730	0,302	0,507	0,140	1,843
nur KG	0,782	1,145	0,440	2,979	0,928	0,956	0,358	2,556
nur Sport	0,153	0,375	0,098	1,441	0,116	0,334	0,085	1,311
Nikotinkonsum	0,220	1,528	0,776	3,009	0,102	1,810	0,889	3,683
pack years	0,076	1,023	0,998	1,049	0,038	1,028	1,001	1,055
Alkoholkonsum	0,232	0,788	0,533	1,165	0,500	0,870	0,582	1,303
Verlaufsform (RRMS = Ref.)								
SPMS	0,011	2,679	1,255	5,716	0,068	2,126	0,945	4,785
PPMS	0,226	1,974	0,656	5,939	0,265	1,876	0,620	5,674
CIS	0,999	0,000	0,000	Inf.	0,999	0,000	0,000	Inf.
Krankheitsdauer in Jahren	0,011	1,038	1,009	1,068	-	-	-	-
Alter bei Erstmanifestation	0,544	0,991	0,961	1,021	0,699	1,007	0,974	1,041
Klinik Erstmanifestation								
Motorik	0,230	1,533	0,763	3,078	0,148	1,697	0,828	3,475
Kleinhirn	0,394	1,427	0,630	3,233	0,465	1,365	0,593	3,145
Hirnstamm	0,905	0,938	0,329	2,673	0,643	0,775	0,263	2,278
Sensorik	0,073	0,466	0,202	1,075	0,103	0,494	0,212	1,152
Blasen-/MD-Fkt.	1,000	0,000	0,000	Inf.	1,000	0,000	0,000	Inf.
Zerebral	0,333	2,460	0,398	15,206	0,379	2,324	0,355	15,222
Retrobulbärneuritis	0,036	0,267	0,078	0,915	0,028	0,248	0,071	0,861
Krampfanfall	1,000	0,000	0,000	Inf.	1,000	0,000	0,000	Inf.
Anzahl betroffene funktionelle Systeme	2,0*10⁻⁴	1,741	1,300	2,332	0,001	1,669	1,228	2,266
Gehstrecke	1,3*10⁻⁴	0,723	0,612	0,854	0,001	0,754	0,634	0,897
Betroffene funktionelle Systeme N (%)								
Pyramidenbahn	0,010	3,636	1,354	9,766	0,036	2,953	1,074	8,122
Hirnstamm	0,121	2,090	0,824	5,302	0,163	1,977	0,758	5,153
Sensorium	0,689	1,202	0,488	2,959	0,627	1,255	0,502	3,140
Blasen-/MD-Fkt.	0,198	1,546	0,796	3,004	0,695	1,155	0,561	2,378
Sehvermögen	0,752	0,705	0,080	6,189	0,857	0,818	0,092	7,275
Zerebrale Fkt.	0,275	1,689	0,659	4,328	0,312	1,637	0,630	4,254
Motorische Störungen								
Parese	0,004	3,088	1,432	6,659	0,018	2,605	1,179	5,757
Spastik	0,034	2,065	1,058	4,032	0,107	1,758	0,885	3,490
RLS	0,499	0,643	0,179	2,312	0,329	0,520	0,140	1,931
Dystonie	0,999	2,2*10 ⁻⁹	0,000	Inf.	0,999	1,9*10 ⁻⁹	0,000	Inf.
Myoklonie	1,000	2,2*10 ⁻⁹	0,000	Inf.	1,000	1,7*10 ⁻⁹	0,000	Inf.
Parkinson	1,000	5,9*10 ⁹	0,000	Inf.	1,000	0,000	6,0*10 ⁹	Inf.
EDSS-Wert	1,4*10⁻⁵	1,422	1,213	1,666	1,7*10⁻⁴	1,377	1,166	1,627
Liquor Zellzahl/μl	0,302	0,977	0,936	1,021	0,400	0,981	0,940	1,025
MOCA	0,016	0,883	0,799	0,977	0,059	0,898	0,803	1,004
BDI-II	0,919	0,998	0,951	1,046	0,847	1,005	0,957	1,056
Fatigue-Skala	0,883	1,005	0,946	1,067	0,700	1,012	0,952	1,076

TABELLE 1: MIT DEM TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX ASSOZIIERTE VARIABLEN IN DER LOGISTISCHEN REGRESSION; DIE VARIABLEN „TREMOR“, „ATAXIE“ UND „FUNKTIONELLES SYSTEM KLEINHIRN“ WURDEN ENTSPRECHEND NICHT EINBEZOGEN; ADJUSTIERT FÜR DIE KRANKHEITSDAUER (^{KHD}). UNTERSTRICHENE P-WERTE KENNZEICHNEN ASSOZiationEN, WELCHE NACH KORREKTUR FÜR MULTIPLES TESTEN SIGNIFIKANZ BEWAHRTEN (BENJAMINI UND HOCHBERG). DIE VARIABLE „NIKOTINKONSUM“ UNTERTEILT DIE KOHORTE IN RAUCHENDE UND NICHTRAUCHENDE. DIE VARIABLE „GEHSTRECKE“ IST UNTERTEILT IN 6 KATEGORIEN VON „NICHT GEHFAHIG“ = 0 BIS ZU „GEHSTRECKE > 500 M“ = 5.

Im Rahmen der logistischen Regression stellte sich dabei die Krankheitsdauer als Risikofaktor heraus, welcher das Auftreten eines TAS signifikant begünstigte ($p = 0,011^f$). Pro Krankheitsjahr erhöhte sich das Risiko um etwa 3,8 %.

Bei Betrachtung des Nikotinkonsums in Form der *pack years* ergab sich ein pro PY um 2,3 % erhöhtes Risiko für das TAS. Diese Assoziation war jedoch mit einem p-Wert von 0,076 nicht signifikant. Dies änderte sich nach entsprechender Berechnung unter Adjustierung für die Krankheitsdauer, durch welche eine Betrachtung der Assoziation von Faktoren, die per se durch die Krankheitsdauer systematisch beeinflusst sind (EDSS-Score, TAS-Risiko), ermöglicht wurde. Demnach stellte sich der Nikotinkonsum als dosisabhängiger Risikofaktor mit einer statistisch signifikanten Risikoerhöhung für das Auftreten eines TAS von 2,8 % pro Packungsjahr dar ($p = 0,038^f$).

Demgegenüber gelang es, einen protektiven Faktor zu identifizieren. Sollte sich bei Patient:innen die Multiple Sklerose erstmals in Form einer Retrobulbärneuritis manifestiert haben, waren diese einem signifikant – um circa 73 % – verringerten Risiko für ein TAS ausgesetzt ($p = 0,036^f$). Die Signifikanz hatte auch nach Adjustierung für die Krankheitsdauer Bestand. Es errechnete sich hierfür eine Risikoreduktion von etwa 75,2 % bei Vorliegen einer RBN. Bei vergleichender Betrachtung des aktuellen EDSS-Scores ergab sich für die Patient:innen mit RBN ein etwas geringerer Wert (Median = 3,0 : Median = 3,5), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,593^a$).

Des Weiteren zeigte sich in der Kohorte eine das TAS-Risiko minimierende Tendenz für eine die Sensorik betreffende Erstsymptomatik, wobei es sich jedoch im Gegensatz zur RBN nicht um eine signifikante Assoziation handelte ($p = 0,073^f$).

Es wurde eine multivariable logistische Regression unter Einbezug aller im Rahmen der univariablen logistischen Regression signifikant mit dem TAS assoziierten Variablen (11 Variablen) durchgeführt. Im Ergebnis der Berechnung wurden die Variablen EDSS-Wert ($p = 0,000005$; OR = 1,485) und RBN ($p = 0,036$; OR = 0,251) in das Modell aufgenommen. Somit hat ein hoher EDSS-Wert in Kombination mit einer anderen Initialsymptomatik als der Retrobulbärneuritis den höchsten Vorhersagewert für das Auftreten eines TAS.

V. DISKUSSION

Die in dieser Studie beobachtete Kohorte umfasste 205 Patient:innen mit Multipler Sklerose, die in der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock behandelt wurden. Hinsichtlich allgemeiner soziodemografischer Faktoren wie Geschlechterverteilung und Altersstruktur sowie klinischer Aspekte (Krankheitsdauer, Erstsymptomatik, Behinderungsgrad) konnte in der Rostocker Kohorte eine weitestgehende Übereinstimmung mit der bestehenden Literatur sowie aktuellen für Deutschland erhobenen Daten detektiert werden. Bei lediglich abweichender Verteilung der Verlaufsformen, welche am ehesten im Setting der Kohorten-Rekrutierung begründet ist, kann demnach in der Zusammenschau von einer repräsentativen Stichprobe für MS-Patient:innen in Deutschland ausgegangen werden (DMSG, 2018; DMSG, 2024).

In der untersuchten Kohorte waren 45 Patient:innen (22,0 %) von den Bewegungsstörungen Ataxie und Tremor der oberen Extremität (TAS) betroffen. Für diese Gruppe von Patient:innen ließ sich eine signifikant längere Krankheitsdauer nachweisen. Weiterhin litten die Patient:innen mit einem TAS häufiger an den motorischen Störungen Parese und Spastik und erreichten in der kognitiven Testung (MOCA) signifikant schlechtere Werte als die Patient:innen der Vergleichsgruppe (Patient:innen ohne TAS).

Zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der Fragen nach extrinsischen bzw. intrinsischen Risikofaktoren sowie protektiven Faktoren hinsichtlich des Auftretens der Symptome Tremor und Ataxie.

Es gelang, mehrere Risikofaktoren zu detektieren. Hierzu zählten die Krankheitsdauer sowie eine Beteiligung der Pyramidenbahn und ein höherer EDSS-Score. Als potenziell beeinflussbarer Risikofaktor konnte zudem der Nikotinkonsum mit einem um 2,8 % erhöhten Risiko pro PY nach Adjustierung für die Krankheitsdauer identifiziert werden. Gleichwohl konnte auch ein protektiver Faktor ermittelt werden. Für Patient:innen mit der MS-Erstmanifestation einer Retrobulbärneuritis wurde signifikant seltener ein TAS festgestellt. Im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse ergab sich ein um 75 % verringertes Risiko für ein TAS nach Elimination des Faktors „Krankheitsdauer“.

5.1 SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN

In der untersuchten Kohorte lag der Anteil der Patientinnen bei 65,4 % entsprechend einem ungefähren Verhältnis zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht von 1,9 : 1.

Das Verhältnis von Frauen zu Männern wird regionsabhängig zwischen 1,1 : 1 und 3 : 1 beschrieben, durchschnittlich wird ein Verhältnis von 2 : 1 angenommen (Kingwell et al., 2013; Whitacre et al., 1999). Die deutschlandweiten Daten des MS-Registers deklarierten 2022 einen Frauenanteil von 70,9 %, sodass der Anteil der Patient:innen in der untersuchten Kohorte mit 65,4 % nur leicht unter dem Bundesdurchschnitt liegt und mit vorliegenden wissenschaftlichen Arbeiten korrespondiert. Der Altersdurchschnitt der 205 Patient:innen betrug 51,8 Jahre ($SD = 12,7$). Er liegt somit etwas über dem deutschlandweiten Gesamtdurchschnitt von 47,7 Jahren ($SD = 12,6$) (DMSG, 2024).

Bei Betrachtung der Altersverteilung innerhalb der Verlaufsformen näherte sich der Altersdurchschnitt jedoch an. Für die SPMS vermeldete das MS-Register 2022 ein mittleres Alter von 57,3 Jahren ($SD = 9,8$), das wiederum nur minimal vom Durchschnitt der Rostocker SPMS-Patient:innen von 57,4 Jahren ($SD = 9,2$) abweicht. Ebenso verhielt es sich bei der in der Kohorte prozentual ähnlich vertretenen RRMS mit einem Altersdurchschnitt von 44,0 Jahren ($SD = 12,3$), der sich nur unwesentlich von dem im MS-Register Beschriebenen (44,6 Jahre; $SD = 11,7$) unterscheidet.

Für die untersuchte Kohorte lag der Anteil der Patient:innen mit positiver Familienanamnese bei 11,2 % und stellte sich somit geringfügig niedriger dar als in den Daten des MS-Registers von 2014, die für Deutschland eine Prävalenz von 12,7 % angaben (DMSG, 2014). Eine 17 Artikel einschließende Metaanalyse von Harirchian et al. aus dem Jahr 2018 gelangte zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurde eine gepoolte Prävalenz von 12,6 % beschrieben. Zu beachten ist allerdings auch die bestehende Heterogenität der einzelnen Studiendaten mit teils deutlicher Diskrepanz der Prävalenzangaben (Harirchian et al., 2018). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die differierende Prävalenz der MS zwischen einzelnen Regionen, welche auch das Auftreten der familiären MS bedingen kann.

Da zum Teil trotz lokoregionärer und populationsbedingter Übereinstimmung deutlich differierende Angaben entstanden, ist zudem ein unterschiedliches Ausmaß der Einflussnahme genetischer und Umweltfaktoren zu diskutieren (Andrijauskis et al., 2019; Harirchian et al., 2018).

5.2 LIFESTYLE-FAKTOREN

5.2.1 NIKOTINKONSUM

In der Gesamtkohorte ergab sich in den statistischen Betrachtungen ein signifikant höherer EDSS-Score bei Rauchenden im Vergleich zu Nichtrauchenden trotz einer im Median kürzeren Krankheitsdauer.

Dieses Ergebnis fügt sich in die bestehende Literatur ein, in der eine insgesamt negative Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs durch das Rauchen mit signifikant höheren Behinderungsgraden beschrieben wird (Heydarpour et al., 2018; Rosso & Chitnis, 2019). Als ursächlich werden unter anderem toxische Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs, wie beispielsweise Cyanide, welche über eine Schädigung der Mitochondrien zu einer Calcium-Akkumulation und schweren Myelin-Schädigung führen können, genannt (Rosso & Chitnis, 2019). Weiterhin existiert die Hypothese, dass erhöhte Konzentrationen des pro-inflammatorischen Faktors Stickstoffmonoxid die axonale Degeneration begünstigen können. Auch Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke und ihrer Permeabilität, unter anderem vermittelt über eine erhöhte Matrix-Metalloproteinase-9-Konzentration, sowie immunmodulatorische Effekte werden angenommen (Hernán et al., 2005; Rosso & Chitnis, 2019; Shirani & Tremlett, 2010).

Zur Quantifizierung des Nikotinkonsums wurde in der untersuchten Kohorte auf die Angabe der *pack years* zurückgegriffen, um Aussagen zu einer potenziellen Dosis-Wirkungs-Beziehung treffen zu können. Es stellte sich hierbei eine positive Korrelation zwischen den *pack years* und dem EDSS-Wert heraus.

In einer prospektiven Kohortenstudie aus Tansania, in welcher Patient:innen über einen Zeitraum von 2002–2004 beobachtet wurden, konnte eine solche positive Assoziation zwischen *pack years* und dem EDSS-Score ebenfalls nachgewiesen werden (Pittas et al., 2009). Ebenso gelang dies einer Studie aus dem Jahr 2007, in welcher sich bei isolierter Betrachtung des weiblichen Geschlechtes ein signifikanter, allerdings schwacher Zusammenhang von *pack years* und einem erhöhten EDSS-Wert zeigte. Teilweise wurde in dieser Studie anstelle von *pack years* mit der Anzahl der Zigaretten pro Tag gerechnet, da die *pack years* stark von der Dauer des Nikotinkonsums und somit auch dem Alter abhängig sind (Koch et al., 2007).

Um den Einfluss der Variable Alter auf die Ergebnisse der Rostocker Kohorte zu unterbinden, wurde in der Statistik dieser Arbeit die ergänzende Variable „PY/Alter“ eingefügt. Die positive Korrelation mit dem EDSS-Score, welche sich sowohl für die isolierte Betrachtung der *pack years* wie auch der Variable „PY/Alter“ darstellte, bestätigt den für die Kohorte deklarierten negativen Einfluss des Nikotinkonsums im Allgemeinen und zeigt, dass darüber hinaus die Intensität des Nikotinkonsums maßgebend für die Schwere der Beeinträchtigung ist.

Nebst einer signifikanten Assoziation von Konsumintensität und EDSS-Wert konnte im Rahmen einer türkischen Studie für die eingeschlossenen 279 Proband:innen zudem eine signifikant stärkere Ausprägung von Depression sowie Fatigue bei Rauchenden festgestellt werden (Kahraman et al., 2020). Dies ließ sich in der untersuchten Rostocker Kohorte nicht bestätigen. Eine Tendenz zu höheren Werten bei Auswertung des BDI-II sowie der MFIS zeigte sich dennoch auch bei Rauchenden dieser Kohorte.

Im Hinblick auf die kognitive Funktion, deren Testung mithilfe des MOCA erfolgte, erwies sich der Nikotinkonsum erneut als nachteilig. In der statistischen Auswertung erreichten die 111 Rauchenden signifikant niedrigere Punktzahlen als nichtrauchende Patient:innen. Die vorhandene Literatur deklariert das Rauchen quellenübergreifend sowohl unter Einbeziehung der *pack years* wie auch der Cotinin-Konzentration als Prädiktor für eine schlechtere kognitive Funktion (Özcan et al., 2014; McNicholas et al., 2017; Cortese et al., 2020).

Trotz dieser Ergebnisse sollte eine nicht unkritische Betrachtung erfolgen, da neben dem in der Kohorte ebenfalls bestehenden Einfluss des Alters auch sprachliche Barrieren, eine demografisch differierende Ausbildung sowie körperliche Einschränkungen wie ein ausgeprägter Tremor oder ein stark vermindertes Hörvermögen das Ergebnis des MOCA verfälschen können (AACN, Board Of Directors, 2007; Thomann et al., 2018; Utoomprurkporn et al., 2020).

5.2.2 ALKOHOLKONSUM

Für die untersuchte Kohorte stellte sich eine inverse Korrelation zwischen dem EDSS-Score und dem Alkoholkonsum dar.

Dies korrespondiert mit anderen Studienergebnissen, in welchen nebst dem teils günstigen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko auch eine positive Beeinflussung der Krankheitsschwere beschrieben wird (Hedström et al., 2014; Andersen et al., 2018; Hedström et al., 2021). Unter anderem wiesen Diaz-Cruz et al. (2017) in einer Querschnittsstudie eine Assoziation zwischen höherem Alkoholkonsum pro Woche und einem niedrigeren EDSS-Wert nach. In einer weiteren Studie konnte bei schubförmigem Krankheitsbeginn sowie bestehendem Alkoholkonsum eine verminderte EDSS-Progression bis zu einem Wert von 6,0 belegt werden, im Vergleich zu Patient:innen, die keinen Alkohol konsumierten (D’hooghe et al., 2012).

Der erhöhte Alkoholkonsum fand sich in der Rostocker Kohorte allerdings vornehmlich bei jüngeren Patient:innen, sodass der Einfluss des Alters auf den Behinderungsgrad bei Betrachtung der Ergebnisse bedacht werden muss und somit dem Alkohol nicht ohne Weiteres eine protektive Funktion zugeschrieben werden kann. Allgemein muss bei Betrachtung des Faktors Alkoholkonsum weiterhin der potenzielle „*Recall Bias*“ berücksichtigt werden. Diese „Erinnerungsverzerrung“ wird durch die differierende Genauigkeit/Vollständigkeit der Erinnerung seitens der Patient:innen verursacht und kann zu einer Fehlklassifikation führen sowie den Vergleich verschiedener Kohorten untereinander erschweren (Pekmezovic et al., 2006; Jager et al., 2020).

5.3 KLINISCHE DATEN

Der Median der Erkrankungsdauer lag in der Rostocker Kohorte bei etwa 17,0 Jahren (1,0–51,0), das Medianalter zu Beginn der Erkrankung bei 34 Jahren (6,0–66,0). Diese demografischen Daten harmonieren mit den Daten des MS-Registers für Deutschland aus dem Jahr 2022, in welchem ein Durchschnittsalter von 33,2 Jahren ($SD = 10,7$) bei Beginn der Erkrankung sowie eine Krankheitsdauer von 14,0 Jahren ($SD = 10,3$) beschrieben wurden. Ebenso sind sie vergleichbar mit den demografischen Daten weiterer Studien. Unter anderem ergab sich in einer 12.703 Patient:innen umfassenden Studie aus Schweden ebenfalls ein Median der Krankheitsdauer von 17 Jahren und ein Alter von 33 Jahren bei Krankheitsbeginn.

In der statistischen Betrachtung der Rostocker Kohorte zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und dem EDSS-Wert der Patient:innen. Auch in der zuvor erwähnten schwedischen Kohorte konnte für die verschiedenen „EDSS-Meilensteine“ eine längere Krankheitsdauer bei höherem Behinderungsgrad beobachtet werden (Manouchehrinia et al., 2016). Der Median des EDSS-Scores der Rostocker Kohorte lag bei 3,5 Punkten. Damit unterscheiden sich die Daten nur leicht von dem deutschlandweiten Schweregrad der Erkrankung mit einem Median-EDSS-Wert von 3 (DMSG, 2024). Der beobachtete zweigipflige Verlauf, welcher sich in der Kohorte mit einem Peak bei 2,0 und 6,5 zeigte, konnte ebenso in vorherigen Arbeiten nachgewiesen werden und weicht damit von Kurtzkes deklarierte Gaußscher Verteilung ab (Kurtzke, 1983; Weinshenker et al., 1989). Ursächlich ist dabei am ehesten die zeitliche Differenz des Verbleibens auf den verschiedenen EDSS-Stufen. Es zeigt sich eine tendenziell längere Verweildauer bei sehr niedrigen sowie sehr hohen Schweregraden im Vergleich zu den EDSS-Werten 3,0, 4,0 oder 5,0 sowie eine geringere Progredienz-Wahrscheinlichkeit im Bereich 5,5 – 6,5 (Amato & Portaccio, 2007). Bis zu einem EDSS-Wert von 3,5 Punkten entscheidet die Ausprägung der Behinderung in den einzelnen funktionellen Systemen über die Gradeinteilung. Ab 4,0 Punkten liegt zudem eine Beeinträchtigung der Mobilität vor, von der die weitere Zuteilung hauptsächlich abhängt. Hieraus resultiert eine deutlich verringerte Sensitivität für Änderungen in den funktionellen Systemen ab einem Behinderungsgrad von größer 4,0 (Van Munster & Uitdehaag, 2017). Ein weiterer Faktor, welcher die höhergradigen Stufen definiert, ist die Nutzung von Hilfsmitteln zur Fortbewegung – ab einem EDSS-Wert von 7,0 sind die Patient:innen zumeist auf einen Rollstuhl angewiesen (Kurtzke, 1983). Die Abhängigkeit des EDSS-Scores von der Gehfähigkeit der Patient:innen, welche maßgeblich zu der zeitlichen Differenz des Verbleibens auf verschiedenen EDSS-Stufen beiträgt, ist neben der „Interrater-Reliabilität“ ein wesentlicher Kritikpunkt an dieser Bewertungsskala.

Ungeachtet dessen ist die EDSS die weltweit gängigste Bewertungsmethode in der täglichen Praxis sowie in wissenschaftlichen Arbeiten und ermöglicht so den internationalen Vergleich (Van Munster & Uitdehaag, 2017).

5.3.1 VERLAUFSFORM

Bei Betrachtung der Verteilung der Verlaufsformen zeigten sich in den Ergebnissen dieser Arbeit deutliche Unterschiede zu den deutschlandweiten Daten des MS-Registers von 2023. Für dieses werden die Daten jährlich sowohl in Kliniken wie auch in neurologischen Praxen und Rehabilitationseinrichtungen erhoben.

Die RRMS wird bezogen auf Deutschland als führende Verlaufsform (74,4 %) beschrieben, gefolgt von der SPMS (15,9 %) und der PPMS (7,0 %) (DMSG, 2024). Im Vergleich hierzu fand sich in der Rostocker Kohorte ein bedeutend größerer Anteil mit SPMS (43,9 %) bei im Verhältnis in geringerem Maße vertretener RRMS (42,4 %). Dies ist wohl wesentlich dem Setting der Patient:innen-Rekrutierung zuzuschreiben, welche bei dieser Arbeit hauptsächlich im stationären Bereich stattfand und somit ein verhältnismäßig größerer Anteil von Patient:innen mit SPMS in die Datenerhebung aufgenommen wurde.

5.3.2 ERSTSYMPTOMATIK

Die Erstsymptomatik manifestierte sich vornehmlich in Form motorischer (30,7 %) und sensorischer (28,8 %) Ausfälle, eine Retrobulbärneuritis konnte bei 19 % der Patient:innen dokumentiert werden. Diese Ergebnisse schließen sich der bestehenden Literatur an, in welcher vielfältige Manifestationen der Erstsymptomatik bei Multipler Sklerose, reichend von motorischen über sensorische Defizite bis hin zu Fatigue, Schwindel sowie Gleichgewichts- und Sehstörungen, beschrieben werden. Als häufigste Symptome werden dabei quellenübergreifend die Motorik, Sensorik sowie die Hirnnerven betreffende Ausfallerscheinungen genannt, wobei in Bezug auf letztere insbesondere die Retrobulbärneuritis zu nennen ist (Cavenaghi et al., 2017; Filippi et al., 2018; Bertado-Cortés et al., 2020).

Mit Ausnahme einer Abweichung der Ergebnisse von der bundesweiten Verteilung der Verlaufsformen, welche am ehesten in der Rekrutierung der Patient:innen begründet ist, konnte eine weitestgehende Übereinstimmung im Hinblick auf sowohl soziodemografische wie auch klinische Aspekte detektiert werden. Es kann demnach in der Zusammenschau von einer repräsentativen Stichprobe für MS-Patient:innen in Deutschland ausgegangen werden.

5.4 DER TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX

Es litten 5,4 % (11 Pat.) der untersuchten Kohorte an einem Tremor der oberen Extremität sowie 48,8 % (100 Pat.) an einer Ataxie – wobei von diesen bei 43,0 % (43 Pat.) die Ataxie im Bereich der oberen Extremität lokalisiert war. Dies deckt sich mit den Daten der DMSG, nach denen etwa die Hälfte aller MS-Patient:innen von ataktischen Bewegungsstörungen, unter welchen der Tremor sowie die Ataxie zusammengefasst werden, betroffen ist (DMSG, o.D.).

Bei 45 Patient:innen (22,0 %) der Rostocker Kohorte konnte damit ein Tremor-Ataxie-Symptomkomplex der oberen Extremität detektiert werden. Diese Patient:innen fielen in der Statistik durch einen signifikant schlechteren EDSS-Wert auf. Sie litten bei signifikant längerer Krankheitsdauer häufiger an einer sekundär progredienten Verlaufsform sowie den motorischen Störungen Parese und Spastik.

Die Betrachtungen früherer Studien belegten bereits eine schlechtere Prognose für die von ataktischen Bewegungsstörungen betroffenen Patient:innen (Weinshenker et al., 1991; Wilkins, 2017). Grasso et al. (2000) beschrieben hierzu eine Assoziation zwischen dem Auftreten zerebellärer Symptome sowie einem hohen Risiko für eine respiratorische Beeinträchtigung. In einer weiteren Studie ließ sich für MS-Patient:innen mit einem Tremor ein signifikant höherer EDSS-Wert nachweisen. Zudem zeigte sich im Vergleich eine vermehrte Rollstuhlabhängigkeit (Alusi et al., 2001). Korrelierend deklarierten Pittock et al. eine Assoziation zwischen dem Tremor bei MS und einem signifikant höheren EDSS-Score und entsprechend stärkerer Beeinträchtigung. Weiterhin zeigte sich, vergleichbar mit der Rostocker Kohorte, der Tremor gehäuft bei der sekundär progredienten Verlaufsform (Pittock et al., 2004).

Es stellt sich die Frage, weshalb speziell die Bewegungsstörungen Ataxie und Tremor mit einer entsprechend aggravierten Krankheitsschwere einhergehen.

Im Rahmen der Betrachtung der Nervenleitgeschwindigkeit konnten Alusi et al. bei Vorliegen einer Dysmetrie eine Verzögerung der Konduktion für zentrale sensorische wie auch motorische Fasern nachweisen. Bei Vorliegen von sowohl einem Tremor wie auch einer Dysmetrie zeigte sich sogar eine doppelt so lange Leitgeschwindigkeit. Dies legt nahe, dass bei diesen Patient:innen eine ausgeprägtere Demyelinisierung vorliegt, welche zu einer über die Motorik hinaus reichenden Beeinträchtigung führen kann (Alusi et al., 2021).

Weiterhin wird – wie zuvor bereits erläutert – davon ausgegangen, dass dem Tremor pathophysiologisch nicht nur isolierte Kleinhirnläsionen zu Grunde liegen, sondern weitere Lokalisationen und Verbindungen von Bedeutung sind.

Boonstra et al. (2017) konnten Korrelationen zwischen der Tremorschwere sowie einer Atrophie des Thalamus und des oberen Kleinhirnstieles nachweisen, welche auf eine Beteiligung des Tractus cerebello-thalamicus hinweisen.

Dieser verbindet als größte Efferenz des Kleinhirns insbesondere den Nucleus dentatus über den Pedunculus cerebellaris superior mit dem Thalamus. Durch Studien zur Tiefen Hirnstimulation des Nucleus ventralis intermedius, welche angenommen über eine Netzwerkmodulation cerebello-rubro-thalamo-corticaler Regelkreise auf den Tremor wirkt, konnte eine solche Beteiligung zudem untermauert werden (Molnar et al., 2004; Ayache et al., 2009; Makhoul et al., 2020).

Nebst der motorischen Beeinträchtigung der von einem TAS betroffenen Patient:innen der Rostocker Kohorte zeigte sich in der statistischen Auswertung ein signifikant schlechteres Ergebnis bei der Durchführung des MOCA. Eine entsprechend verminderte kognitive Funktion konnte bereits in mehreren Studien bei MS-Patient:innen mit zerebellären Läsionen oder zerebellärer Volumenminderung nachgewiesen werden. Quellenübergreifend wird dabei insbesondere der Lobus posterior genannt, welcher via multipler Verbindungen zu präfrontalen, temporalen sowie posterior parietalen Bereichen maßgeblich an kognitiven Prozessen beteiligt ist (Weier et al., 2015; D'Ambrosio et al., 2016).

Die Ergebnisse dieser Kohorte sind demnach kongruent zur bestehenden Literatur, wobei jedoch, wie zuvor bereits erwähnt, die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch behinderungsbedingte Einschränkungen bei der Durchführung des MOCA bedacht werden muss.

Die insgesamt aggravierte Krankheitsschwere der MS bei von einem TAS Betroffenen kann somit am ehesten mit der Komplexität und Multifokalität der an Tremor und Ataxie pathophysiologisch beteiligten Strukturen sowie deren Partizipation an weiteren multiplen zerebralen Funktionen erklärt werden. Möglicherweise bedarf es einer kritischen Anzahl an Demyelinisierungen in Relaisstationen der an zielgerichteter Motorik beteiligten Strukturen für die klinische Präsentation eines Tremor-Ataxie-Symptomkomplexes und damit eher nicht einer topologisch einzelnen (strategischen) Entzündungsreaktion.

5.4.1 PROSPEKTIVES RISIKOPROFIL DES TAS

Insbesondere aufgrund der Alltagsrelevanz des TAS für betroffene Patient:innen bestand ein zentrales Ziel dieser Studie in der Evaluation potenzieller Risiko- wie auch Protektivfaktoren in Bezug auf die Entwicklung eines solchen Symptomkomplexes.

Dabei ergab sich für diese Kohorte ein pro Krankheitsjahr um 3,8 % erhöhtes Risiko für das Auftreten des TAS. In der vorhandenen Literatur existieren in Bezug auf das zeitliche Auftreten entsprechender Bewegungsstörungen differierende Aussagen. Kister et al. (2013) zeigten in einer über 25.000 Patient:innen umfassenden Studie im Rahmen des NARCOMS-Registers (*North American Research Committee on Multiple Sclerosis*) ein vermehrtes Auftreten von Tremor und Koordinationsstörungen bei längerer Krankheitsdauer.

In einer vergleichenden Studie aus dem Jahr 2015 wurde ebenfalls eine längere Krankheitsdauer bei Patient:innen mit Tremor beobachtet, jedoch ohne statistische Signifikanz (Ayache et al., 2015). Differierend hierzu beschrieben Alusi et al. 2001 eine kürzere, jedoch nicht signifikant kürzere Krankheitsdauer bei Patient:innen mit Tremor im Vergleich zu nicht Betroffenen (Alusi et al., 2001).

Ursächlich für die bisweilen deutlich voneinander abweichenden Ergebnisse sind am ehesten die verschiedenen Studiendesigns, die Anzahl der Patient:innen sowie die Verteilung der Verlaufsformen innerhalb der Kohorten, sodass ein direkter Vergleich der Studien untereinander und mit der Rostocker Kohorte sicher nur eingeschränkt möglich ist und die Betrachtung entsprechend unter Einbeziehung der jeweiligen Verfahrensweise der Datenerhebung erfolgen muss.

Um den Einfluss der Krankheitsdauer auf die weiteren untersuchten Parameter in der statistischen Betrachtung der Rostocker Kohorte zu relativieren, erfolgte eine Adjustierung der logistischen Regression für die Krankheitsdauer.

Im Hinblick auf die Verlaufsformen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für ein TAS bei Vorliegen einer SPMS im Vergleich zu einer RRMS. Nach oben genannter Adjustierung für die Krankheitsdauer war die Signifikanz jedoch aufgehoben.

Im Allgemeinen sind Patient:innen mit SPMS länger erkrankt, sodass der Verlust der Signifikanz logisch erscheint und der Einfluss der Krankheitsdauer bestätigt wird (Flachenecker et al., 2021). Gleichwohl ist auch nach Adjustierung für die Krankheitsdauer eine deutliche risikoerhöhende Tendenz für das Auftreten eines TAS bei der SPMS zu erkennen.

Ein anzustrebendes Ziel sollte daher sein, die Konversion in eine sekundär progrediente Verlaufsform und generell ein Fortschreiten der Erkrankung hin zu höheren EDSS-Werten zu vermeiden oder zumindest so weit wie möglich hinauszuzögern. Hierzu ist zum einen der frühzeitige Einsatz einer verlaufsmodifizierenden Therapie und zum anderen eine rasche Identifizierung von Patient:innen mit erhöhtem Risiko für eine frühe Konversion notwendig. Zu diesen zählen unter anderem Patient:innen mit einem höheren Alter bei Krankheitsbeginn, drei oder mehr Schüben in den ersten 2 Jahren sowie ein schnelles Erreichen eines EDSS-Wertes von 3 (Brown, 2019; Iaffaldano et al., 2020; Heibel & Schreiber, 2021).

Die Beteiligung der Pyramidenbahn war in der vorliegenden Kohorte ebenfalls mit einem signifikant auf das 3-fache erhöhten Risiko für ein TAS verbunden. Eine mögliche Erklärung hierfür scheint am ehesten in den zuvor bereits erläuterten, im Rahmen ataktischer Bewegungsstörungen vorliegenden, multiplen Schädigungen verschiedener Komponenten im cortico-cerebello-subcorticalen Netzwerk zu liegen.

Weitere Studien, welche zusätzlich zur klinischen Untersuchung die bildgebende Diagnostik hinzuziehen, könnten einen möglichen weiterführenden Ansatzpunkt zur Klärung der genauen topologischen Zusammenhänge bilden.

Da der Nikotinkonsum, wie zuvor bereits ausgeführt, sowohl mit einem erhöhten Risiko an MS zu erkranken wie auch mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf einhergeht, lag eine statistische Betrachtung zur Evaluation einer möglichen Einflussnahme auf das Auftreten eines TAS nahe. Dabei zeigte sich in der Kohorte, dass Rauchende prozentual häufiger an einem TAS erkrankt waren als Nichtraucher, dieser Unterschied stellte sich jedoch als nicht signifikant dar.

In der logistischen Regression errechnete sich für das TAS-Risikoprofil ein um 2,3 % erhöhtes Risiko pro *pack year* – ebenfalls jedoch nicht signifikant. Dies änderte sich nach Adjustierung der logistischen Regression für die Krankheitsdauer. Es ergab sich – nun statistisch signifikant – ein um 2,8 % erhöhtes Risiko pro *pack year*, sodass in dieser Kohorte von einem dosisabhängigen Einfluss des Nikotinkonsums auf die Entwicklung eines TAS ausgegangen werden kann.

Studien, welche sich explizit mit dem Zusammenhang von Tremor beziehungsweise Ataxie und dem Nikotinkonsum beschäftigen, sind rar. Eine mögliche vorübergehende Verschlechterung der motorischen Funktionen während sowie nach dem Nikotinkonsum wurde beschrieben, ebenso wie die im Allgemeinen ausgeprägtere Krankheitsschwere und beschleunigte Progression bei Rauchenden, in deren Rahmen das vermehrte Auftreten eines TAS am ehesten zu erklären ist (Shirani & Tremlett, 2010).

Somit ist der Nikotinkonsum nicht nur ein Risikofaktor für die Erkrankung MS per se oder einen schweren Verlauf, sondern eben auch für diesen spezifischen und klinisch schwerwiegenden Symptomkomplex (Dighriri et al., 2023; Rosso & Chitnis, 2019). Hieraus wäre dann entsprechend die Empfehlung abzuleiten, Patient:innen zu diesen Umständen und Risiken des Rauchens zu beraten und nachhaltig professionelle Unterstützung in der Nikotinentwöhnung anzubieten.

Hinsichtlich protektiver Faktoren konnte bei Betrachtung der Erstsymptomatik für Patient:innen mit einer initialen Retrobulbärneuritis ein signifikant selteneres Auftreten eines TAS verzeichnet werden. Bei einer RBN als Initialsymptom war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten um etwa 73 % reduziert, ohne dass für diese Patient:innen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer oder des Alters vorlagen. Es lässt sich demnach vermuten, dass es sich bei der RBN um einen prognostisch günstigen Faktor hinsichtlich der Entwicklung eines TAS handelt.

Allerdings war in der Rostocker Kohorte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der EDSS-Werte für Patient:innen mit (Median = 3,0) bzw. ohne Erstsymptomatik einer RBN (Median = 3,5) zu verzeichnen. In diversen bestehenden Arbeiten wird eine derartige Assoziation von einer initialen RBN mit einem günstigeren Krankheitsverlauf und entsprechend milderem EDSS-Score beschrieben (Düzel et al., 2018; Poser et al., 1982; Wiethölter, 2006; Weinshenker et al., 1991).

So konnte im Rahmen einer 2003 veröffentlichten Studie aus Lyon nach Auswertung der Daten von 1844 MS-Erkrankten die initiale RBN als positiver Prädiktor für ein im Median signifikant längeres Zeitintervall vom Krankheitsbeginn bis hin zu einem EDSS-Wert von 4,0 beziehungsweise 6,0 deklariert werden (Confavreux et al., 2003).

Der genaue pathophysiologische Mechanismus eines möglicherweise benignen Verlaufs der MS nach initialer Retrobulbärneuritis ist derzeit noch nicht geklärt. Eine mögliche Theorie bezieht sich auf die zumeist proinflammatorischen Adipokine, für die sich bei Patient:innen mit einer initialen RBN signifikant erniedrigte Serumspiegel zeigten (Düzel et al., 2018).

Gründe für die Diskrepanz zur Rostocker Kohorte könnten möglicherweise in der doch geringen Fallzahl gefunden werden, auch sind in dieser Kohorte die relativen Anteile der verschiedenen Verlaufsformen der MS abweichend zu anderen Kohorten, mutmaßlich aufgrund der Rekrutierung ausschließlich im Umfeld eines Krankenhauses. Von den 44 Patient:innen mit einer RBN als Initialsymptomatik waren drei an einem TAS erkrankt. Dabei handelt es sich de facto um eine sehr geringe Prozentzahl (6,8 %), jedoch zeigte sich bei den Betroffenen eine ausgeprägte Krankheitsschwere mit Behinderungsgraden von 6,5 sowie 8,5 bei einer Krankheitsdauer von 13, 15 und 43 Jahren.

Auch „aggressive“ Verläufe der MS bei Patient:innen mit einer initialen Retrobulbärneuritis sind also möglich und neben individuellen Eigenschaften der Patient:innen möglicherweise auch abhängig von der jeweiligen therapeutischen Herangehensweise. Richtungsweisend für Therapieentscheidungen sollten nicht bestimmte Initialsymptome, sondern immer der konkrete klinische und paraklinische Verlauf des Patient:innenfalls sein (Bowen, 2019).

Von Krankheitsbeginn an bedürfen MS-Patient:innen einer umfassenden klinischen Diagnostik, um Hinweise auf einen aggressiven Verlauf zu eruieren, sowie eines engmaschigen Monitorings zur frühzeitigen Detektion von Schüben und einer möglichen Krankheitsprogression. Dies ermögliche eine adäquate Anpassung und Optimierung der Therapie, welche ein Fortschreiten der Erkrankung und somit möglicherweise auch ein TAS verhindern oder hinauszögern könnte.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In einer Querschnittsstudie wurden 205 Patient:innen mit Multipler Sklerose, die in der neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock behandelt wurden, untersucht. Der Schwerpunkt lag, nebst einer Charakterisierung der Rostocker Kohorte hinsichtlich soziodemografischer und klinischer Aspekte, auf der Betrachtung der motorischen Störungen Tremor und Ataxie der oberen Extremität. Diese wurden als Tremor-Ataxie-Symptomkomplex (TAS) zusammengefasst, betroffene Patient:innen klinisch charakterisiert und potenzielle Protektiv- bzw. Risikofaktoren zum Auftreten einer entsprechenden Bewegungsstörung evaluiert.

Die Kohorte setzte sich zusammen aus 134 weiblichen (65,4 %) sowie 71 männlichen Patienten (34,6 %), entsprechend einem Verhältnis von 1,9 : 1. Der Altersdurchschnitt betrug 51,8 Jahre ($SD = 12,7$), im Median lag die Erkrankungsdauer bei etwa 17,0 Jahren. In der Kohorte zeigte sich ein EDSS-Median von 3,5. Dieser korrelierte literaturkonform mit dem Alter sowie der Erkrankungsdauer. Als führende Verlaufsform bestand bei knapp 44 % der Patient:innen eine SPMS, dicht gefolgt von Patient:innen mit einer RRMS (42,4 %). Diese Verteilung ist am ehesten in der Rekrutierung von Patient:innen mit vornehmlich stationärer Behandlungsindikation begründet und unterscheidet sich entsprechend von der bundesweiten Verteilung mit einer Dominanz der RRMS in der allgemeinen Bevölkerung (74,6 %).

Bei Betrachtung des sogenannten TAS ergab sich ein statistisch signifikant höherer EDSS-Wert für Betroffene. Diese Patient:innen waren in einer höheren Anzahl funktioneller Systeme beeinträchtigt und litten signifikant häufiger an einer Parese oder spastischen Störung.

Es gelang im Rahmen einer logistischen Regression, einen protektiven Faktor zu identifizieren – die Retrobulbärneuritis als Initialsymptom der Multiplen Sklerose. Patient:innen mit einer entsprechenden Erstsymptomatik litten signifikant seltener an einem TAS, ohne dass signifikante Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer oder des Alters vorlagen. Der allgemeinen Studienlage, in welcher die RBN mit einem prognostisch günstigen Verlauf in Verbindung gebracht wird, kann sich diese Arbeit somit in Bezug auf das TAS anschließen.

In Bezug auf den EDSS-Score der Kohorte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient:innen mit und ohne RBN nachgewiesen werden. Gründe hierfür können in der geringen Fallzahl mit (zufällig) hoher allgemeiner Symptomlast sowie dem Setting der Patient:innen-Rekrutierung gefunden werden.

Demgegenüber konnten mehrere Risikofaktoren für das Auftreten eines TAS detektiert werden – einerseits die Krankheitsdauer sowie weiterhin eine Beteiligung der Pyramidenbahn und der für die Krankheitsdauer adjustierte Nikotinkonsum. Hierbei ließ sich ein dosisabhängiger Einfluss mit einem pro *pack year* um 2,8 % steigenden Risiko für ein TAS nachweisen.

Darüber hinaus konnte, der aktuellen Datenlage diverser Studienergebnisse entsprechend, auch für die Gesamtkohorte ein negativer Einfluss des Nikotinkonsums festgestellt werden. Neben der positiven Korrelation von *pack years* und dem EDSS-Score (also höherer klinischer Symptomlast) wurde weiterhin ein signifikant schlechteres Abschneiden bei der Durchführung des MOCA beobachtet.

Die insgesamt aggravierte Krankheitsschwere der MS bei von einem TAS Betroffenen ist am ehesten mit der Komplexität und Multifokalität der an Tremor und Ataxie pathophysiologisch beteiligten Strukturen sowie deren Partizipation an weiteren multiplen zerebralen Funktionen zu erklären. Eine frühzeitige Detektion von betroffenen Patient:innen im klinischen Alltag und die Prüfung einer entsprechenden Optimierung der immunmodulatorischen Therapie erscheinen auch vor diesem Hintergrund essentiell. Weiterhin stützen die Studienergebnisse, in Zusammenschau mit dem für die Gesamtkohorte bestätigten ungünstigen Einfluss auf die Krankheitsschwere sowie die kognitive Funktion, die Empfehlung einer umgehenden Beendigung eines bestehenden Nikotinkonsums und der nachhaltigen professionellen Unterstützung zur Nikotinentwöhnung von Patient:innen.

VII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BDI-II	<i>Beck Depression Inventory-II</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSTS	<i>Bain Score for Tremor Severity</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CIS	<i>clinically isolated syndrome</i>
EBNA-1	Epstein-Barr-Virus nukleäres Antigen 1
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMG	Elektromyografie
FS	funktionelles System
HHV	humanes Herpesvirus
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
MAG	Myelin-assoziiertes Glykoprotein
MBP	basisches Myelinprotein
MFIS-5	<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>
MOCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NMSS	<i>National Multiple Sclerosis Society</i>
OKB	oligoklonale Banden
Pat.	Patient:innen
PPMS	<i>primary progressive multiple sclerosis</i>
PY	<i>pack year</i>
RBN	Retrobulbärneuritis
RRMS	<i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>
SARA	<i>Scale for the assessment and rating of ataxia</i>
sNfL	<i>serum Neurofilament Light Chain</i>
S1P	<i>Sphingosin-1-Phosphat</i>
SPMS	<i>secondary progressive multiple sclerosis</i>
TAS	Tremor-Ataxie-Symptomkomplex
TH	T-Helferzellen
THS	Tiefe Hirnstimulation
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami
VO	Nucleus ventrooralis thalami
ZNS	zentrales Nervensystem

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Aggarwal, S. & Simons, M. (o. D.). *Mechanismen der Myelin-Biogenese, Forschungsbericht 2011*. Max-Planck-Gesellschaft. Abgerufen am 17. Juli 2024, von https://www.mpg.de/4713128/Myelin_Biogenese
- Alusi, S. H. (2001). A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain*, 124(4), 720–730. <https://doi.org/10.1093/brain/124.4.720>
- Alusi, S. H., Macerollo, A., MacKinnon, C. D., Rothwell, J. C. & Bain, P. G. (2021). Tremor and Dysmetria in Multiple Sclerosis: A Neurophysiological Study. *Tremor And Other Hyperkinetic Movements*, 11(1). <https://doi.org/10.5334/tohm.598>
- Amato, M. P. & Portaccio, E. (2007). Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Journal Of The Neurological Sciences*, 259 (1–2), 118–122. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.06.031>
- Andersen, C., Søndergaard, H. B., Oturai, D. B., Laursen, J. H., Gustavsen, S., Larsen, N. K., Magyari, M., Just-Østergaard, E., Thørner, L. W., Sellebjerg, F., Ullum, H. & Oturai, A. B. (2018). Alcohol consumption in adolescence is associated with a lower risk of multiple sclerosis in a Danish cohort. *Multiple Sclerosis*, 25(12), 1572–1579. <https://doi.org/10.1177/1352458518795418>
- Andrijauskis, D., Balnyte, R., Keturkaite, I. & Vaitkus, A. (2019). Clinical and diagnostic features of patients with familial multiple sclerosis. *Medical Hypotheses*, 131, 109310. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109310>
- Awmf, D. B. K., Härter, M., Schorr, S. & Schneider, F. (2017). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. In *Springer eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-52906-5>
- Ayache, S. S., Ahdab, R., Neves, D. O., Nguyen, J. & Lefaucheur, J. (2009). Thalamic stimulation restores defective cerebellocortical inhibition in multiple sclerosis tremor. *Movement Disorders*, 24(3), 467–469. <https://doi.org/10.1002/mds.22416>
- Ayache, S. S., Chalah, M. A., Al-Ani, T., Farhat, W. H., Zouari, H. G., Créange, A. & Lefaucheur, J. (2015). Tremor in multiple sclerosis: The intriguing role of the cerebellum. *Journal Of The Neurological Sciences*, 358(1–2), 351–356. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.360>
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R. & Ranieri, W. F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *Journal Of Personality Assessment*, 67(3), 588–597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C et al. (2006) Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II. Harcourt Test Services, Frankfurt a. M.

- Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal Of The Royal Statistical Society. Series B. Methodological*, 57(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Benkert, P., Meier, S., Schaedelin, S., Manouchehrinia, A., Yaldizli, Ö., Maceski, A., Oechtering, J., Achtnichts, L., Conen, D., Derfuss, T., Lalive, P. H., Mueller, C., Müller, S., Naegelin, Y., Oksenberg, J. R., Pot, C., Salmen, A., Willemse, E., Kockum, I., Blennow, K., Zetterberg, H., Gobbi, C., Kappos, L., Wiendl, H., Berger, K., Sormani, M. P., Granziera, C., Piehl, F., Leppert, D., Kuhle, J.; NfL Reference Database in the Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. (2022). Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurology*, 21(3), 246–257. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00009-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00009-6)
- Bertado-Cortés, B., Venzor-Mendoza, C., Rubio-Ordoñez, D., Pérez-Pérez, J. R., Novelo-Manzano, L. A., Villamil-Osorio, L. V., De Jesús Jiménez-Ortega, M., De La Luz Villalpando-Gueich, M., Sánchez-Rosales, N. A. & García-Talavera, V. (2020). Demographic and clinical characterization of multiple sclerosis in Mexico: The REMEMBer study. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, 46, 102575. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102575>
- Bertoli, M. & Tecchio, F. (2020). Fatigue in multiple sclerosis: Does the functional or structural damage prevail? *Multiple Sclerosis*, 26(14), 1809–1815. <https://doi.org/10.1177/1352458520912175>
- Bever, C. T. & Wallin, M. T. (2016). Tribute to John F. Kurtzke, MD, FACP, FAAN: 1926–2015. *Multiple Sclerosis*, 22(3), 267–268. <https://doi.org/10.1177/1352458516632382>
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L. & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, 375(6578), 296–301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
- Board Of Directors. (2007). American Academy of Clinical Neuropsychology (AACN) Practice Guidelines for Neuropsychological Assessment and Consultation. *The Clinical Neuropsychologist*, 21(2), 209–231. <https://doi.org/10.1080/13825580601025932>
- Bonavita, S., Tedeschi, G. & Gallo, A. (2013). Morphostructural MRI Abnormalities Related to Neuropsychiatric Disorders Associated to Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, 2013, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/102454>
- Boonstra, F., Florescu, G., Evans, A., Steward, C., Mitchell, P., Desmond, P., Moffat, B., Butzkueven, H., Kolbe, S. & Van der Walt, A. (2017). Tremor in multiple sclerosis is associated with cerebello-thalamic pathology. *Journal Of Neural Transmission*, 124(12), 1509–1514. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1798-4>

- Bowen, J. D. (2019). Highly aggressive multiple sclerosis. *Continuum*, 25(3), 689–714. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000731>
- Brandmeir, N. J., Murray, A., Cheyuo, C., Ferari, C. & Rezai, A. R. (2020). Deep Brain Stimulation for Multiple Sclerosis Tremor: A Meta-Analysis. *Neuromodulation*, 23(4), 463–468. <https://doi.org/10.1111/ner.13063>
- Brown, J. W. L., Coles, A., Horakova, D., Havrdova, E., Izquierdo, G., Prat, A., Girard, M., Duquette, P., Trojano, M., Lugaresi, A., Bergamaschi, R., Grammond, P., Alroughani, R., Hupperts, R., McCombe, P., Van Pesch, V., Sola, P., Ferraro, D., Grand'Maison, F., Terzi, M., Lechner-Scott, J., Flechter, S., Slee, M., Shaygannejad, V., Pucci, E., Granella, F., Jokubaitis, V., Willis, M., Rice, C., Scolding, N., Wilkins, A., Pearson, O. R., Ziemssen, T., Hutchinson, M., Harding, K., Jones, J., McGuigan, C., Butzkueven, H., Kalincik, T., Robertson, N.; MSBase Study Group (2019). Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*, 321(2), 175–187. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20588>
- Brynedal, B., Duvefelt, K., Jonasdottir, G., Roos, I. M., Åkesson, E., Palmgren, J. & Hillert, J. (2007). HLA-A Confers an HLA-DRB1 Independent Influence on the Risk of Multiple Sclerosis. *PloS One*, 2(7), e664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000664>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2022). *Leitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2*. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000505>.
- Cavenaghi, V. B., Dobrianskyj, F. M., Olival, G. S. D., Carneiro, R. P. C. D. & Tilbery, C. P. (2017). Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study. *São Paulo Medical Journal*, 135(3), 222–225. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0200270117>
- Chisari, C. G., Sgarlata, E., Arena, S., Toscano, S., Luca, M. & Patti, F. (2021). Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *Journal Of Neurology*, 269(1), 159–183. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10362-z>
- Cohen, B. A. (2008). Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (I-CAP). *Neurology*, 71(24_suppl_3). <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31818f3da5>
- Compston, A. & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61620-7)
- Confavreux, C., Vukusic, S. & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, 126(4), 770–782. <https://doi.org/10.1093/brain/awg081>

- Cortese, M., Munger, K. L., Martínez-Lapiscina, E. H., Barro, C., Edan, G., Freedman, M. S., Hartung, H., Montalbán, X., Foley, F. W., Penner, I. K., Hemmer, B., Fox, E. J., Schippling, S., Wicklein, E., Kappos, L., Kuhle, J. & Ascherio, A. (2020). Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS. *Neurology*, 94(18), 1950–1960. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009371>
- Costello, K., Kalb, R., Halper, J., Skutnik, L. & Rapp, R. (2019). THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: Principles and Current Evidence. In *A Consensus Paper By The Multiple Sclerosis Coalition* [Report]. https://ms-coalition.org/wp-content/uploads/2019/06/MSCDMTPaper_062019.pdf
- Cremer, U. (2000, 16. Oktober). *Cladribin, ein Zytostatikum*. Pharmazeutische Zeitung. Abgerufen am 9. Juli 2024, von <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/pharm1-42-2000/>
- Cruse, J. M., Lewis, R. E. & Wang, H. (2004). CLUSTER OF DIFFERENTIATION (CD) ANTIGENS. In *Elsevier eBooks* (S. 47–124). <https://doi.org/10.1016/b978-012198382-6/50027-3>
- Da Costa, D. S. M., Hygino, J., Ferreira, T. B., Kasahara, T. M., Barros, P. O., Monteiro, C., Oliveira, A., Tavares, F., Vasconcelos, C. C., Alvarenga, R. & Bento, C. A. (2016). Vitamin D modulates different IL-17-secreting T cell subsets in multiple sclerosis patients. *Journal Of Neuroimmunology*, 299, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.08.005>
- D'Ambrosio, A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., Falini, A., Comi, G., Filippi, M. & Rocca, M. A. (2016). Cerebellar contribution to motor and cognitive performance in multiple sclerosis: An MRI sub-regional volumetric analysis. *Multiple Sclerosis*, 23(9). <https://doi.org/10.1177/1352458516674567>
- Deuschl, G. (2016). Movement disorders in multiple sclerosis and their treatment. *Neurodegenerative Disease Management*, 6(6s), 31–35. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0053>
- D'hooghe, M. B., Haentjens, P., Nagels, G. & De Keyser, J. (2011). Alcohol, coffee, fish, smoking and disease progression in multiple sclerosis. *European Journal Of Neurology*, 19(4), 616–624. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03596.x>
- Diaz-Cruz, C., Chua, A. S., Malik, M. T., Kaplan, T., Glanz, B. I., Egorova, S., Guttmann, C. R., Bakshi, R., Weiner, H. L., Healy, B. C. & Chitnis, T. (2017). The effect of alcohol and red wine consumption on clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, 17, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.06.011>
- Dighriri, I. M., Aldalbahi, A. A., Albeladi, F., Tahiri, A. A., Kinani, E. M., Almohsen, R. A., Alamoudi, N. H., Alanazi, A. A., Alkhamshi, S. J., Althomali, N. A., Alrubaiei, S. N. & Altowairqi, F. K. (2023). An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.33242>

- DMSG. (o. D.). *Symptomatische Therapie*. Abgerufen am 10. Juli 2024, von <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-behandeln/therapiesaeulen/symptomatische-therapie>
- DMSG. (2014). *Multiple Sklerose - Vererbungsrisiko geringer als vermutet*. Abgerufen am 23. Juni 2020, von <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/dmsg-aktuell/multiple-sklerose-vererbungsrisiko-geringer-als-vermutet/>
- DMSG. (2018). *Sensibilitäts-, Seh- und Motorische Störungen sind die häufigsten Symptome zu Beginn einer Multiplen Sklerose*. Abgerufen am 27. Juli 2024, von <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-erforschen/grafiken-des-quartals/monats/berichte-zu-grafiken-des-quartals/monats/sensibilitaets-seh-und-motorische-stoerungen>
- DMSG. (2021). *Verlaufmodifizierende Therapie*. Abgerufen am 28. Januar 2022, von <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-behandeln/therapiesaeulen/verlaufmodifizierende-therapie>
- DMSG. (2023). *Was ist MS?* Abgerufen am 14. Juli 2023, von <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms/>
- DMSG. (2024). *Das MS-Register*. www.msregister.de. Abgerufen am 10. Juli 2024, von <https://www.msregister.de/ms-register/das-ms-register/>
- D'Souza, E. (2016). Modified Fatigue Impact Scale – 5-item version (MFIS-5). *Occupational Medicine*, 66(3), 256–257. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv106>
- Dunmire, S. K., Verghese, P. S. & Balfour, H. H. (2018). Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal Of Clinical Virology*, 102, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001>
- Düzel, B., Tamam, Y., Çoban, A. & Tüzün, E. (2018). Adipokines in Multiple Sclerosis Patients with and without Optic Neuritis as the First Clinical Presentation. *Immunological Investigations*, 48(2), 190–197. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1528270>
- European Medicines Agency. (2017). *Mavenclad*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad>
- Fahn, S., Tolosa, E. & Marin, C. (1988). Clinical Rating Scale for Tremor. In J. Jankovic & E. Tolosa (Hrsg.), *Parkinson's disease and movement disorders*, 225–234. Baltimore-München: Urban und Schwarzenberg. https://www.researchgate.net/publication/307538277_Clinical_Rating_Scale_for_Tremor
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S. & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>

- Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J. L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D. S., Banwell, B., Montalban, X. & Barkhof, F. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology*, 15(3), 292–303. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00393-2)
- Flachenecker, P., DMSG & AMSEL e.V. (2021, 6. Oktober). *Progrediente Multiple Sklerose – Zahlen aus dem MS-Register*. Multiple Sklerose News - AMSEL. <https://www.amsel.de/multiple-sklerose-news/medizin/progrediente-multiple-sklerose-zahlen-aus-dem-ms-register/>
- Flachenecker, P. & Zettl, U. K. (2006). Krankheitsverlauf und Prognose. In R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 64). Elsevier.
- Flachenecker, P. & Zettl, U. K. (2018). Epidemiologie. In R. M. Schmidt, F. A. Hoffmann, J. H. Faiss, W. Köhler & U. K. Zettl (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 11–12). Elsevier.
- Flachenecker, P. & Zettl, U. K. (2018). Krankheitsverlauf und Prognose. In R. M. Schmidt, F. A. Hoffmann, J. H. Faiss, W. Köhler & U. K. Zettl (Hrsg.), *Multiple Sklerose* (S. 64–65). Elsevier.
- Frohman, E. M., Racke, M. K. & Raine, C. S. (2006). Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *The New England Journal Of Medicine*, 354(9), 942–955. <https://doi.org/10.1056/nejmra052130>
- Geginat, J., Paroni, M., Pagani, M., Galimberti, D., De Francesco, R., Scarpini, E. & Abrignani, S. (2017). The Enigmatic Role of Viruses in Multiple Sclerosis: Molecular Mimicry or Disturbed Immune Surveillance? *Trends in Immunology*, 38(7), 498–512. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.04.006>
- Gelfand, J. M. (2014). Multiple sclerosis. In *Handbook of clinical neurology* (S. 269–290). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52001-2.00011-x>
- Ghosh, R., Roy, D., Dubey, S., Das, S. & Benito-León, J. (2022). Movement Disorders in Multiple sclerosis: an update. *Tremor And Other Hyperkinetic Movements*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.5334/tohm.671>
- Golden, L. C. & Voskuhl, R. (2016). The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *Journal Of Neuroscience Research*, 95(1–2), 633–643. <https://doi.org/10.1002/jnr.23955>
- Gourraud, P., Harbo, H. F., Hauser, S. L. & Baranzini, S. E. (2012). The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunological Reviews*, 248(1), 87–103. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2012.01134.x>
- Grasso, M. G., Lubich, S., Guidi, L., Rinnenburger, D. & Paolucci, S. (2000). Cerebellar deficit and respiratory impairment: a strong association in multiple sclerosis? *Acta Neurologica Scandinavica*, 101(2), 98–103. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101002098.x>

- Gruchot, J., Weyers, V., Göttle, P., Förster, M., Hartung, H., Küry, P. & Kremer, D. (2019). The Molecular Basis for Remyelination Failure in Multiple Sclerosis. *Cells*, 8(8), 825. <https://doi.org/10.3390/cells8080825>
- Hafler, D. A., Compston, A., Sawcer, S., Lander, E. S., Daly, M. J., De Jager, P. L., De Bakker, P. I. W., Gabriel, S. B., Mirel, D. B., Iverson, A. J., Pericak-Vance, M. A., Gregory, S. G., Rioux, J. D., McCauley, J. L., Haines, J. L., Barcellos, L. F., Cree, B., Oksenberg, J. R. & Hauser, S. L. (2007). Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *The New England Journal Of Medicine*, 357(9), 851–862. <https://doi.org/10.1056/nejmoa073493>
- Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G. & Ramagopalan, S. V. (2010). An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PloS One*, 5(9), e12496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012496>
- Harirchian, M. H., Fatehi, F., Sarraf, P., Honarvar, N. M. & Bitarafan, S. (2018). Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, 20, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
- Hedström, A. K., Bomfim, I. L., Barcellos, L., Gianfrancesco, M., Schaefer, C., Kockum, I., Olsson, T. & Alfredsson, L. (2014). Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*, 82(10), 865–872. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000203>
- Hedström, A. K., Hillert, J., Olsson, T. & Alfredsson, L. (2014). Alcohol as a Modifiable Lifestyle Factor Affecting Multiple Sclerosis Risk. *JAMA Neurology*, 71(3), 300–305. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5858>
- Hedström, A. K., Olsson, T. & Alfredsson, L. (2021). The increased risk of multiple sclerosis associated with HLA-DRB1*15:01 and smoking is modified by alcohol consumption. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00578-y>
- Hedström, A. K., Olsson, T., Kockum, I., Hillert, J. & Alfredsson, L. (2019). Low sun exposure increases multiple sclerosis risk both directly and indirectly. *Journal Of Neurology*, 267(4), 1045–1052. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09677-3>
- Heibel, M. & Schreiber, H. (2021). Multiple Sklerose: Perspektivwechsel mit Folgen. *Deutsches Ärzteblatt*. <https://doi.org/10.3238/persneuro.2021.07.12.01>

- Hemmer, B., Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG-SSN), Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN), Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) e. V., Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) e. V., Deutsche Fachgesellschaft für Aktivierend-therapeutische Pflege (DGATP) e. V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V., Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V., Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V., Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e. V., NeurologyFirst, unabhängige Initiative von Neurologen & Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS). (2021). S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, NMOSD und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. (Hrsg.), *www.dgn.org*. Abgerufen am 26. Januar 2022, von <https://www.dgn.org/leitlinien>
- Henze, T., Feneberg, W., Flachenecker, P., Seidel, D., Albrecht, H., Starck, M. & Meuth, S. G. (2017). Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 – Einleitung und methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. *Der Nervenarzt*, 88(12), 1421–1427. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0438-4>
- Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., Ascherio, A. & Jick, H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*, 128(6), 1461–1465. <https://doi.org/10.1093/brain/awh471>
- Heydarpour, P., Manouchehrinia, A., Beiki, O., Mousavi, S. E., Abdolalizadeh, A., -Lakeh, M. M. & Sahraian, M. A. (2018). Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(1), 62–69. <https://doi.org/10.1111/ane.12916>
- Hoffmann, F. A. & Köhler, W. (2018). Therapie des akuten MS-Schubs. In R. M. Schmidt, F. A. Hoffmann, J. H. Faiss, W. Köhler & U. K. Zettl (Hrsg.), *Multiple Sklerose*. Elsevier.
- Iaffaldano, P., Lucisano, G., Patti, F., Morra, V. B., De Luca, G., Lugesesi, A., Zaffaroni, M., Inglese, M., Salemi, G., Cocco, E., Conte, A., Ferraro, D., Galgani, S., Bergamaschi, R., Pozzilli, C., Salvetti, M., Lus, G., Rovaris, M., Maniscalco, G. T., Logullo, F. O., Paolicelli, D., Achille, M., Marrazzo, G., Lovato, V., Comi, G., Filippi, M., Amato, M. P., Trojano, M.; Italian MS Register. (2020). Transition to secondary progression in relapsing-onset multiple sclerosis: Definitions and risk factors. *Multiple Sclerosis*, 27(3), 430–438. <https://doi.org/10.1177/1352458520974366>
- Jacobs, B. M., Noyce, A. J., Giovannoni, G. & Dobson, R. (2020). BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(2). <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000662>
- Jager, K. J., Tripepi, G., Chesnaye, N. C., Dekker, F. W., Zoccali, C. & Stel, V. S. (2020). Where to look for the most frequent biases? *Nephrology*, 25(6), 435–441. <https://doi.org/10.1111/nep.13706>

- Jain, A., Rosso, M. & Santoro, J. D. (2019). Wilhelm Uhthoff and Uhthoff's phenomenon. *Multiple Sclerosis*, 26(13), 1790–1796. <https://doi.org/10.1177/1352458519881950>
- Julayanont, P. & Nasreddine, Z. S. (2017). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. In *Springer eBooks* (S. 139–195). https://doi.org/10.1007/978-3-319-44775-9_7
- Kahraman, T., Ozdogar, A. T., Abasiyanik, Z. & Ozakbas, S. (2020). Associations between smoking and walking, fatigue, depression, and health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 121(5), 1199–1206. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01341-2>
- Kampman, M. T., Wilsgaard, T. & Mellgren, S. I. (2007). Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *Journal Of Neurology*, 254(4), 471–477. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0395-5>
- Khoy, K., Mariotte, D., Defer, G., Petit, G., Toutirais, O. & Mauff, B. L. (2020). Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.549842>
- Kingwell, E., Marriott, J. J., Jetté, N., Pringsheim, T., Makhani, N., Morrow, S. A., Fisk, J. D., Evans, C., Béland, S. G., Kulaga, S., Dykeman, J., Wolfson, C., Koch, M. W. & Marrie, R. A. (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-128>
- Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T. & Herbert, J. (2013). Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms. *International Journal Of MS Care*, 15(3), 146–156. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053>
- KKNMS (Hrsg.). (2019). *MS-Qualitätshandbuch*. MS-Qualitätshandbuch. <https://ms-qualitaetshandbuch.de/>
- Koch, M., Mostert, J., Heersema, D. & De Keyser, J. (2007). Tremor in multiple sclerosis. *Journal Of Neurology*, 254(2), 133–145. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0296-7>
- Koch, M., Van Harten, A., Uyttenboogaart, M. & De Keyser, J. (2007). Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(15), 1515–1520. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277658.78381.db>
- Koch-Henriksen, N. & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology*, 9(5), 520–532. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70064-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70064-8)
- Köhler, W. & Hoffmann, F. A. (2018). Klinik. In R. M. Schmidt, F. A. Hoffmann, J. H. Faiss, W. Köhler & U. K. Zettl (Hrsg.), *Multiple Sklerose*. Elsevier.
- Krumbholz, M. & Meinl, E. (2018). Immunpathogenese. In R. M. Schmidt, F. A. Hoffmann, J. H. Faiss, W. Köhler & U. K. Zettl (Hrsg.), *Multiple Sklerose*. Elsevier.

- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt*, 78(6), 651–656. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2098-7>
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 33(11), 1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
- Kurtzke, J. F. (2015). On the origin of EDSS. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, 4(2), 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.02.003>
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., Schmidbauer, M., Parisi, J. E. & Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(11), 2705–2712. <https://doi.org/10.1093/brain/awh641>
- Lazibat, I., Rubinić Majdak, M., Županić, S. (2018). Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis. *Acta Clinica Croatica*, 57(2). <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.17>
- Lehmann, H. C., Hartung, H. & Kieseier, B. C. (2004). Jean-Martin Charcot im Spiegel der deutschen Nervenheilkunde. *Der Nervenarzt*, 75(2), 187–192. <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1625-z>
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A. & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 172(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
- Limmroth, V. & Sindern, E. (2004). Multiple Sklerose. In *Klinik und Symptomatik*. Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-19475>
- Lublin, F. D. & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907–911. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.907>
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Soelberg Sørensen, P., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Jr. Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., Lincoln, J. A., Lubetzki, C., Miller, A. E., Montalban, X., O'Connor, P. W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R. A., Sormani, M. P., Stüve, O., Waubant, E., Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 278–286. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117366/pdf/NEUROLOGY2013555623.pdf>
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M. & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals Of Neurology*, 47(6), 707–717. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q)
- Makhoul, K., Ahdab, R., Riachi, N., Chalah, M. & Ayache, S. (2020). Tremor in Multiple Sclerosis—An Overview and Future Perspectives. *Brain Sciences*, 10(10), 722. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100722>

- Manouchehrinia, A., Beiki, O. & Hillert, J. (2016). Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Multiple Sclerosis*, 23(11), 1488–1495. <https://doi.org/10.1177/1352458516681197>
- Marcus, R. (2022). What is multiple sclerosis? *JAMA*, 328(20), 2078. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14236>
- McNicholas, N., O'Connell, K., Yap, S. M., Killeen, R. P., Hutchinson, M. & McGuigan, C. (2017). Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. *QJM*, 111(6), 359–364. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx070>
- Mills, R. J., Yap, L. & Young, C. A. (2007). Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005029.pub2>
- Molnar, G. F., Sailer, A., Gunraj, C. A., Lang, A. E., Lozano, A. M. & Chen, R. (2004). Thalamic deep brain stimulation activates the cerebellothalamocortical pathway. *Neurology*, 63(5), 907–909. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000137419.85535.c7>
- Mosayebi, G., Ghazavi, A., Ghasami, K., Jand, Y. & Kokhaei, P. (2011). Therapeutic Effect of Vitamin D3 in Multiple Sclerosis Patients. *Immunological Investigations*, 40(6), 627–639. <https://doi.org/10.3109/08820139.2011.573041>
- Moser, T., Akgün, K., Proschmann, U., Sellner, J. & Ziemssen, T. (2020). The role of TH17 cells in multiple sclerosis: Therapeutic implications. *Autoimmunity Reviews*, 19(10), 102647. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102647>
- Müller, C. (2019, 15. April). *PRAC prüft Alemtuzumab – und beschränkt die Anwendung*. DAZ.online. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/04/15/prac-prueft-alemtuzumab-und-beschraenkt-die-anwendung>
- Müller, T. (2018, 23. März). Multiple Sklerose : Zahl der MS-Kranken hat sich in Deutschland verdoppelt. *AerzteZeitung.de*. <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Warum-es-heute-so-viele-MS-Kranke-gibt-225639.html>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MOCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- National Multiple Sclerosis Society (NMSS) (Hrsg.). (o. D.). *Symptom Management*. www.nationalmssociety.org. Abgerufen am 3. Mai 2020, von <https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/Managing-MS/Symptom-Management>
- Neuhaus, O., Archelos, J. J. & Hartung, H. (2003). Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24(3), 131–138. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(03\)00028-2](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(03)00028-2)

- Neuhaus, O., Kieseier, B. C. & Hartung, H. (2004). Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis—what is known? *Journal Of The Neurological Sciences*, 223(1), 25–27. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.015>
- Oakes, P. K., Srivatsal, S. R., Davis, M. Y. & Samii, A. (2013). Movement disorders in multiple sclerosis. *Physical Medicine And Rehabilitation Clinics Of North America*, 24(4), 639–651. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2013.06.003>
- Oliveria, S. F., Rodriguez, R. L., Bowers, D., Kantor, D., Hilliard, J. D., Monari, E. H., Scott, B. M., Okun, M. S. & Foote, K. D. (2017). Safety and efficacy of dual-lead thalamic deep brain stimulation for patients with treatment-refractory multiple sclerosis tremor: a single-centre, randomised, single-blind, pilot trial. *Lancet Neurology*, 16(9), 691–700. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30166-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30166-7)
- Olsson, T., Barcellos, L. F. & Alfredsson, L. (2016). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 13(1), 25–36. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>
- Özcan, M. E., İnce, B., Bingöl, A., Ertürk, S., Altınöz, M. A., Karadeli, H. H., Koçer, A. & Asil, T. (2014). Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, 1715–1719. <https://doi.org/10.2147/ndt.s68389>
- Pekmezovic, T., Drulovic, J., Milenkovic, M., Jarebinski, M., Stojavljevic, N., Mesaros, S., Kistic, D. & Kostic, J. (2006). Lifestyle Factors and Multiple Sclerosis: A Case-Control Study in Belgrade. *Neuroepidemiology*, 27(4), 212–216. <https://doi.org/10.1159/000096853>
- Perez-Lloret, S., Van De Warrenburg, B., Rossi, M., Rodríguez-Blázquez, C., Zesiewicz, T., Saute, J. A., Durr, A., Nishizawa, M., Martinez-Martin, P., Stebbins, G. T., Schrag, A. & Skorvanek, M. (2020). Assessment of Ataxia Rating Scales and Cerebellar Functional Tests: Critique and Recommendations. *Movement Disorders*, 36(2), 283–297. <https://doi.org/10.1002/mds.28313>
- Pierrot-Deseilligny, C. & Souberbielle, J. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, 14, 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014>
- Pittas, F., Ponsonby, A., Mei, I. A. F., Taylor, B. V., Blizzard, L., Groom, P., Ukoumunne, O. C. & Dwyer, T. (2009). Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *Journal Of Neurology*, 256(4), 577–585. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0120-2>
- Pittock, S. J., McClelland, R. L., Mayr, W. T., Rodriguez, M. & Matsumoto, J. Y. (2004). Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Movement Disorders*, 19(12), 1482–1485. <https://doi.org/10.1002/mds.20227>

- Poorolajal, J., Bahrami, M., Karami, M. & Hooshmand, E. (2016). Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal Of Public Health*, fdw030. <https://doi.org/10.1093/pub-med/fdw030>
- Popescu, B. F. G., Pirko, I. & Lucchinetti, C. F. (2013). Pathology of Multiple Sclerosis. *Continuum*, 19, 901–921. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000433291.23091.65>
- Poser, S., Raun, N. E. & Poser, W. (1982). Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 66(3), 355–362. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1982.tb06856.x>
- Ramgolam, V. S., Sha, Y., Jin, J., Zhang, X. & Markovic-Plese, S. (2009). IFN- β inhibits human TH17 cell differentiation. *The Journal Of Immunology*, 183(8), 5418–5427. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803227>
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L. & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685–691. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.685>
- Ritvo, P. G., Ph. D., Fischer, J. S., Ph. D., Miller, D. M., Ph. D., Andrews, H., Ph. D., Paty, D. W., M. D., LaRocca, N. G., Ph. D., The Consortium of Multiple Sclerosis Centers Health Services Research Subcommittee & National Multiple Sclerosis Society. (1997). *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's Manual*. https://nms2cdn.azureedge.net/cmssite/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/msqli_-a-user-s-manual.pdf
- Rosner, R. I. (2022). Aaron T. Beck (1921–2021). *American Psychologist*, 77(6), 791–792. <https://doi.org/10.1037/amp0001007>
- Rosso, M. & Chitnis, T. (2019). Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 77(2), 245. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4271>
- Salzer, J., Hallmans, G., Nyström, M., Stenlund, H., Wadell, G. & Sundström, P. (2012). Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 19(8), 1022–1027. <https://doi.org/10.1177/1352458512470862>
- Sand, I. K. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 28(3), 193–205. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000206>
- Schmitz-Hübsch, T., Du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J.-S., Kremer, B., Mariotti, C., Meleggh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., van de Warrenburg, B. P., Dürr, A., Klockgether, T., Fancellu, R. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11), 1717–1720. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92>

- Schroeder, A., Linker, R. A., Lukas, C., Kraus, P. H. & Gold, R. (2010). Successful Treatment of Cerebellar Ataxia and Tremor in Multiple Sclerosis With Topiramate. *Clinical Neuropharmacology*, 33(6), 317–318. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e3181f84a39>
- Scott, L. J. (2020). Siponimod: A review in Secondary Progressive Multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 34(11), 1191–1200. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00771-z>
- Seewann, A., Vrenken, H., Van der Valk, P., Blezer, E. L. A., Knol, D. L., Castelijns, J. A., Polman, C. H., Pouwels, P. J. W., Barkhof, F. & Geurts, J. J. G. (2009). Diffusely abnormal white matter in chronic multiple sclerosis. *Archives Of Neurology*, 66(5). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.57>
- Shirani, A. & Tremlett, H. (2010). The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review. *Journal Of Inflammation Research*, 115–126. <https://doi.org/10.2147/jir.s12059>
- Sullivan, G. M. & Artino, A. R. (2013). Analyzing and Interpreting Data From Likert-Type Scales. *Journal Of Graduate Medical Education*, 5(4), 541–542. <https://doi.org/10.4300/jgme-5-4-18>
- Thomann, A. E., Goettel, N., Monsch, R. J., Berres, M., Jahn, T., Steiner, L. A. & Monsch, A. U. (2018). The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a German-Speaking Cohort and Comparison with International Normative Samples. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 64(2), 643–655. <https://doi.org/10.3233/jad-180080>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., Sorensen, P. S., Tintoré, M., Traboulsee, A. L., Trojano, M., Uitdehaag, B. M. J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B. G., Reingold, S. C., Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2)
- Travers, B. S., Tsang, B. K. & Barton, J. L. (2022). Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Australian Journal Of General Practice*, 51(4), 199–206. <https://doi.org/10.31128/ajgp-07-21-6103>
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie, Struktur und Funktion* (5. Aufl.). Urban & Fischer.
- Tumani, H. & Petereit, H.-F. (2019). Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie & Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Report]. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-141l_S1_Lumbalpunktion_und_Liquor diagnostik_2020-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-141l_S1_Lumbalpunktion_und_Liquor_diagnostik_2020-01.pdf)

- Utoomprurkporn, N., Woodall, K., Stott, J., Costafreda, S. G. & Bamio, D. E. (2020). Hearing-impaired population performance and the effect of hearing interventions on Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Systematic review and meta-analysis. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, 35(9), 962–971. <https://doi.org/10.1002/gps.5354>
- Van der Walt, A., Sung, S., Spelman, T., Marriott, M., Kolbe, S., Mitchell, P., Evans, A. & Butzkueven, H. (2012). A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. *Neurology*, 79(1), 92–99. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31825dcdd9>
- Van Munster, C. E. P. & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 31(3), 217–236. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0412-5>
- Vietzen, H., Berger, S. M., Kühner, L. M., Furlano, P. L., Bsteh, G., Berger, T., Rommer, P. & Puchhammer-Stöckl, E. (2023). Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell*, 186(26), 5705-5718.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.015>
- Von Bismarck, O., Dankowski, T., Ambrosius, B., Hessler, N., Antony, G., Ziegler, A., Hoshi, M., Aly, L., Luessi, F., Groppa, S., Klotz, L., Meuth, S. G., Tackenberg, B., Stoppe, M., Bergh, F. T., Tumani, H., Kümpfel, T., Stangel, M., Heesen, C., Wildemann, B., Paul, F., Bayas, A., Warnke, C., Weber, F., Linker, R. A., Ziemann, U., Zettl, U. K., Zipp, F., Wiendl, H., Hemmer, B., Gold, R., Salmen, A. (2018). Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 5(3). <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000446>
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., Van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Napier, C. A., Rijke, N. & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis*, 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Weier, K., Till, C., Fonov, V., Yeh, E. A., Arnold, D. L., Banwell, B. & Collins, D. L. (2015). Contribution of the cerebellum to cognitive performance in children and adolescents with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 22(5), 599–607. <https://doi.org/10.1177/1352458515595132>
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P. A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. & Ebers, G. C. (1989). THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS: a GEOGRAPHICALLY BASED STUDY. *Brain*, 112(1), 133–146. <https://doi.org/10.1093/brain/112.1.133>

- Weinshenker, B. G., Rice, G. P. A., Noseworthy, J. H., Carriere, W., Baskerville, J. & Ebers, G. C. (1991). THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS: a GEOGRAPHICALLY BASED STUDY. *Brain*, 114(2), 1045–1056. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.1045>
- Wekerle, H. (2017). B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity*, 50(1), 57–60. <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1281914>
- Wekerle, H. & Merker, S. (o. D.). *Multiple Sklerose: eine vielschichtige Krankheit*. Max-Planck-Institut für Biologische Intelligenz. Abgerufen am 17. Juli 2024, von https://www.bi.mpg.de/1948650/research_report_410083
- Whitacre, C. C., Reingold, S. C., O’Looney, P. A., Blankenhorn, E., Brinley, F., Collier, E., Duquette, P., Fox, H., Giesser, B., Gilmore, W., Lahita, R., Nelson, J. L., Reiss, C., Riskind, P. & Voskuhl, R. (1999). A gender gap in autoimmunity. *Science*, 283(5406), 1277–1278. <https://doi.org/10.1126/science.283.5406.1277>
- Wiendl, H., Korsukewitz, C. & Kieseier, B. C. (2021). *Multiple Sklerose*. <https://doi.org/10.17433/978-3-17-035371-8>
- Wiethölter, H. (2006). Multiple Sklerose. In P. Berlit (Hrsg.), *Klinische Neurologie* (S. 1105–1137). https://doi.org/10.1007/3-540-31176-9_43
- Wildemann, B. & Tumani, H. (2019). Liquordiagnostik: wegweisend für die Differenzialdiagnose. *Deutsches Ärzteblatt*. <https://doi.org/10.3238/persneuro.2019.09.13.02>
- Wilkins, A. (2017). Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00312>
- Yeung, M., Djelloul, M., Steiner, E., Bernard, S., Salehpour, M., Possnert, G., Brundin, L. & Frisén, J. (2019). Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. *Nature*, 566(7745), 538–542. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0842-3>

IX. THESEN

1. Bei der Multiplen Sklerose führt das multifokale Auftreten demyelinisierender Läsionen zu einem vielfältigen klinischen Erscheinungsbild mit diversen neurologischen Symptomen. Mit der Zeit kann die Akkumulation der Schädigungen zu einer irreversiblen Behinderung führen.
2. Die EDSS ist die weltweit gängigste Bewertungsmethode des Behinderungsgrades in der täglichen Praxis sowie in wissenschaftlichen Arbeiten. Der EDSS-Wert korreliert positiv mit der Krankheitsdauer sowie dem Alter der MS-Erkrankten.
3. Zu den am häufigsten auftretenden Bewegungsstörungen bei MS-Erkrankten zählen Paresen, ataktische Bewegungsstörungen sowie die Spastik.
4. Insbesondere die gliedkinetische Ataxie zählt zu den Symptomen mit dem größten Behinderungsmoment und tritt gehäuft in Kombination mit einem distal betonten Intentionstremor sowie Dysmetrie auf.
5. Patient:innen mit einem Tremor-Ataxie-Symptomkomplex (TAS) der oberen Extremität litten in der untersuchten Kohorte signifikant häufiger an einer Spastik sowie einer Parese. Es fand sich ein signifikant höherer Behinderungsgrad. Das Risiko für das Auftreten eines TAS stieg mit der Krankheitsdauer.
6. Die aggravierte Krankheitsschwere der Betroffenen ist am ehesten mit der Komplexität der an Tremor und Ataxie pathophysiologisch beteiligten Strukturen sowie deren Partizipation an weiteren zerebralen Funktionen zu erklären.
7. Patient:innen mit einer Retrobulbärneuritis als Initialsymptomatik litten signifikant seltener an einem TAS. Sie kann in der untersuchten Kohorte als protektiver Faktor in Bezug auf das TAS betrachtet werden.
8. Unabhängig von der Initialsymptomatik bedürfen MS-Patient:innen von Krankheitsbeginn an einer umfassenden klinischen Diagnostik sowie eines engmaschigen Monitorings zur frühzeitigen Detektion von Schüben und einer möglichen Krankheitsprogression. Dies ermögliche eine adäquate Anpassung und Optimierung der Therapie, welche ein Fortschreiten der Erkrankung und somit möglicherweise auch ein TAS verhindern oder hinauszögern könnte.
9. Der Nikotinkonsum ist in der Literatur mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für MS wie auch einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert. In der Gesamtkohorte zeigte sich für Rauchende trotz einer kürzeren Erkrankungsdauer ein höherer EDSS-Score; hinsichtlich des TAS konnte ein um 2,8 % erhöhtes Risiko pro *pack year* nach Adjustierung für die Krankheitsdauer verzeichnet werden.

10. Ein strikter Nikotinverzicht sollte allen MS-Patient:innen empfohlen werden. Das Beenden aktiven Nikotinkonsums könnte sich in Anbetracht der gezeigten Dosis-Behinderungs-Beziehung positiv auf den Erkrankungsverlauf auswirken.

X. ANHANG**10.1 TABELLE 2: VERGLEICH SOZIODEMOGRAFISCHER UND KLINISCHER DATEN VON PAT. MIT TAS UND HIERVON NICHT BETROFFENEN PAT. MIT MULTIPLER SKLEROSE**

Variablen	Total	Gesamtkohorte (N = 205)		TAS (N = 45)		Kein TAS (N = 160)		p-Wert
Geschlecht N (%)	205							1,000 ^d
weiblich		134 (65,4)		29 (64,4)		105 (65,6)		
männlich		71 (34,6)		16 (35,6)		55 (34,4)		
Alter in Jahren	205							0,070 ^c
Mittelwert (SD)		51,8 (12,7)		54,8 (11,9)		51,0 (12,9)		
Familienanamnese N (%)	205							0,793 ^d
negativ		181 (88,3)		39 (86,7)		142 (88,8)		
positiv		24 (11,7)		6 (13,3)		18 (11,3)		
Aktivität N (%)	205							0,114 ^b
nur Sport		36 (17,6)		4 (8,9)		32 (20,0)		
nur KG		105 (51,2)		29 (64,4)		76 (47,5)		
Sport + KG		28 (13,7)		7 (15,6)		21 (13,1)		
kein Sport		36 (17,6)		5 (11,1)		31 (19,4)		
Nikotinkonsum	205							0,240 ^d
Rauchende		111 (54,1)		28 (62,2)		83 (51,9)		
Nichtrauchende		94 (45,9)		17 (37,8)		77 (48,1)		
PY Median (range)	205	2,0 (0,0–57,0)		7,0 (0,0–55,0)		1,0 (0,0–57,0)		0,090 ^a
Alkoholkonsum N (%)	205							0,398 ^b
nein		69 (33,7)		16 (35,6)		53 (33,1)		
selten		75 (36,6)		20 (44,4)		55 (34,4)		
gelegentlich		52 (25,4)		8 (17,8)		44 (27,5)		
regelmäßig		9 (4,4)		1 (2,2)		8 (5,0)		
Verlaufsform N (%)	205							0,053 ^b
SPMS		90 (43,9)		27 (60,0)		63 (39,4)		
RRMS		87 (42,4)		12 (26,7)		75 (46,9)		
PPMS		25 (12,2)		6 (13,3)		19 (11,9)		
CIS		3 (1,5)		0 (0,0)		3 (1,9)		
Krankheitsdauer in Jahren	203							0,013 ^a
Median (range)		17,0 (1,0–51,0)		21,0 (5,0–49,0)		16,5 (1,0–51,0)		
Alter bei Erstmanifestation	203							0,709 ^a
Median (range)		34,0 (6,0–66,0)		34,0 (14,0–56,0)		34,0 (6,0–66,0)		
Klinik Erstmanifestation N (%)	202	betroffen	nicht betroffen	betroffen	nicht betroffen	betroffen	nicht betroffen	
Motorik		63 (30,7)	139 (67,8)	17 (37,8)	27 (60,0)	46 (28,7)	112 (70,0)	0,270 ^d
Kleinhirn		37 (18,0)	165 (80,5)	10 (22,2)	34 (75,6)	27 (16,9)	131 (81,9)	0,386 ^d
Hirnstamm		24 (11,7)	178 (86,8)	5 (11,1)	39 (86,7)	19 (11,9)	139 (86,9)	1,000 ^d
Sensorik		59 (28,8)	143 (69,8)	8 (17,8)	36 (80,0)	51 (31,9)	107 (66,9)	0,091 ^d
Blasen-/MD-Fkt.		1 (0,5)	201 (98,0)	0 (0,0)	44 (97,8)	1 (0,6)	157 (98,1)	1,000 ^d
Zerebral		5 (2,4)	197 (96,1)	2 (4,4)	42 (93,3)	3 (1,9)	155 (96,9)	0,299 ^d
Retrobulbärneuritis		37 (18,0)	165 (80,5)	3 (6,7)	41 (91,1)	34 (21,3)	124 (77,5)	0,027 ^d
Krampfanfall		1 (0,5)	201 (98,0)	0 (0,0)	44 (97,8)	1 (0,6)	157 (98,1)	1,000 ^d
Anzahl betroffener FS	205							9,7*10 ^{-5a}
Median (range)		4 (0–6)		4 (1–6)		4 (0–6)		
Gehstrecke N (%)	205							3,1*10 ^{-4b}
nicht gehfähig		25 (12,2)		8 (17,8)		17 (10,6)		
< 100 m		19 (9,3)		8 (17,8)		11 (6,9)		
≥ 100 m - 199 m		16 (7,8)		8 (17,8)		8 (5,0)		
≥ 200 m - 299 m		9 (4,4)		4 (8,9)		5 (3,1)		
≥ 300 m - 499 m		12 (5,9)		2 (4,4)		10 (6,3)		
≥ 500 m		124 (60,5)		15 (33,3)		109 (68,1)		
Betroffene funktionelle Systeme N (%)	205	betroffen	nicht betroffen	betroffen	nicht betroffen	betroffen	nicht betroffen	
Pyramidenbahn		150 (73,2)	55 (26,8)	40 (88,9)	5 (11,1)	110 (68,8)	50 (31,3)	0,007 ^d
Kleinhirn		134 (65,4)	71 (34,6)	45 (100,0)	0 (0,0)	89 (55,6)	71 (44,4)	4,1*10 ^{-10d}
Hirnstamm		23 (11,2)	182 (88,8)	8 (17,8)	37 (82,2)	15 (9,4)	145 (90,6)	0,178 ^d
Sensorium		169 (82,4)	36 (17,6)	38 (84,4)	7 (15,6)	131 (81,9)	29 (18,1)	0,826 ^d
Blasen-/MD-Fkt.		92 (44,9)	113 (55,1)	24 (53,3)	21 (46,7)	68 (42,5)	92 (57,5)	0,236 ^d
Sehvermögen		6 (2,9)	199 (97,1)	1 (2,2)	44 (97,8)	5 (3,1)	155 (96,9)	1,000 ^d
Zerebrale Fkt.		166 (81,0)	39 (19,0)	39 (86,7)	6 (13,3)	127 (79,4)	33 (20,6)	0,389 ^d

ANHANG

Motorische Störungen N (%)	205	Trifft zu	Trifft nicht zu	Trifft zu	Trifft nicht zu	Trifft zu	Trifft nicht zu	
Parese		120 (58,5)	85 (41,5)	35 (77,8)	10 (22,2)	85 (53,1)	75 (46,9)	0,003^d
Ataxie		100 (48,8)	105 (51,2)	43 (95,6)	2 (4,4)	57 (35,6)	103 (64,4)	6,1*10^{-14d}
Spastik		81 (39,5)	124 (60,5)	24 (53,3)	21 (46,7)	57 (35,6)	103 (64,4)	0,039^d
RLS		19 (9,3)	186 (90,7)	3 (6,7)	42 (93,3)	16 (10,0)	144 (90,0)	0,771 ^d
Tremor		11 (5,4)	194 (94,6)	11 (24,4)	34 (75,6)	0 (0,0)	160 (100,0)	2,0*10^{-8d}
Dystonie		2 (1,0)	203 (99,0)	0 (0,0)	45 (100,0)	2 (1,3)	158 (98,8)	1,00 ^d
Myoklonie		1 (0,5)	204 (99,5)	0 (0,0)	45 (100,0)	1 (0,6)	159 (99,4)	1,00 ^d
Parkinson		1 (0,5)	204 (99,5)	1 (2,2)	44 (97,8)	0 (0,0)	160 (100,0)	0,220 ^d
Keine		50 (24,4)	155 (75,6)	0 (0,0)	45 (100,0)	50 (31,3)	110 (68,8)	7,5*10^{-7d}
EDSS Median (range)	205	3,5 (0,0–9,5)		6,0 (2,0–8,5)		3,0 (0,0–9,5)		1,0*10^{-6a}
Liquor Zellzahl/ μ l Median (range)	131	4,0 (1,0–73,0)		3,0 (1,0–56,0)		4,0 (1,0–73,0)		0,304 ^a
MOCA Median (range)	202	27,0 (14,0–30,0)		26,0 (18,0–30,0)		28,0 (14,0–30,0)		0,004^a
BDI-II Median (range)	203	8,0 (0,0–33,0)		8,0 (0,0–31,0)		9,0 (0,0–33,0)		0,819 ^a
Fatigue-Skala Median (range)	204	8,0 (0,0–20,0)		8,5 (0,0–18,0)		8,0 (0,0–20,0)		0,888 ^a

TABELLE 2: VERGLEICH SOZIODEMOGRAFISCHER UND KLINISCHER DATEN VON PAT. MIT TREMOR-ATAXIE-SYMPATOMKOMPLEX (TAS) UND HIERVON NICHT BETROFFENEN PAT. MIT MULTIPLER SKLEROSE. FAMILIENANAMNESE NEGATIV BZW. POSITIV IM HINBLICK AUF EINE MS-ERKRANKUNG. ABKÜRZUNGEN: BDI-II = *BECK DEPRESSION INVENTORY II*; BLASEN-/MD-FKT. = BLASEN-/MASTDARMFUNKTION; CIS = *CLINICALLY ISOLATED SYNDROME*; EDSS = *EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE*; FKT. = FUNKTION; FS = FUNKTIONELLE SYSTEME; KG = KRANKENGYMNASTIK; MOCA = *MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT*; PPMS = *PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS*; PY = *PACK YEARS*; RLS = *RESTLESS-LEGS-SYNDROM*; RRMS = *RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS*; SD = STANDARDABWEICHUNG; SPMS = *SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS*

10.2 AUFNAHMEBOGEN

Aufnahmebogen

Name: Vorname:

Geschlecht: Alter:

Medikamente:

Familienanamnese:

Gewohnheiten:

Sport: Nikotin:

Alkohol: Drogen:

Krankheitsverlauf:

Verlaufsform:

Beginn: Wo diagnostiziert?

Erster Schub (Alter/Klinik):

Verlauf:

Liquorstatus:

OKB: Zellzahl:

Therapie:

aktuell: Vormedikamente:

EDSS-Score:

RLS-Skala:

MOCA:

BDI-II:

MFIS:

Gehstrecke:

Betroffene anatomische/funktionelle Systeme:

Bewegungsstörungen:

	vorhanden	nicht vorhanden	NRS P. /U.
Parkinsonsyndrom	☐	☐	
Dystonie	☐	☐	
Tremor	☐	☐	
Bradykinese	☐	☐	
Rigor	☐	☐	
Blepharospasmus	☐	☐	
Chorea	☐	☐	
Ballismus	☐	☐	
Myoklonien	☐	☐	
Ataxie	☐	☐	
Restless Legs Syndrom	☐	☐	
Hemispasmus facialis	☐	☐	
Spastik	☐	☐	
Paresen	☐	☐	

10.3 MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME : _____
 Ausbildung : _____
 Geschlecht : _____ Geburtsdatum : _____
 DATUM : _____

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV		Würfel nachzeichnen		Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)		PUNKTE	
				☐ Kontur ☐ Zahlen ☐ Zeiger		___/5	
BENENNEN						___/3	
GEDÄCHTNIS		Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)					Keine Punkte
		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	
1. Versuch							
2. Versuch							
AUFMERKSAMKEIT		Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.) In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen ☐ 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen ☐ 7 4 2					___/2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		☐ FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB					___/1
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen ☐ 93		☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65					___/3
		4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.					
SPRACHE		Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ ☐ „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ ☐					___/2
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen		☐ _____ (N ≥ 11 Wörter)					___/1
ABSTRAKTION		Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht ☐ Eisenbahn - Fahrrad ☐ Uhr - Lineal					___/2
ERINNERUNG		Worte erinnern OHNE HINWEIS ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis					___/5
Optional		Hinweis zu Kategorie ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Mehrfachauswahl ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐					
ORIENTIERUNG		☐ Datum ☐ Monat ☐ Jahr ☐ Wochentag ☐ Ort ☐ Stadt					___/6
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30					
www.mocatest.org Untersucher: _____		TOTAL ☐ /30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung					

10.4 BECK DEPRESSION INVENTORY II

BDI II

Name	Alter	Geschlecht m / w	Datum
------	-------	---------------------	-------

Anleitung: Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage** heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderung der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

1. Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig
- 1 Ich bin oft traurig
- 2 Ich bin ständig traurig
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte

2. Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft
- 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird

3. Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein

4. Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle

6. Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

7. Selbstablehnung

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie immer
- 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren
- 2 Ich bin von mir enttäuscht
- 3 Ich lehne mich völlig ab

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst
- 2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert

9. Selbstmordgedanken

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht

Summe Seite 1:

11. Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger als sonst
- 1 Ich bin unruhiger als sonst
- 2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwer fällt, stillzusitzen
- 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss

12. Interessenverlust

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren
- 1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst
- 2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Dingen zum größten Teil verloren
- 3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren

13. Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich bin so entschlussfreudig wie immer
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen
- 2 Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen

14. Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos
- 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst
- 2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert
- 3 Ich fühle mich völlig wertlos

15. Energieverlust

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer
- 1 Ich habe weniger Energie als sonst
- 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe
- 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun

16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann nicht mehr einschlafen

17. Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst
- 1 Ich bin reizbarer als sonst
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst
- 3 Ich fühle mich dauernd gereizt

18. Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert
- 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst
- 2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst
- 2b Mein Appetit ist viel größer als sonst
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit
- 3b Ich habe ständig Heißhunger

19. Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer
- 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst
- 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren
- 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren

20. Ermüdung oder Erschöpfung

- 0 Ich fühle mich nicht müde oder erschöpfter als sonst
- 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst
- 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft
- 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann

21. Verlust an sexuellem Interesse

- 0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren

Übertrag Seite 1:

Gesamt Seite 1+2:

Summe Seite 2:

10.5 MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE

Patient's Name: _____

Date: ____/____/____
month day year

ID#: _____

Test#: 1 2 3 4

MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE - 5-ITEM VERSION (MFIS-5)

Following is a list of statements that describe how fatigue may affect a person. Fatigue is a feeling of physical tiredness and lack of energy that many people experience from time to time. In medical conditions like MS, feelings of fatigue can occur more often and have a greater impact than usual. Please read each statement carefully, and then circle the one number that best indicates how often fatigue has affected you in this way during the past 4 weeks. (If you need help in marking your responses, tell the interviewer the number of the best response.) Please answer every question. If you are not sure which answer to select, please choose the one answer that comes closest to describing you. The interviewer can explain any words or phrases that you do not understand.

Because of my fatigue
during the past 4 weeks....

	<u>Never</u>	<u>Rarely</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Often</u>	<u>Almost always</u>
1. I have been less alert.	0	1	2	3	4
2. I have been limited in my ability to do things away from home.	0	1	2	3	4
3. I have had trouble maintaining physical effort for long periods.	0	1	2	3	4
4. I have been less able to complete tasks that require physical effort.	0	1	2	3	4
5. I have had trouble concentrating.	0	1	2	3	4

(Ritvo et al., 1997)

10.6 EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

Funktionssysteme (Motorik, Zerebellum, Hirnstamm, Sensibilität, Blase und Mastdarm, Visus, mentale Funktionen und andere) werden von 0–6 bewertet: Grad 0 = normal, Grad 1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung, Grad 2 = leichte Behinderung, Grad 3–6 = mäßige bis schwere Beeinträchtigungen. Die EDSS von 1–3,5 bezeichnet gehfähige Patienten und wird durch die Kombinationen der FS bestimmt. Die EDSS von 4,0–9,5 ist definiert durch das Ausmaß der Einschränkung des Gehvermögens.	
0,0	normale neurologische Untersuchung (alle FS Grad 0)
1,0	keine Behinderung, minimale Zeichen in einem FS (Grad 1)
1,5	keine Behinderung, minimale Zeichen in mehr als einem FS (mehr als ein FS Grad 1)
2,0	minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1)
2,5	minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1)
3,0	mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3, andere 0 oder 1) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (Grad 2, andere 0 oder 1) und uneingeschränkt gehfähig
3,5	uneingeschränkt gehfähig, aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2 oder zwei FS Grad 3 oder fünf FS Grad 2 (andere 0 oder 1)
4,0	gehfähig ohne Hilfe für etwa 500 m, selbständig, etwa 12 Stunden am Tag auf trotz relativ schwerer Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Schweregrade, die vorausgegangene Schritte übersteigen
4,5	gehfähig ohne Hilfe für etwa 300 m, die meiste Zeit des Tages auf, vollschichtig arbeitsfähig, aber eventuell mit geringer Einschränkung oder Hilfe, relativ schwere Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Schweregrade
5,0	gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 200 m, Behinderung stark genug, um tägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen (üblicherweise ein FS Grad 5, andere 0 oder 1) oder Kombinationen leichter Grade, die Schritt 4,0 überschreiten
5,5	gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 100 m, Behinderung stark genug, um volle Tagesaktivitäten zu beeinträchtigen (üblicherweise ein FS Grad 5, andere 0 oder 1) oder Kombinationen leichter Grade, die Schritt 4,0 überschreiten
6,0	intermittierende oder konstante Gehhilfe benötigt, um 100 m weit zu gehen
6,5	konstante, beidseitige Gehunterstützung benötigt, um etwa 20 m ohne Pause zu gehen
7,0	unfähig, mehr als 5 m auch mit Hilfe zu gehen; weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen; fährt selbst im Rollstuhl und macht Transfer alleine; sitzt etwa 12 Stunden am Tag im Rollstuhl
7,5	unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf den Rollstuhl beschränkt, benötigt Hilfe beim Transfer, fährt selbst, kann aber nicht den ganzen Tag in normalen Rollstuhl sitzen und benötigt eventuell Elektrorollstuhl
8,0	weitgehend auf das Bett beschränkt, kann aber die meiste Zeit des Tages außerhalb sitzen, besitzt noch viele Funktionen zur Körperpflege sowie weitgehend gebrauchsfähige Arme
8,5	weitgehend für die meiste Zeit des Tages auf das Bett angewiesen, einige Funktionen der Arme und der Körperpflege erhalten
9,0	hilfloser, bettlägeriger Patient, kann essen und kommunizieren
9,5	vollkommen hilfloser, bettlägeriger Patient, unfähig, effektiv zu kommunizieren oder zu essen und zu schlucken
10,0	Tod durch MS

(Flachenecker & Zettl, 2006)

10.7 SCALE FOR THE ASSESSMENT AND RATING OF ATAXIA

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

1) Gait Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support. 0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported	2) Stance Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated. 0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm
Score	Score
3) Sitting Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front. 0 Normal, no difficulties sitting >10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support	4) Speech disturbance Speech is assessed during normal conversation. 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria
Score	Score

Rater: _____ date: _____ patient: _____

5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target < 5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		

10.8 KLINISCHE TREMOR-BEURTEILUNGSSKALA NACH FAHN, TOLOSA, MARIN

Pat.: _____

Datum: ____ . ____ . ____

geb.: _____

Klinische Tremor-Beurteilungsskala (nach Fahn, Tolosa, Marin 1993)**A****1.-9. Tremor:**

Beurteilung von Zungen-, Stimm-, Kopf-, Rumpf- und Kopftremor in Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionsbedingung (s. Tab. A)

(in Ruhe: für Kopf und Rumpf im Liegen; in Haltebedingung: o.Extr.: Arme ausgestreckt, Hände leicht gestreckt, Finger leicht gespreizt; u.Extr.: Beine in Hüfte und Knie gebeugt; Füße dorsalflektiert; Zunge hervorgestreckt; Kopf und Rumpf: im Sitzen o. Stehen; in Aktion o. Intention: o.Extr.: FNV u.a.; u.Extr.: Zeh zum Finger in gebeugter Haltung u.a.)

- 0 = Nicht vorhanden
- 1 = Gering ausgeprägt (<0.5cm); kaum wahrnehmbar; kann intermittierend auftreten.
- 2 = Mäßig ausgeprägt; Amplitude (0.5-1cm); kann intermittierend auftreten.
- 3 = Deutlich ausgeprägt (1-2cm).
- 4 = Stark ausgeprägt (>2cm).

B**10. Handschrift**

Schreiben des Standardsatzes "Dies ist eine Probe meiner besten Handschrift" mit Unterschrift und Datum.

- 0 = Normal
- 1 = Geringe Beeinträchtigung; etwas unordentlich, zitterig.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung; leserlich aber mit erheblichem Zittern.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung; unleserlich.
- 4 = Starke Beeinträchtigung; unfähig einen Stift zum Papier zu führen ohne Mithilfe der anderen Hand.

11. – 13. Zeichnen

Es müssen jeweils die beiden markierten Punkte der einzelnen Zeichnungen verbunden werden, ohne daß sich die Linien kreuzen. Prüfung beider Hände, Beginn mit der weniger stark beeinträchtigten Seite, **ohne Aufstützen der Hand oder des Arms.**

- 0 = Normal

- 1 = Leichtes Zittern; Linien kreuzen sich gelegentlich
- 2 = Mäßiges Zittern; Linien kreuzen sich häufig.
- 3 = Große Schwierigkeiten beim Lösen der Aufgabe. Viele Fehler.
- 4 = Kann die Zeichnung nicht ergänzen.

14. Gießen

Eine Tasse aus Hartplastik (8 cm) wird bis 1 cm unter den Rand mit Wasser gefüllt. Der Patient muß das Wasser von einer in die andere Tasse gießen. Jede Hand wird einzeln geprüft.

- 0 = Normal
- 1 = Vorsichtiger als Personen ohne Tremor, verschüttet jedoch nichts.
- 2 = Verschüttet wenig (bis 10%).
- 3 = Verschüttet eine beträchtliche Menge (>10-50%).
- 4 = Aufgabe kann nicht ausgeführt werden, ohne das meiste zu verschütten.

C**15. Sprache**

(durch den Untersucher geratet; einschließlich spasmodische Dysphonie, falls vorhanden)

- 0 = Normal
- 1 = Leichtes Zittern der Stimme, nur bei Nervosität.
- 2 = Ständig leichtes Zittern der Stimme.
- 3 = Mäßiges Zittern der Stimme
- 4 = Starkes Zittern der Stimme. Einige Wörter schwer zu verstehen.

(Items 16-22 nach Anamnese geratet)

16. Essen

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann feste Nahrung zum Mund führen, wobei nur selten etwas herunterfällt.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Erbsen u.ä. fallen häufig herunter, muß den Kopf weit über den Teller beugen.

- 3 = Deutliche Beeinträchtigung. Kann nicht selbständig schneiden oder braucht beide Hände zum Essen.
- 4 = Starke Beeinträchtigung. Braucht Hilfe beim Essen.

17. Aufnahme flüssiger Nahrung

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann noch einen Löffel benutzen, wenn dieser nicht ganz gefüllt ist.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Kann keinen Löffel mehr benutzen, benutzt Tasse oder Glas.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung. Kann nur aus der Tasse trinken, wenn sie mit beiden Händen gehalten wird.
- 4 = Schwere Beeinträchtigung. Kann nur mit Strohalm trinken.

18. Hygiene

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Tätigkeiten allein ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Tätigkeiten selbständig ausführen, jedoch mit Fehlern; benützt elektrischen Rasierapparat wegen des Tremors.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung, feinmotorische Tätigkeiten, wie auflegen von Lippenstift, Rasieren (auch mit elektr. Rasierapparat) nur unter Zuhilfenahme der zweiten Hand möglich.
- 4 = Starke Beeinträchtigung. Unfähig feinmotorische Tätigkeiten auszuführen.

19. Anziehen

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen allein ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.

- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen selbständig ausführen, jedoch mit Fehlern.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung. Braucht z.B. Hilfe beim Zuknöpfen oder Binden der Schuhbänder.
- 4 = Starke Beeinträchtigung. Braucht bei einfachen motorischen Tätigkeiten Hilfe.

20. Schreiben

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Leserlich kann noch Briefe schreiben.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Leserlich kann keine Brief mehr schreiben.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung. Unleserlich.
- 4 = Starke Beeinträchtigung. Unfähig Schecks o.ä. zu unterschreiben.

21. Beruf

- 0 = Keine berufliche Beeinträchtigung.
- 1 = Kann noch arbeiten, muß jedoch vorsichtiger sein als der Durchschnitt.
- 2 = Kann noch arbeiten, jedoch mit Fehlern. Berufliche Beeinträchtigung durch den Tremor.
- 3 = Kann nicht mehr in seinem Beruf arbeiten. Arbeitswechsel wegen des Tremors. Tremor beeinträchtigt auch Hausarbeit, wie z.B. Bügeln.
- 4 = Kann keinem Beruf mehr nachgehen; starke Beeinträchtigung bei der Hausarbeit.

Soziale Aktivitäten (Zusatz-Item)

- 0 = Unverändert
- 1 = Geringfügige Veränderung, hält Sozialkontakte aufrecht.
- 2 = Mäßige Veränderung, meidet Kontakt mit Fremden.
- 3 = Deutliche Veränderung, meidet Kontakt mit Freunden.
- 4 = Starke Veränderung, meidet jeglichen Kontakt mit der Außenwelt

Tabelle A

in Ruhe: für Kopf und Rumpf im Liegen;

Haltebedingung: obere Extr.: Arme ausgestreckt, Hände leicht gestreckt, Finger leicht gespreizt; untere Extr.: Beine in Hüfte und Knie gebeugt; Füße dorsalflektiert; Zunge hervorgestreckt; Kopf und Rumpf: im Sitzen o. Stehen;

Aktions- / Intentionstremor: obere Extr.: FNV u.a.; untere Extr.: Zeh zum Finger bei flektiertem Bein u.a.

	Ruhetremor	Haltetremor	Aktions-/Intentionstremor	Summe
1. Gesichtstremor				
2. Zungentremor				
3. Stimmstremor				
4. Kopftremor				
5. Tremor o. Extr. re.				
6. Tremor o. Extr. li.				
7. Rumpftremor				
8. Tremor u. Extr. re.				
9. Tremor u. Extr. li.				

Gesamt A: _____ (80P)

Tabelle B

10. Handschrift (nur dominante Seite)			
	rechts	Links	Summe
11. Zeichnen A			
12. Zeichnen B			
13. Zeichnen C			
14. Wasser umfüllen			

Gesamt B: _____ (36P)

Tabelle C

15. Sprache	
16. Essen	
17. Trinken	
18. Hygiene	
19. Anziehen	
20. Schreiben	
21. Arbeit	

Gesamt C: _____ (28P)

Gesamtsumme A/B/C: _____ (144P)

Schweregrad (erreichte Gesamtsumme x 100 / max.Summe (144P)): _____ (%)

Allg. Einschätzung des Untersuchers der funktionellen Einschränkung durch den Tremor:

- 0 = keine
 1 = leicht (1-24%)
 2 = mäßig (25-49%)
 3 = deutlich (50-74%)
 4 = schwer (75-100%)

Allg. Einschätzung des Patienten der funktionellen Einschränkung durch den

- 0 = keine
 1 = leicht (1-24%)
 2 = mäßig (25-49%)
 3 = deutlich (50-74%)
 4 = schwer (75-100%)

Pat.: _____

Datum: ____ . ____ . ____

geb.: _____

Klinische Tremor-Beurteilungsskala (nach Fahn, Tolosa, Marin 1993)

Allg. Einschätzung des Patienten der funktionellen Einschränkung durch den Tremor

Wie sehr fühlen Sie sich insgesamt im Alltag durch Ihren Tremor eingeschränkt?

0 = keine
1 = leicht (1-24%)
2 = mäßig (25-49%)
3 = deutlich (50-74%)
4 = schwer (75-100%)

0 = keine
1 = leicht (1-24%)
2 = mäßig (25-49%)
3 = deutlich (50-74%)
4 = schwer (75-100%)

B

10. Schreiben:

Dies ist eine Probe meiner besten Handschrift.

Name

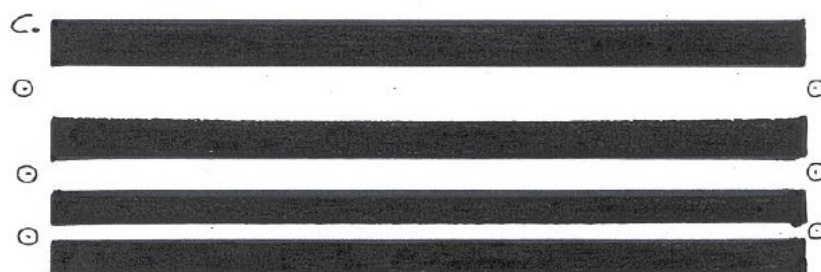
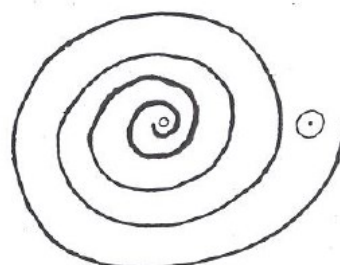
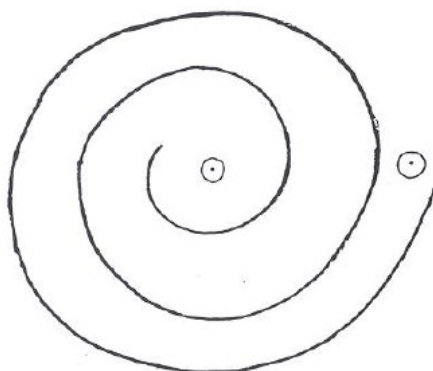
Datum

11. – 13. Zeichnen

rechts

A.

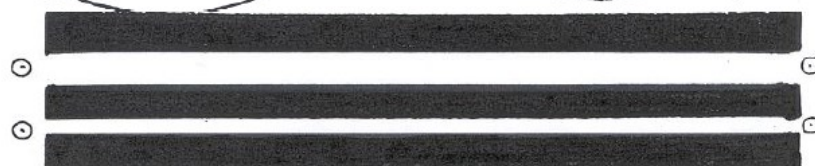
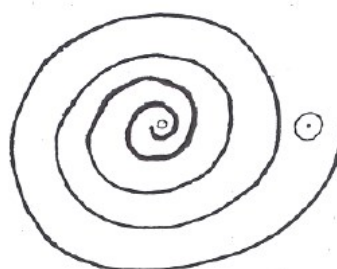
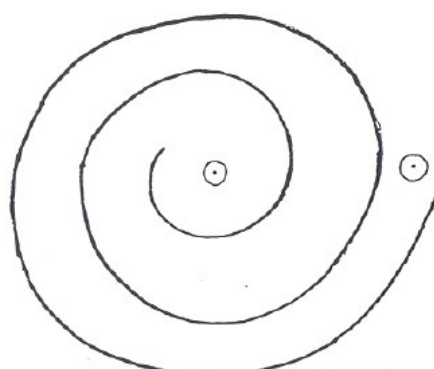
B.



links

A.

B.



(Fahn et al., 1988)

XI. DANKSAGUNG

Zuerst möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. René Reese für das erwiesene Vertrauen und die Themenvergabe in diesem interessanten Fachgebiet bedanken!

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Dr. Michael Hecker für die herausragende Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie der unermesslichen Geduld und den konstruktiven Lösungsvorschlägen bei Klärung jedweder Fragen.

Abschließend danke ich meiner Familie und Freunden für die immerwährende Unterstützung und Motivation zur Vollendung dieser Arbeit.

XII. CURRICULUM VITAE

Persönliche Angaben

Jule Lara Möller

Geburtsdatum: 23.08.1994

Ausbildung und beruflicher Werdegang

2024–	Assistenzärztin für Allgemeinchirurgie Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten
2021–2024	Assistenzärztin für Orthopädie/Unfallchirurgie Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten
2018	Aufnahme der Dissertation „Klinische Charakteristik und prognostische Faktoren von Tremor und Ataxie der oberen Extremität bei Multipler Sklerose“
2016–2020	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
2014–2016	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2013 –2014	Ausbildung zur Rettungssanitäterin an der Ecolea – Private Berufliche Schule in Rostock-Warnemünde
2012 –2013	Bundesfreiwilligendienst am Universitätsklinikum Rostock, Abteilung für Neurochirurgie
2012	Abitur an der CJD Christophorusschule Rostock

XIII. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)