

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK
(VORMALIGER DIREKTOR: PROF. DR. MED. W. FIRNHABER)
UND DEM INSTITUT FÜR NEUROEPIDEMIOLOGIE
(LEITER: PRIV. - DOZ. DR. MED. K. LAUER)
AN DER KLINIK FÜR NEUROLOGIE DER STÄDTISCHEN KLINIKEN DARMSTADT

**RISIKO UND PRÄDIKTOREN DER
ENTWICKLUNG EINER MULTIPLER SKLEROSE NACH
MONOEPISODISCHEM ENTZÜNDLICHEM ZNS - SYNDROM
EINE MULTIVARIATE BEVÖLKERUNGSBEZOGENE ANALYSE**

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
DES FACHBEREICHES HUMANMEDIZIN
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE - UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN

VORGELEGT VON
MARK GOJNY
AUS BERLIN
FRANKFURT AM MAIN; 1998

Dekan: Prof. Dr. med. G. von Jagow
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K. Lauer
1. Korreferent: Prof. Dr. med. W. Enzensberger
2. Korreferent: Prof. Dr. med. V. Seifert

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.1999

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Firnhaber und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. Lauer für die Überlassung des Themas.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. Lauer danke ich für die stetige Förderung bei der Durchführung dieser Studie, seinen fachlichen Rat und seine Hilfen bei der Beurteilung der Ergebnisse.

Meinem Vater, Dipl.-Inform. U. Gojny, danke ich für die Beratung beim Einsatz der statistischen Verfahren und Computerprogramme.

Inhaltsverzeichnis

KAPITEL		SEITE
1	Einleitung	5
2	Methodik	9
2.1	Patientenauswahl für die vorliegende Studie	9
2.2	Erfassung und Klassifizierung der Daten, deren Einfluß auf die Zielgröße untersucht wird	10
2.2.1	Demographische Parameter	10
2.2.2	Aus den Krankenblättern erfaßte Symptome und deren Wertung als Störung des zugehörigen Funktionssystems	10
2.2.2.1	Augenstörungen	11
2.2.2.2	Kleinhirnstörungen	11
2.2.2.3	Hirnstammstörungen	11
2.2.2.4	Pyramidenbahnstörungen	12
2.2.2.5	Sensibilitätsstörungen	13
2.2.2.6	Störungen des vegetativen Nervensystems	13
2.2.3	Labormedizinische Untersuchungen	14
2.2.3.1	Untersuchungen des Liquors	14
2.2.3.2	Untersuchung der Vitamin B12-Resorption	15
2.2.4	Technische Untersuchungen	15
2.2.4.1	Elektrophysiologische Verfahren	15
2.2.4.1.1	Messung der visuell evozierten Potentiale (VEP)	16
2.2.4.1.2	Messung der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP)	16
2.2.4.2	Bildgebende Verfahren	16
2.2.4.2.1	Craniale Computertomographie (CCT)	16
2.2.4.2.2	Magnetresonanztomographie (MRT)	17

2.2.5	Medikamentöse Therapie	17
2.2.6	Übersicht über die Einflußgrößen	18
2.3	Ermittlung des Behinderungsgrades bei Krankheitsbeginn	19
2.4	Methodik der Verlaufsbeobachtung	20
2.5	Methodik der statistischen Datenanalyse	20
2.5.1	Kaplan - Meier - Methode	21
2.5.2	Log - Rank - Test	28
2.5.3	Regressionsanalyse nach Cox	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Zusammensetzung der Untersuchungsgruppe	32
3.1.1	Altersstruktur der Patienten bei Krankheitsbeginn	32
3.1.2	Geschlechtsverteilung der Untersuchungsgruppe bei Krankheitsbeginn	33
3.1.3	Häufigkeit der einzelnen Verlaufsformen von multipler Sklerose in der Untersuchungsgruppe	33
3.1.4	Behinderungsgrad der Untersuchungsgruppe bei Krankheitsbeginn	34
3.2	Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung	34
3.3	Entwicklung eines zweiten Schubes einer multiplen Sklerose	34
3.4	Abhängigkeit der Zielgröße von den einzelnen Einflußgrößen	35
3.4.1	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von demographischen Parametern	36
3.4.2	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von Funktionssystemstörungen bei Krankheitsbeginn	40
3.4.3	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Funktionssysteme bei Krankheitsbeginn	47
3.4.4	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit vom Nachweis bestimmter Liquorparameter	51
3.4.5	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Beurteilung visuell evozierter Potentiale	56
3.4.6	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit vom Befund der somatosensibel evozierten Potentiale	58
3.4.7	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit vom Befund bildgebender Verfahren	60
3.4.8	Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von der Behandlung mit Steroiden	62

3.5	Auswertung mit der Cox -Regression	64
4	Diskussion	66
4.1	Verlauf der multiplen Sklerose	66
4.1.1	Allgemeine Gesichtspunkte	66
4.1.2	Anteil benigner und maligner Krankheitsverläufe von überwiegend hospitalisierten Patienten	66
4.1.3	Dignitätsunterschiede zwischen Klinikpatientengruppen und epidemiologischen Serien	68
4.1.4	Häufigkeit der einzelnen Verlaufsformen in Studien an hospitalisierten Patienten und in epidemiologischen Serien	70
4.2	Prognostische Prädiktoren	71
4.2.1	Prädiktoren mit ungünstigem Einfluß auf den Krankheitsverlauf	71
4.2.2	Prädiktoren, die als ungünstig für den Krankheitsverlauf bewertet wurden	72
4.2.3	Prädiktoren mit günstigem prognostischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf	73
4.2.4	Variable ohne prognostischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf	74
4.3	Übergang von definierten Formen der Erstmanifestation in eine gesicherte Encephalomyelitis disseminata	75
4.3.1	Übergang von einer Optikusneuritis in eine eindeutige multiple Sklerose	75
4.3.1.1	Prädiktoren für den Übergang der Optikusneuritis in eine gesicherte multiple Sklerose	76
4.3.1.1.1	Demographische Variable	76
4.3.1.1.2	Liquorbefunde als Prädiktoren	77
4.3.1.1.3	MRT - Befunde als Prädiktoren	77
4.3.2	Übergang von einer isolierten Hirnstammstörung oder Spinalmarkaffektion in eine eindeutige multiple Sklerose	78
4.3.3	Übergang von isoliert aufgetretenen Sensibilitätsstörungen in eine eindeutige multiple Sklerose	79
4.4	Epidemiologische Studie Darmstadt	79
4.4.1	Beschreibung und Ziel der Studie	79
4.4.2	Kurze Zusammenfassung der für die eigene Arbeit wichtigen Ergebnisse der Feldstudie	80

4.5	Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	81
4.6	Mögliche Gründe für den hohen Anteil an benignen Krankheitsverläufen	82
4.7	Rolle der Prädiktoren für die Krankheitsentwicklung	83
4.8	Bedeutung der Ergebnisse	87
5.	Zusammenfassung	90
	Literaturverzeichnis	93
	Anhang	101
	Ehrenwörtliche Erklärung	101
	Lebenslauf	102

1 Einleitung

Die 1835 von Cruveilhier und Carswell beschriebenen klinischen und pathologischen Veränderungen am zentralen Nervensystem gelten als Erstbeschreibung des Krankheitsbildes der multiplen Sklerose aus neurologischer Sicht. Weitere Fallveröffentlichungen aus England, Frankreich, Deutschland und den USA folgten Mitte bis Ende des 19. Jahrhunderts unter anderem von Moxon, Charcot, Friedreich und Seguin, so daß die multiple Sklerose als beachtenswerte Krankheit Anfang bis Mitte des vorigen Jahrhunderts in Erscheinung getreten ist. Die makroskopisch sichtbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen des Gehirns und der mikroskopisch nachweisbare Markscheidenzerfall waren bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts geklärt. Hier waren neben Charcot namentlich noch Frommann und Rokitansky wesentlich an der mikroskopischen Beschreibung der pathologischen Veränderungen in den ZNS - Läsionen beteiligt [67]. In den dreißiger Jahren dieses Jahrhunderts war es erstmals möglich, ein reproduzierbares Modell der multiplen Sklerose in Form der experimentell allergischen Encephalomyelitis (EAE) im Tierversuch an Affen zu entwickeln [94] und so eine Basis für Therapieversuche zu schaffen und weitere Grundlagenforschung zu ermöglichen. Anfang der Siebzigerjahre dieses Jahrhunderts gelangten schließlich elektrophysiologische Verfahren in der Diagnostik der multiplen Sklerose zum Einsatz. Vor allem die evozierten Potentiale erwiesen sich als sensitive Methode zum Nachweis von demyelinisierenden oder axonalen Läsionen [30]. Speziell die visuell evozierten Potentiale (VEP) zeigten sich hier als die am besten geeignete Methode, insbesondere für die Diagnostik der frühen Verlaufsformen einer MS [61; 63]. 1981 zeigten Young et al. [130], daß die Magnetresonanztomographie eine sehr sensitive Methode ist, um ZNS-Läsionen bei Multiple-Sklerose-Kranken aufzuspüren [7; 8; 10]. Ein weiterer Fortschritt bei dieser Methode war der Einsatz von Gadolinium als magnetischem „Kontrastmittel“ zur Differenzierung zwischen akuten entzündlichen ZNS-Läsionen und älteren „Herden“ und damit zur Bestimmung der Herdaktivität im T₁-gewichteten Bild [58, 122]. Durch diese Verbesserung wurde ein Beobachten der Prozeßdynamik möglich [25]. Ebenfalls Anfang der Achtzigerjahre gelang Delmotte und Gonsette [16] der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor von Multiple-Sklerose-Kranken. Dieses Verfahren zeigte, ebenso wie die MRT-Verfahren, eine hohe Sensitivität bei allerdings geringer Spezifität. In den Neunzigerjahren schließlich wurden unter der Annahme einer immunvermittelten Genese der Erkrankung neue therapeutische Verfahren entwickelt, die immunmodulierend auf den Krankheitsprozeß einwirken sollen. Eingeführt sind hier z. Zt. Beta-Interferon 1b und 1a sowie Copolymer 1.

Ein wesentliches Charakteristikum der multiplen Sklerose ist ihr Auftreten in unterschiedlichen Verlaufsformen. Bemerkenswert ist hier, daß eine bei Krankheitsbeginn bestehende Verlaufsform nicht über die gesamte Krankheitsdauer in der gleichen Form bestehen muß. Es gibt z.B. Verlaufsänderungen von primär schubförmigem Beginn in eine chronische Progredienz oder -selten- bei zugrundeliegender primär chronisch-progredienter Form, das zusätzliche Auftreten einzelner Krankheitsschübe. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, daß die Verlaufsform der Krankheit selbst ein prognostischer Prädiktor ist. Um vergleichbare Studien zu Verlauf, Prognose und Therapie durchführen zu können wurde unter Beteiligung international in der Forschung und Behandlung der MS tätiger Ärzte eine definitorische Vereinbarung getroffen, die Lublin und Reingold 1996 veröffentlichten [60]. Die dort beschriebenen Grundtypen sind die schubförmige, die primär- chronisch-progrediente und die sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform, die auch in der vorliegenden Studie zur Unterscheidung verwendet wurden.

Es existieren zahlreiche Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, der höchst variabel ist. Nicht nur die klinische Manifestation der Krankheit, sondern auch die Prognose bezüglich Verlauf und Dignität ist heterogen. In großen Studienpopulationen zeigte sich bei 20-40% der Patienten ein benignes Krankheitsbild, wobei zu berücksichtigen ist, daß zu einem späteren Zeitpunkt ein Teil dieser Kranken doch einen höheren Behinderungsgrad erreichen wird. Bei Krankheitsbeginn haben ca. 85% der Patienten einen schubförmigen Verlauf. Nach 10 Jahren ist jedoch die Hälfte in einen progredienten Verlauf übergegangen und benötigt nach 15 Jahren eine Gehhilfe [128]. Eine prognostische Aussage ist allerdings für den Einzelfall aufgrund der Heterogenität der Krankheit kaum möglich. Für bestimmte demographische und klinische Variable scheint jedoch ein Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu bestehen. Vor allem das Erkrankungsalter, der anfängliche Verlaufstyp und die Symptomatik bei Krankheitsbeginn, z. T. auch das Geschlecht, werden hier in hoher Übereinstimmung genannt [128]. Die Zielgröße der meisten Studien ist der im Krankheitsverlauf erreichte Behinderungsgrad, entweder kategorisch als Endgröße nach Ablauf einer bestimmten Zeit oder kontinuierlich als sogenannter Progressionsindex (Schweregrad/ Zeit) definiert. Die Änderung des Verlaufstyps von schubförmig in sekundär chronisch-progredient oder der Tod durch MS waren weitere Zielkriterien.

Der Tod durch MS erwies sich jedoch als weniger sinnvolle zu untersuchende Zielgröße, da einerseits bei guter Behandlung der Sekundärerkrankungen, z.B. Dekubiti, Harnwegsinfektionen, Pneumonien etc. die Lebenserwartung eines Kranken im Vergleich zu früher gestiegen ist [5; 66; 73; 75; 86; 103; 124; 128] und zum anderen der Tod infolge MS sich nicht fehlerfrei ermitteln läßt.

In jüngster Zeit wurden auch MRT -und Liquorbefunde als potentielle Prädiktoren untersucht. IgG-Parameter und T2-gewichtete MRT-Herde zeigten eine fehlende bis schwache Korrelation, für T1-gewichtete MRT-Befunde und IgM-Parameter [107; 108] wurde dagegen eine höhere prognostische Wertigkeit gefunden.

Neben der Betrachtung der zu erwartenden Behinderung oder dem Tod durch MS ist das erste Zwischenschubintervall von Interesse. Umstritten ist seine Rolle als Prädiktor für den Langzeitverlauf der Krankheit. Trojano et al. [117] zeigten 1995 in ihrer multivariaten Analyse zu Prädiktoren des Verlaufs einer multiplen Sklerose, daß bei Patienten mit sekundär chronisch-progredientem Krankheitsverlauf ein Zwischenschubintervall von weniger als einem Jahr nach Erkrankungsbeginn mit dem früheren Erreichen eines Behinderungsgrades auf der EDSS ≥ 6 korreliert. Es stellt sich hier weiterhin das Problem der Aufklärung des Patienten über die Art und den Verlauf der Erkrankung und die Wahrscheinlichkeit des Übergangs in eine multiple Sklerose. In jüngerer Zeit ist zusätzlich das Problem der Indikationsstellung für neue Therapieansätze für Patienten, die sich möglicherweise im ersten Zwischenschubintervall befinden [113] und nach älteren Diagnosekriterien als Fälle mit fraglicher MS eingestuft werden, hinzugekommen. In neueren Diagnoseschemata ist diese Unterscheidung z.T. nicht mehr gegeben, so daß auch Patienten mit einmaligem Ereignis als eindeutige MS klassifiziert werden können [84], mit der Folge der Beeinflussung epidemiologischer Raten. So ergab sich z.B. eine 30-40% höhere Inzidenz, wenn die Daten dieser Patienten berücksichtigt werden [54].

Die bisherigen Studien, die die Entwicklung einer multiplen Sklerose nach vorangegangenem Erstschub betrachten, unterscheiden sich in der Angabe der prozentualen Werte des Übergangs von fraglicher MS zu wahrscheinlicher oder eindeutiger MS. Die Studien, deren Ergebnisse auf der Auswertung von Daten hospitalisierter Patienten beruhen, zeigen allgemein einen geringeren Anteil benigner Verlaufsformen von MS, d.h. solcher Fälle, die einen niedrigen Behinderungsgrad über einen längeren Zeitraum haben [5; 65; 68; 83; 86; 126] oder deren Zwischenschubintervall zwischen Erstmanifestation und Zweitschub sehr groß ist [82; 125], als bevölkerungsbezogene Verlaufsuntersuchungen [52; 72; 82; 86; 100].

Eine mögliche Erklärung hierfür wurde von Poser et al. [86] gegeben, die in ihrer Studie 36% benigne Fälle in einer epidemiologischen Fallgruppe gegenüber 16% in einer hospitalisierten Krankengruppe nachgewiesen hatten. Sie führten den Unterschied darauf zurück, daß Erkrankte mit einer benignen Verlaufsform oder flüchtigen Krankheitssymptomen weniger motiviert sind, einen Arzt aufzusuchen, und daher in den hospital basierten Studien unterrepräsentiert sind.

Ein weiterer Schwachpunkt von vielen Verlaufsstudien ist der partielle Informationsverlust, der sich aus der fehlenden Berücksichtigung von aus der Beobachtung verlorengegangenen Patienten, ergibt.

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten einer Untergruppe von Patienten einer bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Langzeitstudie [48] verwendet, um die Frage nach dem Anteil der über die Zeit nach einer Einzelepisode ("Schub") zur -klassisch definierten- MS fortschreitenden Fälle und -umgekehrt- der nicht derart fortschreitenden und somit potentiell benignen Fälle klären zu helfen. Im Hinblick auf die aus der Beobachtung verlorengegangenen Patienten, über deren weiteren Krankheitsverlauf über einen bestimmten Zeitpunkt hinaus keine Information zu erhalten war, wurden besondere statistische Verfahren verwendet (Kaplan-Meier-Methode; Cox-Regression), die es ermöglichten, den Informationsgehalt dieser Patienten bis zum Monat des Beobachtungsverlusts für die Studie zu nutzen [14; 15; 19; 32; 38; 62; 78-80; 97; 101; 102; 114; 116].

2 Methodik

2.1 Patientenauswahl für die vorliegende Studie

Die für die vorliegende Studie in Frage kommenden Patienten wurden aus den Krankenblättern der Neurologischen Klinik der Städtischen Kliniken Darmstadt (vormaliger Direktor: Prof. Dr. W. Firnhaber) jetzt Klinik für Neurologie- Klinische Neurophysiologie- am Klinikum Darmstadt (Direktor Prof. Dr. D. Claus) nach den folgenden Kriterien ausgewählt:

1. Bei den Patienten mußte eine multiple Sklerose (Encephalomyelitis disseminata) aus der Kategorie **fragliche MS** nach Bauer [6] vorliegen; es durfte jedoch erst ein Schub aufgetreten sein.
2. Die Verlaufsform der Erkrankung mußte primär schubförmig sein.
3. Die Patienten mußten ihren Wohnsitz zum Zeitpunkt der Erstmanifestation (Erstschub) der Krankheit in einem bestimmten Untersuchungsareal in Südhessen haben, das von Lauer und Firnhaber in ihrer Langzeitstudie (Beginn 1979) zu deskriptiven und analytischen epidemiologischen Gesichtspunkten bei multipler Sklerose beschrieben wurde [48]. Dieses Areal umfaßt 1109 km² mit 37 Verbandsgemeinden und liegt im Zentrum der Region Starkenburg. Die Einwohnerzahl wurde 1980 vom Statistischen Landesamt mit ca. 617 500 angegeben [33].
4. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 1982-1994. Als Beobachtungsbeginn wurde der 1. Januar 1982 gewählt, da von diesem Zeitpunkt an die isoelektrische Fokussierung zum Nachweis oligoklonaler Banden von IgG im Liquor bei Patienten mit Verdacht auf eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems in der hiesigen Klinik angewendet wurde.
5. Die Symptome des Erstschubes mußten von Ärzten der Neurologischen Klinik Darmstadt beobachtet und dokumentiert worden sein.

2.2 Erfassung und Klassifizierung der Daten, deren Einfluß auf die Zielgröße untersucht wird

Faktoren von denen eine Wirkung auf die Zielgröße, hier die Entwicklung eines zweiten Schubes, angenommen wird, werden als Einflußgrößen bezeichnet. Sie wurden aus dem umfangreichen Datenmaterial der Krankenakten erhoben. In diesem Kapitel werden die Einflußgrößen beschrieben, die Gegenstand dieser Untersuchung sind, und anschließend übersichtsartig dargestellt.

2.2.1 Demographische Parameter

Es wurden die demographischen Parameter "Geschlecht", "Lebensalter bei Erkrankungsbeginn", "Sozialstatus" und "Nationalität" dokumentiert. Jeder dieser Parameter hat jeweils zwei mögliche Ausprägungen:

Tab. 1: Den demographischen Parametern zugeordnete Werte

Demographischer Parameter	Wert	
Geschlecht	männlich	weiblich
Lebensalter bei Erkrankungsbeginn	bis einschließlich 30. Lebensjahr	älter als 30 Jahre
Derzeitiger Sozialstatus [34]	manuelle Tätigkeit	nichtmanuelle Tätigkeit
Nationalität	deutsch	mediterran

2.2.2 Aus den Krankenblättern erfaßte Symptome und deren Wertung als Störung des zugehörigen Funktionssystems

Den hier aufgelisteten Störungen der Funktionssysteme wurden die jeweils beobachteten Symptome und Zeichen (im Folgenden "Symptome" genannt) zugeordnet, wobei diese fallweise isoliert oder kombiniert auftreten können. Die Zuordnung von Symptomen zu Funktionssystemstörungen erfolgte im Kontext mit anderen eventuell vorhandenen Symptomen. Ein dysmetrischer Zeigeversuch wurde z.B. nicht als Kleinhirnzeichen gewertet, wenn bei der untersuchten Extremität eine Parese nachweisbar war. Ebenfalls nicht als zerebelläres Symptom, sondern als Hirnstammzeichen wurde ein Nystagmus bei gleichzeitigem Vorhandensein von Augenmuskelparesen gewertet.

2.2.2.1 Augenstörungen

Symptome:

Optikusneuritiden mit oder ohne Bestätigung durch pathologisch veränderte visuell evozierte Potentiale.

2.2.2.2 Kleinhirnstörungen

Symptome:

- a) Intentionstremor
- b) skandierende Sprache
- c) Gangataxie ohne erhebliche beiderseitige Visusverminderung
- d) Standataxie
- e) Blickrichtungsnystagmus bei fehlenden Augenmuskelparesen
- f) dysmetrischer Fingerzeigerversuch bei fehlender Parese
- g) dysmetrischer Knie- Hacke- Versuch bei fehlender Parese
- h) Dysdiadochokinese bei fehlender Parese

Bewertung als Störung:

- Auftreten von mindestens einem der Symptome a) bis d) oder
- Auftreten von e) in Kombination mit mindestens einem der übrigen Symptome oder
- kombiniertes Auftreten von mindestens zwei Symptomen aus f) bis h).

Nicht gewertet wurden die Symptome f) - h) bei gleichzeitigem Bestehen einer Parese der entsprechenden Extremität. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Augenmuskelparesen wurde der Nystagmus zu den oberen Hirnstammsymptomen gezählt. Durch diese Bewertung sollte eine durch Paresen bzw. durch einen Nystagmus bei Läsion des Fasciculus longitudinalis medialis vorgetäuschte Kleinhirnstörung hier unberücksichtigt bleiben.

2.2.2.3 Hirnstammstörungen

Symptome:

- a) Auftreten von Doppelbildern, die nicht durch Refraktionsanomalien, z. B. Linsenluxation, Akkomodationskrämpfe, Strabismus convergens oder Strabismus divergens, bedingt sind.
- b) Internukleäre Ophthalmoplegie
- c) periphere Parese des Nervus facialis
- e) Schluckstörung
- f) vestibulärer Schwindel
- g) zentraler Schwindel (unsystematischer Schwindel)

Bewertung als Störung:

- Auftreten von mindestens einem der Symptome a) bis f) oder
- Auftreten von g) nur in Kombination mit mindestens einem der unter a) bis e) genannten Symptome, oder in Kombination mit einem Nystagmus, der in Abwesenheit weiterer cerebellärer Störungen besteht. Hierdurch sollte die fälschliche Zuordnung von unsystematischen Schwindelzuständen anderer Genese oder ein durch Kleinhirnstörungen bedingter Nystagmus zu den Hirnstammstörungen vermieden werden.
- Das Auftreten von Doppelbildern (a) wurde auch nach rein anamnestischen Angaben gewertet, wenn sie über mindestens vierundzwanzig Stunden anhielten, Augenmuskelparesen jedoch nicht durch Neurologen objektivierbar waren, sofern kein Blickrichtungsnystagmus bestand.

2.2.2.4 Pyramidenbahnstörungen**Symptome und Zeichen:**

- a) Paresen
- b) positive Pyramidenbahnzeichen
- c) an den Extremitäten beobachtete Reflexsteigerungen
- d) fehlende Bauchhautreflexe

Bewertung als Störung:

- Auftreten von a) und/oder b) oder
- Auftreten von c) nur in Kombination mit a), b), d) oder
- alleiniges Auftreten von c) nur bei pathologisch verbreiterten Reflexzonen oder vorhandenen Kloni oder
- d) nur in Kombination mit mindestens einem der Symptome a) bis c)

Erloschene Bauchhautreflexe können auch durch z. B. adipöse Bauchdecken bedingt sein und Reflexsteigerungen können bei einem allgemein lebhaften Reflexniveau eventuell nicht sicher als pathologisch bewertet werden, so daß hier wieder durch restriktive Anwendung des Bewertungsmaßstabes eine Fehlzurordnung vermieden werden sollte.

2.2.2.5 Sensibilitätsstörungen

Symptome:

- a) Hypalgesien
- b) Hypästhesien
- c) anhaltende Dysästhesien
- d) Störungen des Vibrationsempfindens und/ oder des Lagesinnes

Bewertung als Störung:

Auftreten von mindestens einem der Symptome a) bis d).

2.2.2.6 Störungen des vegetativen Nervensystems

Symptome:

- a) Imperativer Harndrang
- b) Harninkontinenz
- c) Harnverhalt
- d) Stuhlinkontinenz

Bewertung als Störung:

- Auftreten von mindestens einem der Symptome a) bis d)

Ein monosymptomatisches Auftreten einer Obstipation als Störung des vegetativen Nervensystems zu bewerten ist bei der mangelhaften Spezifität dieses Symptoms nicht sinnvoll, sie wurde hier deshalb auch nicht berücksichtigt.

2.2.3 Labormedizinische Untersuchungen

2.2.3.1 Untersuchungen des Liquors

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Nervenerkrankung, z.B. Encephalomyelitis disseminata, wurden routinemäßig verschiedene Untersuchungen des Liquors durchgeführt. Dazu wurden durch lumbale Punktion des Subarachnoidalraumes etwa 10 mm³ Liquor entnommen. Die Liquorzellen wurden in der Fuchs- Rosenthal- Kammer ausgezählt. Die Bestimmung des oligoklonalen Bandenmusters von IgG erfolgte mittels isoelektrischer Fokussierung [4; 55; 64; 96]. Für diese Technik wurden Polyacrylamidgel-Platten der Fa. LKB (Pharmacia), Freiburg im Breisgau, mit einem ph - Spektrum zwischen 3,5 und 9,5, verwendet. Die IgG - Konzentrierung erfolgte mit dem Centriflo ® System der Fa. Amicon, Dassel (NRW). Es wurden 10 µl konzentrierter Liquor - entsprechend 40µg IgG Gehalt- aufgetragen und das Proteinbandenmuster mit „Coomassie Blue“-Färbung dargestellt. Folgende Liquorparameter gelangten zur Auswertung:

a) Zellzahl gemessen in [Drittel/mm³]

Normbereich:	≤ 12 [3]
Gruppe 1:	Zellzahl ≤ 12
Gruppe 2:	13 ≤ Zellzahl ≤ 49
Gruppe 3:	50 ≤ Zellzahl ≤ 104
Gruppe 4:	Zellzahl ≥ 105

b) Gesamteiweiß gemessen in [mg/ dl]

Normbereich:	≤ 50 [89]
Gruppe 1:	Gesamteiweiß ≤ 50
Gruppe 2:	Gesamteiweiß ≥ 51

c) Größe der täglich lokal im Zentralnervensystem synthetisierten Immunglobulin G-Fraktion. Die quantitative Bestimmung erfolgte unter Verwendung der von Tourtellotte et al. aufgestellten Formel [115] gemessen in [mg/die]:

$$IgG\text{ Synthese} = \left[IgG_{Liquor} - \frac{IgG_{Serum}}{369} - \left(Alb_{Liquor} - \frac{Alb_{Serum}}{230} \right) \times \frac{IgG_{Serum}}{Alb_{Serum}} \times 0,43 \right] \times 5$$

unter der Berücksichtigung der von Ewan et al. [20] geforderten Einschränkung bezüglich eines $\text{Albumin}_{\text{Serum}} / \text{Albumin}_{\text{Liquor}} \text{ Quotienten} \geq 100$. Bei einem Quotienten < 100 wurde die o.g. Formel nicht angewendet. Der Normalwert für die tägliche IgG Synthese ist hier in Abweichung von Tourtelotte et al. [115] mit $\leq 5 \text{ mg/ die}$ angegeben.

- Gruppe 1: IgG Synthese $\leq 5 \text{ mg/ die}$
Gruppe 2: IgG Synthese $> 5 \text{ mg/ die}$

d) oligoklonale Banden von IgG (okB)

- Gruppe 1: okB- negativ = keine oder weniger als zwei oligoklonale Banden von IgG vorhanden
Gruppe 2: okB- positiv = mindestens zwei oligoklonale Banden von IgG im hoch-alkalischen Bereich ($\text{pH} > 8$) vorhanden

2.2.3.2 Untersuchung der Vitamin B12-Resorption

Unter Verwendung des Urin - Exkretionstests (Schilling - Test) ohne Zugabe eines Intrinsic-Faktor-Konzentrats, wurde bei den einzelnen Patienten die Vitamin B12-Aufnahme bestimmt.

- Normalbefund: $> 10\%$ der oral zugeführten Vitamin B12 Menge
Grenzwertiger Befund: $5\text{-}10\%$ der oral zugeführten Vitamin B12 Menge
Pathologischer Befund: $< 5\%$ der oral zugeführten Vitamin B12 Menge

2.2.4 Technische Untersuchungen

2.2.4.1 Elektrophysiologische Verfahren

Die elektrophysiologischen Untersuchungen wurden in der Neurophysiologischen Abteilung (Leiter: Dr. K. Dworschak) der Neurologischen Klinik der Städtischen Kliniken Darmstadt durchgeführt.

.1 Messung der visuell evozierten Potentiale (VEP)

Die Untersuchungen der VEP's wurden mit einem D-II Verstärker (Tönnies, Freiburg) und dem D-112 System (Digitime, Hertfordshire) durchgeführt und nach den folgenden Kriterien ausgewertet:

Gruppe 1: Normalbefund

Gruppe 2: Befunde reiner Latenzverzögerungen (ein- oder beidseitig) mit einer absoluten Latenzzeit der P 100 Welle von mehr als 110ms, oder einer Seitendifferenz von mehr als 5ms [51].

Gruppe 3: Befunde reiner oder zusätzlicher Amplitudenverminderung um mindestens 50% (ein- oder beidseitig).

.2 Messung der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP)

Für die Studie wurde von den somatosensibel evozierten Potentialen nur das Tibialis-SEP berücksichtigt. Die Untersuchungen wurde mit dem DA II (2 Kanal, Fa. Tönnies, Freiburg) vorgenommen. Ausgewertet wurde die auf einen Meter Körperlänge bezogene P 40-Latenz mit einem Normbereich bis 25,7 ms/m, die Seitendifferenz der Latenz (normal bis 1,6 ms/m) und die Amplitude P 40/ N50, die mit $> 1 \mu\text{V}$ als normal betrachtet wurde [18].

Gruppe 1: Normalbefund

Gruppe 2: Befunde von Latenzverzögerungen und/oder Amplitudenverminderungen um mindestens 50% (ein- oder beidseitig).

2.2.4.2 Bildgebende Verfahren

2.2.4.1 Craniale Computertomographie (CCT)

Die CCT's wurden im Institut für Radiologie I.- Institut für Strahlendiagnostik und Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. Deininger) der Städtischen Kliniken Darmstadt mit dem Somatom 2-Computertomographen von Siemens angefertigt

- Gruppe 1: Normalbefund

- Gruppe 2: hypodense Areale, die durch andere in Betracht kommende Erkrankungen nicht hinreichend erklärbar sind.

.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Auswertung erfolgte bei Patienten ab dem 40. Lebensjahr nach den von Fazekas und Mitarbeitern [21; 76] empfohlenen Kriterien zur Erhöhung der Spezifität bei der Interpretation von Arealen gesteigerter Signalanhebung im MRT bei Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer Erkrankung an multipler Sklerose. Als pathologisch wurden dabei solche Befunde gewertet, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Durchmesser des Herdes mit gesteigerter Signalintensität $\geq 6\text{mm}$
- Infratentorielle Lage eines Herdes
- unmittelbare periventrikuläre Lage an der Pars centralis der Seitenventrikel

Bei den Patienten, die das 40. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, wurden sämtliche Areale gesteigerter Signalanhebung (unabhängig von Größe und Lage) als pathologisch angesehen, sofern mindestens zwei Herde vorlagen.

Gruppe 1: Normalbefund

Gruppe 2: pathologischer Befund

2.2.5 Medikamentöse Therapie

Als Einflußgröße wurde hier die Behandlung mit Kortikosteroiden gewählt. Die Kortikosteroidbehandlung wurde überwiegend mit Dexamethason (Fortecortin ®) nach folgendem Schema durchgeführt:

- | | | |
|---------|---------------|--------------------------------|
| 1. | Tag 16 mg | Fortecortin ® i.m. (initial) |
| 1.-7. | Tag 4 x 4 mg | Fortecortin ® i.m. (bzw. oral) |
| 8.-14. | Tag 3 x 4 mg | Fortecortin ® i.m. (bzw. oral) |
| 15.-21. | Tag 3 x 3 mg | Fortecortin ® i.m. (bzw. oral) |
| 22.-28. | Tag 3 x 1,5mg | Fortecortin ® oral |
| 29.-35. | Tag 2 x 1,5mg | Fortecortin ® oral |
| 36.-42. | Tag 1 x 1,5mg | Fortecortin ® oral |

Das Schema wurde nicht in allen Fällen streng angewendet. Schemavariationen orientierten sich an klinischen Gesichtspunkten. Es wurden auch die Patienten, die mit anderen Kortikosteroidpräparaten behandelt wurden, in die Behandlungsgruppe mit einbezogen, wenn die Gesamtdosis äquivalent zur Dexamethasonbehandlung war. So wurden Patienten, die ambulant mit Decortin H ® anbehandelt waren, stationär mit demselben Präparat weiterbehandelt.

Gruppe 1: nicht mit Kortikosteroiden behandelt

Gruppe 2: mit Kortikosteroiden behandelt

2.2.6 Übersicht über die Einflußgrößen

Übersicht der Einflußgrößen unter der Angabe der jeweiligen Kategorie.

1. Demographische Parameter:

- a) Geschlecht
- b) Lebensalter bei Erkrankungsbeginn
- c) Sozialstatus (definiert als manuelle und nichtmanuelle Tätigkeit)
- d) Nationalität (unterschieden in deutsch und mediterran)

2. Affektion der Funktionssysteme:

- a) Augenstörungen (Optikusneuritiden)
- b) Kleinhirnstörungen
- c) Hirnstammstörungen
- d) Pyramidenbahnstörungen
- e) Sensibilitätsstörungen
- f) Störungen des vegetativen Nervensystems (Harnblasen- und Mastdarmstörungen)
- g) Polysymptomatik/ Monosymptomatik
- h) Anzahl betroffener Funktionssysteme

3. Liquorbefunde

- a) Zellzahl
- b) Gesamteiweiß
- c) Tägliche intrathekale Immunglobulin G Produktion
- d) Nachweis oligoklonaler Banden von IgG

4. Visuell evozierte Potentiale (VEP)

- a) Amplitudenminderung mit/ ohne Latenzzeitverlängerung
- b) Reine Latenzzeitverlängerung

5. Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)

Amplitudenminderung und/oder Latenzzeitverlängerung

6. Craniale Computertomographie (CCT)

Hypodense Areale

7. Magnetresonanztomographie (MRT)

Mindestens zwei Areale gesteigerter Signalanhebung im T₂ gewichteten Bild

8. Medikamentöse Therapie

Kortikosteroide

2.3 Ermittlung des Behinderungsgrades bei Krankheitsbeginn

Zur Bestimmung des Grades der Behinderung bei Krankheitsbeginn wurde die "Disability Status Scale" (DSS) nach Kurtzke angewandt. Diese elfteilige Skala wurde von Kurtzke zuerst 1961 veröffentlicht [43] und später [44] um Halbstufen zur "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) erweitert. Sie ist der am häufigsten angewandte Bewertungsmaßstab für die Behinderung an multipler Sklerose erkrankter Patienten. Für die Studie wurden, unter Beibehaltung der vom Autor selbst für valider befundenen ursprünglichen Fassung [42], folgende Gruppen gebildet:

Gruppe 1: 0 - 3

Gruppe 2: 4 - 6

Gruppe 3: 7 - 9

Gruppe 4: 10

2.4 Methodik der Verlaufsbeobachtung

Im Anschluß an die Patientenauswahl nach den unter 2.1. genannten Kriterien und die Auswertung der Krankenblätter erfolgte die Verlaufsbeobachtung bezüglich der eventuellen Entwicklung eines zweiten Schubes einer multiplen Sklerose im Sinne einer historischen Kohortenstudie. Hierbei wurden zwei Gruppen gebildet:

Gruppe A: Bei Patienten dieser Gruppe war ein zweiter Schub einer multiplen Sklerose aufgetreten und in dem seit 1979 bestehenden epidemiologischen Register der Klinik von Lauer und Firnhaber [48] dokumentiert. Unter Zuhilfenahme dieses Registers, das durch Nacherhebungen im Rahmen der Studie genaue Aufzeichnungen zum Krankheitsverlauf enthält, konnte der Verlauf rekonstruiert werden.

Gruppe B: Diese Patienten galten für das epidemiologische Register weiterhin als „fragliche“ Fälle von MS, da bisher erst ein Schub dokumentiert war. Der Verlauf wurde von den weiter betreuenden niedergelassenen Fachärzten für Neurologie und/oder anderen als Hausarzt tätigen Kollegen in Erfahrung gebracht.

Im Falle von nicht weiterführenden Angaben im zurückgesandten Fragebogen, z.B. wenn der behandelnde Arzt den Patienten länger nicht gesehen hatte oder dieser nicht mehr in seiner Behandlung stand, wurde der Patient direkt angeschrieben. Im Falle einer positiven Antwort auf die Frage möglicher neu aufgetretener neurologischer Zeichen und Symptome wurde grundsätzlich ein Hausbesuch bei den Patienten durch einen in der hiesigen Klinik tätigen Facharzt für Neurologie vereinbart oder eine ambulante Untersuchung in der Klinik durchgeführt, um die auf einen zweiten Schub hinweisenden Zeichen und Symptome zu validieren.

2.5 Methodik der statistischen Datenanalyse

Das erhobene Datenmaterial wurde mit Hilfe eines Personal-Computers ausgewertet. Dazu wurden die Daten in einer Datenbank mit dem Datenbanksystem dBASE IV verwaltet. Die Datenselektion, d.h. die Auswahl von Fällen unter Formulierung von Bedingungen und die Aufteilung der Fälle in Gruppen nach den Werten verschiedener Variablen wurde ebenfalls mit dBASE IV durchgeführt.

Für die statistische Datenanalyse und die graphische Darstellung ihrer Ergebnisse wurde das Computerprogramm SPSS (Superior Performing Software Systems) 6.01 für MS-Windows eingesetzt [12]. Die untersuchten Größen wurden als einzelne Variable aufgelistet und ihre Werte durch ganze Zahlen kodiert.

Die Abhängigkeit der Zielgröße von den Einflußgrößen wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression ermittelt. Diese beiden statistischen Verfahren zur Überlebensanalyse werden unter 2.5.1 und 2.5.3 beschrieben, ebenso der zur Signifikanzprüfung der geschätzten Wahrscheinlichkeiten eingesetzte Log-Rank -Test unter Punkt 2.5.2.

2.5.1 Kaplan-Meier-Methode

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein zweiter Schub im zeitlichen Verlauf auftritt, erfordert die Verwendung statistischer Methoden zur "Überlebensanalyse" (auch Survival- oder Lebensdaueranalyse genannt). Die Bezeichnung Überlebensanalyse ist historisch bedingt. Sie wurden zuerst zur Analyse der Lebensdauer bei Bevölkerungen eingesetzt, die durch altersspezifische Sterberaten gekennzeichnet wurden. Man erhält diese Sterberaten bezüglich einer Zeitperiode (z. B. einem Jahr) als Quotienten aus der Anzahl der Verstorbenen und der Zahl der bis zum Beginn der Beobachtungsperiode Überlebenden. Zur Festlegung der Zeitperioden wird der beobachtete Zeitraum in Intervalle zerlegt, in denen die Sterbehäufigkeit registriert wird. Aus den Sterberaten ergeben sich alle anderen Kenngrößen wie die Sterbewahrscheinlichkeit oder die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die klassische ("actuarielle") Sterbetafelmethode unterteilt den Beobachtungszeitraum in gleich große Zeitabschnitte, während bei der Kaplan-Meier-Methode mit jedem Ausfallzeitpunkt ein neues Zeitintervall beginnt.

Die statistischen Verfahren zur Überlebensanalyse werden auch eingesetzt, um die Verteilung der Verweildauer der Patienten in einer klinischen Langzeitstudie zu untersuchen. Die Verweildauer ist ein Zeitintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden definierten Ereignissen, dem Anfangs- und dem Ausfallereignis (z. B.: Erkrankung und Tod, Einsatz und Ausfall einer Prothese). Sie wird durch eine Zufallsvariable, die Überlebenszeit T , beschrieben. Aus den Überlebenszeiten einer Patientengruppe berechnet sich die Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Zeitspanne t zu überleben (Überlebenswahrscheinlichkeit). Mit den Überlebenszeiten, die über einen bestimmten Beobachtungszeitraum ermittelt wurden, läßt sich die Überlebensfunktion $P(T>t)$ schätzen. Sie gibt dann für jeden Zeitpunkt t die Wahrscheinlichkeit an, daß die Überlebenszeit T diesen Zeitpunkt überschreitet.

Ihr Verlauf kann als Überlebenskurve in einem rechtwinkligen kartesischen Koordinatensystem graphisch dargestellt werden. Die horizontale Achse repräsentiert die Zeit, die seit dem Auftreten des Anfangsereignisses (hier des ersten Schubs) vergangen ist und die vertikale Achse stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit dar (hier die Wahrscheinlichkeit, keinen zweiten Schub zu erleiden). Der Eintritt der Patienten in die vorliegende Verlaufsstudie wird durch das individuelle Datum der Erstmanifestation der Krankheit bestimmt. Bezüglich des Ausfalls aus der Studie können drei Patientengruppen unterschieden werden:

- a) Patienten, bei denen das definierte Ausfallereignis (hier der zweite Schub) im Studienzeitraum auftritt.
- b) Patienten, die aus der Studie ausfallen, jedoch aus Gründen, die nicht Gegenstand der Studie sind (z.B. infolge Unfalltod, Wohnortwechsel mit unbekannter neuer Adresse usw.)
- c) Patienten, bei denen bis zum Studienende das definierte Ausfallereignis nachweislich nicht eingetreten ist.

Die Verweildauer der Patienten aus b) und c) wird als „zensierte“ Überlebenszeit bezeichnet. Zensierung führt zu Informationsverlust. Gegenüber älteren Verfahren zur Schätzung von Überlebenszeiten nutzt die Kaplan-Meier-Methode (K-M) die partielle Information aus den zensierten Überlebenszeiten, daß die echte Überlebenszeit des betreffenden Patienten seine Verweildauer in der Studie überschreitet.

Die Genauigkeit der Schätzungen wird durch die Länge und Lage der Zeitintervalle bestimmt; d.h. die Ungenauigkeit kann mit der Länge der Intervalle wachsen. Um die Willkür bei der Wahl der Intervalle auszuschließen, werden beim Kaplan-Meier-Schätzer die einzelnen Ausfallereigniszeitpunkte als Intervallgrenzen gewählt und wird damit die Genauigkeit der berechneten Schätzungen erhöht.

Für die Verwendung des Verfahrens in der MS-Verlaufsanalyse werden folgende Zuordnungen getroffen:

- Anfangsereignis erster Schub
- Ausfallereignis zweiter Schub
- zensiertes Ereignis Ende der Beobachtung von Patienten, bei denen innerhalb des Beobachtungszeitraums der zweite Schub nicht aufgetreten ist
- Anfangszeitpunkt $t_0 = 0$ Zeitpunkt des ersten Schubs, Beobachtungsbeginn
- Überlebenszeit T Zeitspanne zwischen dem Auftreten des ersten und zweiten Schubs
- zensierte Überlebenszeit Beobachtungszeitraum von Patienten, bei denen der zweite Schub bis zum Ende der Beobachtung nicht aufgetreten ist. Die zensierte Überlebenszeit ist also kleiner als T.
- Überlebenswahrscheinlichkeit $P(T>t)$ Wahrscheinlichkeit, daß bis zum Ablauf einer bestimmten Zeit t nach dem Auftreten des ersten Schubs, kein zweiter Schub aufgetreten ist.

Die statistische Datenanalyse wird auf dem Computer mit den Programmsystemen SPSS durchgeführt. Das Verfahren für die K-M Schätzung der Überlebensfunktion ordnet die Patienten nach der Länge ihrer Überlebenszeiten und unterteilt die Beobachtungszeit so in Intervalle, daß die Intervallgrenzen mit dem Ablauf von direkt aufeinanderfolgenden echten oder zensierten Überlebenszeiten übereinstimmen. Das erste Intervall beginnt mit dem Zeitpunkt $t_0 = 0$ des ersten Schubs, alle folgenden Intervalle mit einem Zeitpunkt, zu dem ein zweiter Schub oder ein zensiertes Ereignis auftritt. Die K-M Methode setzt voraus, daß kein Intervall echte Ausfallereignisse und zensierte Ereignisse zugleich enthält. Tritt ein Ausfallereignis gleichzeitig mit einem zensierten Ereignis auf, so wird das Ausfallereignis als kurzzeitig dem zensierten Ereignis vorangegangen behandelt.

Zu jedem dieser Zeitintervalle werden folgende Werte bestimmt:

- n_i Anzahl der unter Ausfallrisiko stehenden Patienten, die am Anfang des Intervalls I_i noch nicht ausgefallen sind
- d_i Anzahl der Patienten, bei denen im Intervall I_i der zweite Schub aufgetreten ist ($d_0=0$)
- c_i Anzahl der Patienten, bei denen die Beobachtung beendet wird, ohne daß der zweite Schub aufgetreten ist (sie werden „zensiert“, daher c_i).

- q_i d_i/n_i , die Wahrscheinlichkeit, daß für einen zufällig ausgewählten Patienten der zweite Schub im Zeitintervall I_i eintritt, unter der Bedingung, daß er den vorherigen Zeitpunkt t_{i-1} ohne zweiten Schub überlebt hat. q_i wird als Hazardrate bezeichnet.
- p_i $1 - q_i$, die Wahrscheinlichkeit, daß für einen zufällig ausgewählten Patienten der zweite Schub im Intervall I_i nicht eintritt, unter der Bedingung, daß er den vorherigen Zeitpunkt t_{i-1} ohne zweiten Schub überlebt hat. Mit der üblichen Schreibweise für bedingte Wahrscheinlichkeiten ist $p_i = P(T > t_i | T > t_{i-1})$.
- $S(t_i)$ geschätzte Überlebensfunktion zum Zeitpunkt t_i . $S(t_i) = P(T > t_i)$. Sie ist das Produkt der einzelnen bedingten Wahrscheinlichkeiten $p_i = P(T > t_i | T > t_{i-1})$. An der Stelle t_0 ist die Überlebensfunktion gleich 1, so daß gilt:

$$S(t_i) = P(T > t_i) = P(T > t_i | T > t_{i-1}) \cdot \dots \cdot P(T > t_2 | T > t_1) \cdot P(T > t_1)$$

$$S(t_i) = p_i \cdot \dots \cdot p_2 \cdot p_1$$

Beim Auftreten von zensierten Ereignissen ändert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht.

Die Überlebensfunktion kann als graphische Darstellung ausgegeben und optisch bewertet werden. Eine Überlebensfunktion alleine kann bereits von klinischem Interesse sein. Bedeutungsvoll für medizinische Fragestellungen ist aber besonders der Vergleich der Überlebenskurven verschiedener Untergruppen von Patienten, die sich z.B. durch ihr Alter, Geschlecht oder ihre Therapie unterscheiden. In dieser Studie werden dafür der Log-Rank-Test und die Cox-Regression verwendet.

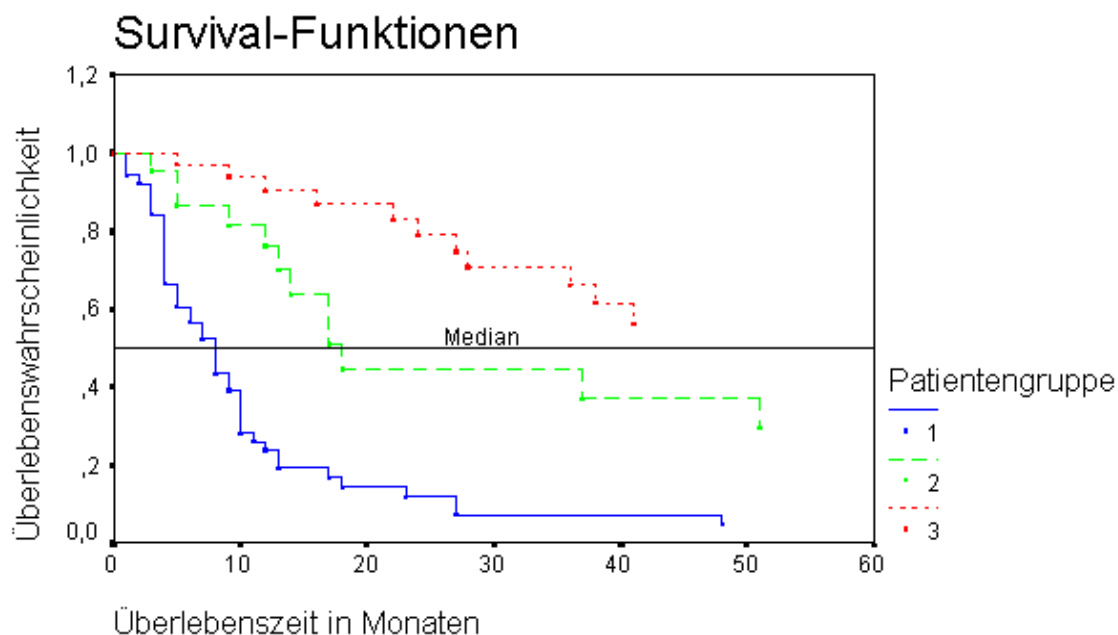


Abb. 1: Hypothetisches Beispiel: Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier für drei Untergruppen

Theoretisch müßte eine Überlebensfunktion stetig abnehmend verlaufen. Der Graph der Überlebensfunktion besteht jedoch aus horizontalen Abschnitten mit vertikalen Stufen zu den Ausfallzeitpunkten. Die Treppenform ist eine Folge der begrenzten Anzahl von beobachteten Überlebenszeiten. Mit steigender Anzahl von registrierten Überlebenszeiten würden die Stufen in der Schätzfunktion zunehmend kleiner werden und der Graph letztlich einer stetigen Kurve gleichen. Wenn die längste Beobachtungszeit durch einen zweiten Schub abgeschlossen wird, erreicht die Kurve die Überlebenswahrscheinlichkeit Null, dagegen endet sie mit einem undefinierten Wahrscheinlichkeitswert, wenn die längste Überlebenszeit zensiert ist.

Der Median der Überlebenszeit wird bei dem Zeitpunkt t abgelesen, bei welcher die K-M geschätzte Überlebenskurve den Wert 0,5 für die Überlebenswahrscheinlichkeit liefert oder bei der die Überlebenskurve von größer als 0,5 nach kleiner als 0,5 wechselt. Verläuft die Kurve beim Wert 0,5 horizontal, so wird die Mitte des betreffenden Zeitintervalls gewählt. Endet die Überlebensfunktion oberhalb der Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,5 undefiniert, weil die längste Beobachtungszeit zensiert ist, so liefert die Schätzung keinen Wert für den Median der Überlebenszeit. In diesem Fall kann lediglich ausgesagt werden, daß der Median die maximale Beobachtungsdauer überschreitet.

Aufschluß über die Aussagekraft der zu einer bestimmten Zeit t geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit kann der zugehörige Standardfehler geben. Als akzeptabler Wertebereich wird hier der Schätzwert plus/minus das Doppelte des Standardfehlers angesehen [62].

Der Schätzwert eines Parameters, der aus den Stichproben einer Grundgesamtheit ermittelt wird, ist die Schätzung eines Mittelwertes in der Nähe des Parameters. Es läßt sich ein Intervall um den Schätzwert angeben, das den Parameter vermutlich mit einschließt. Dieses Intervall, der Vertrauensbereich oder Konfidenzbereich (engl. confidence interval), ist mit der Vertrauenswahrscheinlichkeit P verknüpft. Sie wird in der Studie zu 0,95 gewählt und besagt, daß der Parameter in 95% aller Fälle im Vertrauensbereich liegt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 1-P$ ist dann 5%. Das bedeutet, in 5% aller Fälle wird die betreffende Behauptung falsch sein. In der vorliegenden Studie wird folgende Sprachregelung zur Irrtumswahrscheinlichkeit verwendet:

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung	Symbolisierung
$\alpha > 0,1$	nicht signifikant	ns
$0,05 < \alpha \leq 0,1$	grenzwertig signifikant	gs
$\alpha \leq 0,05$	signifikant	*
$\alpha \leq 0,01$	hoch signifikant	**
$\alpha \leq 0,001$	höchst signifikant	***

Neben der graphischen Darstellung liefert SPSS für eine Überlebenskurve numerische Ausgaben. Für die Kurve der Patientengruppe 1 aus Bild 1 werden z.B. folgende Werte im Originalausdruck ausgegeben:

Survival Analysis für Patientengruppe 1 Überlebenszeit in Monaten

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
1	tot			1	50
1	tot			2	49
1	tot	,9412	,0329	3	48
2	tot	,9216	,0376	4	47
3	tot			5	46
3	tot			6	45
3	tot			7	44
3	tot	,8431	,0509	8	43
4	lebt			8	42
5	lebt			8	41
•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•
47	tot	,0720	,0395	44	3
48	tot	,0480	,0328	45	2
48	lebt			45	1
48	lebt			45	0

Number of Cases: 51 Censored: 6 (11,76%) Events: 45

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean: (Limited to 48)	11,33	1,78	(7,84 14,83)
Median:	8	1,10	(5,84 10,16)

Bedeutung der Ausgaben:

Time	Ausfallzeitpunkt
Status	1 - tot (zweiter Schub) 2 - lebt (zensierter Fall, kein zweiter Schub bei Beobachtungsende)
Cumulative Survival	Schätzung der (kumulierten) Überlebenswahrscheinlichkeit, berechnet sich als Produkt aller Wahrscheinlichkeiten p_i bis zum Ende des betrachteten Intervalls I_i
Standard Error	Standardfehler der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit
Cumulative Events	Summe der Ausfallereignisse (zweiter Schub), die bis zum Ende des betrachteten Intervalls aufgetreten sind
Number Remaining	Anzahl der Überlebenden im betrachteten Zeitintervall
Mean Survival Time	arithmetisches Mittel der Überlebenszeiten
Median Survival Time	Median des Überlebenszeiten-Zeitpunkts, an dem die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit 0,5 ist, d.h. die Hälfte der Patienten ausgefallen ist
Mean Standard Error	Standardfehler vom arithmetischen Mittel der Überlebenszeiten
Median Standard Error	Standardfehler vom Median der Überlebenszeiten
95 % Confidence Interval	Konfidenzbereich für das arithmetische Mittel oder den Median der Überlebenszeiten. Der entsprechende Wert liegt mit der Vertrauenswahrscheinlichkeit $P = 0,95$ zwischen den angegebenen Vertrauensgrenzen

Bei der Bewertung von Überlebenskurven birgt insbesondere deren rechter Teil die Gefahr der Fehlinterpretation. Tritt z.B. der letzte Ausfall nach der letzten zensierten Überlebenszeit auf, so springt die Kurve nach Null. Daraus läßt sich jedoch nicht unbedingt schließen, daß kein risikobehafteter Patient diesen Zeitpunkt überleben wird. Ebenfalls äußerst kritisch zu bewerten ist eine plötzliche starke Divergenz bzw. Konvergenz zwischen den rechten Enden mehrerer Überlebenskurven, die miteinander verglichen werden. Die Unsicherheit am Ende der Kurven wird durch eine unzureichende Anzahl von Risikofällen, die bis zu diesem Zeitpunkt verblieben sind, verursacht. Nach Altman [1] sollte deshalb die Kurve abgebrochen werden, wenn nur noch wenige (ca. 5) unter Ausfallrisiko stehende Patienten in der Studie sind. Entsprechend werden Fälle in diesem Bereich in dieser Studie kurz vor dem Ausfall zensiert, um ihren Einfluß auf den vorangehenden Kurvenverlauf beizubehalten.

2.5.2 Log-Rank-Test

Die Berechnung der Überlebensfunktion wird überwiegend getrennt nach Untergruppen (z.B. Frauen und Männer oder verschiedene Therapiegruppen) durchgeführt und ausgegeben. Läßt der optische Vergleich der Überlebenskurven vermuten, daß die zu überprüfenden Subgruppen unterschiedliches Überlebensverhalten aufweisen, so kann mit dem Log-Rank-Test, auch Mantel-Haenszel-Test genannt [116], geprüft werden, ob der Unterschied signifikant ist. Der Log-Rank-Test läßt sich jedoch nur anwenden, wenn sich die betreffenden Überlebensfunktionen nicht überschneiden.

Der Log-Rank-Test ist eine nichtparametrische Methode zum Testen der Nullhypothese, daß die getesteten Gruppen bezüglich eines Parameters übereinstimmen. Die Bestätigung der Nullhypothese bedeutet, daß keine wirkliche Differenz zwischen den Überlebensfunktionen der einzelnen Gruppen besteht, d.h., daß diese derselben Grundgesamtheit entstammen. Die aufgetretenen Unterschiede sind also zufällig zustande gekommen. Die Nullhypothese wird hier aufgestellt, um verworfen zu werden und dadurch die Alternativhypothese zu bestätigen, daß sich die Überlebenskurven der Subgruppen tatsächlich unterscheiden. Die Nullhypothese wird mit der Vertrauenswahrscheinlichkeit $P = 1 - \alpha$ beibehalten und mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 1 - P$ verworfen. Kann über die Richtung des zu erwartenden Unterschiedes eine begründete Annahme getroffen werden, d.h. ist bekannt, daß z.B. Kurve₂ stets oberhalb der Kurve₁ verläuft, so ist zu testen, ob der Verlauf beider Kurven gleich ist oder Kurve₂ unterhalb Kurve₁ verläuft. Man spricht in diesem Fall von einem einseitigen Test, und es gilt $\alpha_{\text{links}} = \alpha$ oder $\alpha_{\text{rechts}} = \alpha$. Kann Kurve₂ unterhalb oder oberhalb Kurve₁ liegen, muß ein zweiseitiger Test durchgeführt werden. Für den symmetrischen zweiseitigen Test gilt $(\alpha/2)_{\text{links}} + (\alpha/2)_{\text{rechts}} = \alpha$. Durch einen einseitigen Test wird ein Unterschied häufiger aufgedeckt als durch einen zweiseitigen [102].

Der Log-Rank-Test vergleicht zu jedem Zeitpunkt, zu dem ein Ausfall auftritt, die beobachteten Daten mit denen, die man erwarten würde, wenn die Überlebenskurven der Gruppen identisch sind. Der Test bestimmt für jede Gruppe i die Anzahl der beobachteten Ereignisse O_i sowie die Anzahl der erwarteten Ereignisse E_i und berechnet für den Vergleich von k Gruppen die Teststatistik MH. Die folgende Näherungsformel [1] stellt den Sachverhalt dar:

$$MH = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Zensierte Überlebenszeiten haben keinen Einfluß auf die Teststatistik MH. Wenn die Nullhypothese wahr ist, sollte MH annähernd wie eine χ^2_{k-1} Zufallsvariable (Chi-Quadrat mit k-1 Freiheitsgraden) verteilt sein. Ist mh der Testwert von MH für eine bestimmte Datenmenge, so ist der Signifikanzwert des Log-Rank-Tests näherungsweise durch die Wahrscheinlichkeit $P(\chi^2_{k-1} \geq mh)$ gegeben und kann aus einer χ^2 -Tabelle abgelesen werden. Der Test wird folgendermaßen durchgeführt:

1. Wahl des Signifikanzniveaus α
2. Einseitiger Test

Ablezen des kritischen Werts mh^* aus der Tabelle der χ^2_{k-1} -Verteilung, für die gilt

$$P(\chi^2 \geq mh^*) = \alpha$$

3. Berechnung der Prüfgröße mh mit dem Computerprogramm SPSS
4. Die Nullhypothese wird verworfen, d.h. es besteht ein echter Unterschied zwischen den Überlebenskurven der Gruppen, falls gilt:

$$mh \geq mh^* \text{ beim einseitigen Test}$$

Die folgenden Werte werden von SPSS beim Log-Rank-Test der Kurven in Abbildung 1 ausgegeben:

	Statistic	df	Significance
Log-Rank	49,72	2	,0000

Sie bedeuten:

Log-Rank Statistic	Prüfgröße (Testwert) mh
df	Freiheitsgrad = Anzahl der Gruppen - 1
Significance	Signifikanzniveau, Wahrscheinlichkeit, daß die Teststatistik den zugehörigen Prüfwert oder einen bezüglich der Nullhypothese noch ungünstigeren Wert annimmt.

2.5.3 Regressionsanalyse nach Cox

Wie oben dargestellt, wird für den Vergleich der Überlebenskurven von Untergruppen der Log-Rank-Test bevorzugt eingesetzt. Er ist jedoch lediglich ein Hypothesentest, mit dem geprüft werden kann, ob der optisch erkennbare Unterschied zwischen den Überlebenskurven von zwei oder mehr Subgruppen signifikant ist. Der Log-Rank-Test liefert keine unmittelbare Information darüber, in welchem Ausmaß sich die Überlebenskurven der Untergruppen unterscheiden. Dies leistet jedoch die Cox-Regression, eine moderne multivariate Analyse-methode, mit der sich der Einfluß von Risikofaktoren auf die Überlebensfunktion quantitativ ermitteln läßt. Es wird also jede Variable zunächst auf Signifikanz geprüft und anschließend aus der Analyse eliminiert bzw. der quantitative Einfluß auf die Zielgröße (abhängige Variable) ermittelt. Dabei dürfen zensierte Fälle einbezogen werden. Letztlich soll ermittelt werden, welche von den einbezogenen Prädiktoren einen von den anderen untersuchten Variablen unabhängigen Einfluß besitzen.

Der Regressionsansatz für die Berechnung der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t hat folgende Form:

$$S(t) = S_0(t) e^{PI}$$

$S_0(t)$ kennzeichnet die basale Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t . Der Prognose-Index PI im Exponenten berechnet sich aus den Regressionskoeffizienten und den Werten der Einflußgrößen X_1 bis X_n (auch unabhängige Variablen oder Kovariaten genannt) zu

$$PI = B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n$$

Die Cox-Regressionsanalyse, die mit dem Computerprogramm SPSS durchgeführt wird, liefert die geschätzten Koeffizienten B_1 bis B_n . Sie sind ein Maß für den Einfluß der zugehörigen Variablen auf die Zielvariable. Sind alle Koeffizienten null, so ist $PI = 0$ und damit der Exponent $e^0 = 1$. Das bedeutet, daß in diesem Fall die Kovariaten die basale Überlebenswahrscheinlichkeit nicht verändern. Der Kurvenverlauf über alle Patienten entspricht in diesem Fall der Kaplan-Meier-Schätzung. Durch negative Koeffizienten wird die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht und durch positive Koeffizienten verringert. Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Cox-Regression ist die zeitunabhängige Proportionalität der Hazardraten von verschiedenen Patientengruppen [116]. Diese wurde in der vorliegenden Arbeit durchweg unterstellt.

Aufgrund der Vielzahl der in die Analyse eingehenden Einflußgrößen (unabhängigen Variablen) wurde die schrittweise vorgehende Methode „Rückwärts Wald“ gewählt. Bei dieser Rückwärtsselektion werden zunächst alle unabhängigen Variablen in die Wahrscheinlichkeitsgleichung aufgenommen und nach Signifikanzprüfung mit der Wald- Statistik bei $p > 0,1$ sukzessive aus der Analyse eliminiert. Die entsprechend Chiquadrat-verteilte Wald-Statistik ist der quadrierte Quotient aus dem jeweiligen Koeffizienten und seinem Standardfehler und überprüft, ob sich die Koeffizienten signifikant von null unterscheiden.

Die bei der Analyse mit der Cox-Regression beobachteten Signifikanzunterschiede der einzelnen Einflußgrößen gegenüber der Auswertung mit der Kaplan-Meier-Methode sind durch die unterschiedliche Vorgehensweise der einzelnen Verfahren bedingt. Während bei der Kaplan-Meier-Methode jede Variable für sich auf einen signifikanten Unterschied hin getestet wird, findet im multivariaten Regressionsmodell eine Analyse der Einflußgrößen in "Blöcken" statt. Ist also bei einem Fall auch für nur ein Merkmal ein Wert nicht vorhanden ("missing case"), so bleibt der Fall bei der Cox' schen Regressionsanalyse komplett unberücksichtigt, d. h., daß z. B. für das Merkmal "Augenstörungen" wegen fehlender Daten bei anderen Variablen für die Analyse mit dem Cox' schen Regressionsmodell nur Daten von 104 Patienten ausgewertet werden konnten, nach der Kaplan-Meier-Methode standen dagegen alle 136 Fälle mit diesem Merkmal zur Verfügung.

Die folgenden, links aufgeführten Begriffe werden von SPSS ausgedruckt. Die jeweilige Bedeutung ist in der gleichen Zeile rechts beschrieben.

Time	Ausfallzeitpunkt
Baseline	Die Komponente des Cox-Regressionsmodells, die eine Funktion der Zeit ist.
Cum Hazard	Der Anteil von Fällen, für die das Ausfallereignis eingetreten ist, betrachtet als eine Funktion der Zeit.
Exp(B)	Exponentialfunktion an der Stelle B. Exp (B) bedeutet e potenziert mit dem Wert des Regressionskoeffizienten ($e=2.718$). Dies ist der Faktor, um den sich die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis ändert, wenn die unabhängige Variable um eine Einheit ansteigt. Wenn der Wert größer als 1 ist, wächst die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis, wenn er kleiner als 1 ist, sinkt sie. Ein Wert von 1 läßt die Ereigniswahrscheinlichkeit unverändert.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung der Untersuchungsgruppe

Es wurden für die Studie das epidemiologische Register und anschließend die Krankenakten von 403 stationär aufgenommenen Patienten der Neurologischen Klinik Darmstadt mit der Diagnose multiple Sklerose und Optikusneuritis durchgesehen, 156 Patienten nach den in Kapitel 2.1. beschriebenen Gesichtspunkten ausgewählt und der Untersuchungsgruppe zugeordnet. 7 Fälle zeigten im Verlauf eine chronische Progredienz, die retrospektiv seit Krankheitsbeginn bestanden hatte, und fielen damit aus der Untersuchungsgruppe heraus. Daraufhin wurden von 149 Patienten die demographischen Einflußgrößen bei Krankheitsbeginn ermittelt. Von 136 Patienten war eine Verlaufsbeschreibung aufgrund der ärztlichen Informationen und/ oder von Meldungen der Betroffenen möglich. Diese Gruppe umfaßte alle Fälle, d.h. Patienten sowohl mit positivem als auch mit negativem Befund oligoklonaler Banden von Liquor-IgG.

3.1.1 Altersstruktur der Patienten bei Krankheitsbeginn

Die Verteilung des Lebensalters der Patienten bei der Erstmanifestation einer möglichen multiplen Sklerose ist in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Der arithmetische Mittelwert mit Standardabweichung beträgt für dieses 149 Patienten umfassende Kollektiv $30,9 \pm 10$, der Median 29 Lebensjahre. Der jüngste Patient war 16 Jahre und der Älteste 64 Jahre alt.

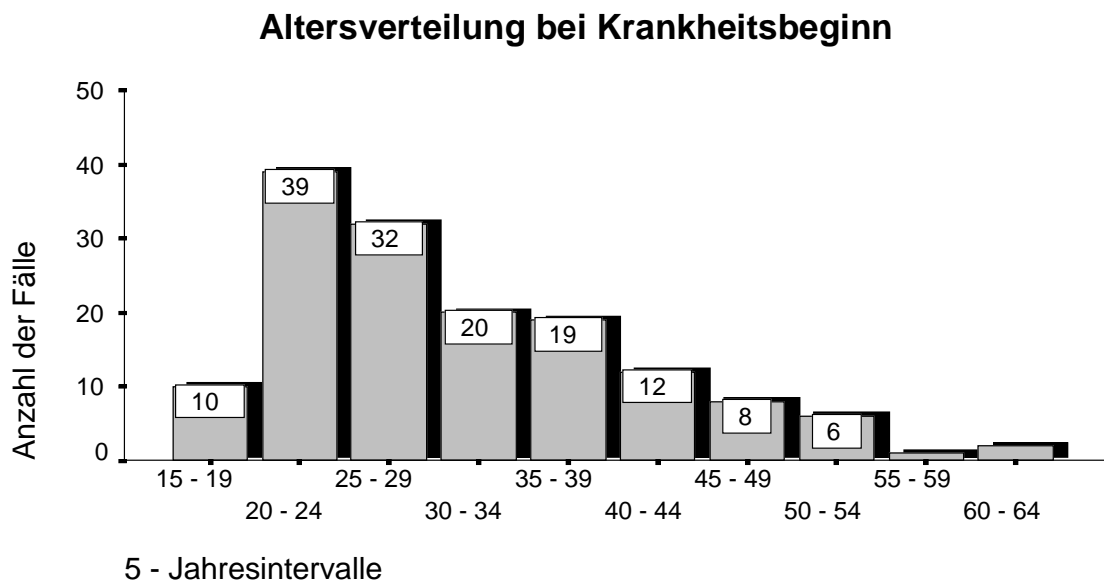


Abb. 2: Geschlechtsunabhängige Verteilung des Lebensalters bei Krankheitsbeginn in 5-Jahresintervallen. Darstellung umfaßt alle für diesen Parameter auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle; n=149).

3.1.2 Geschlechtsverteilung der Untersuchungsgruppe bei Krankheitsbeginn

Das Verhältnis von Frauen (91 Fälle) zu Männern (58 Fälle) ist in der hiesigen Studie bei der Erstmanifestation 1,57:1. Die geschlechtsabhängige Altersstruktur ist in Abbildung 3 dargestellt. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung.

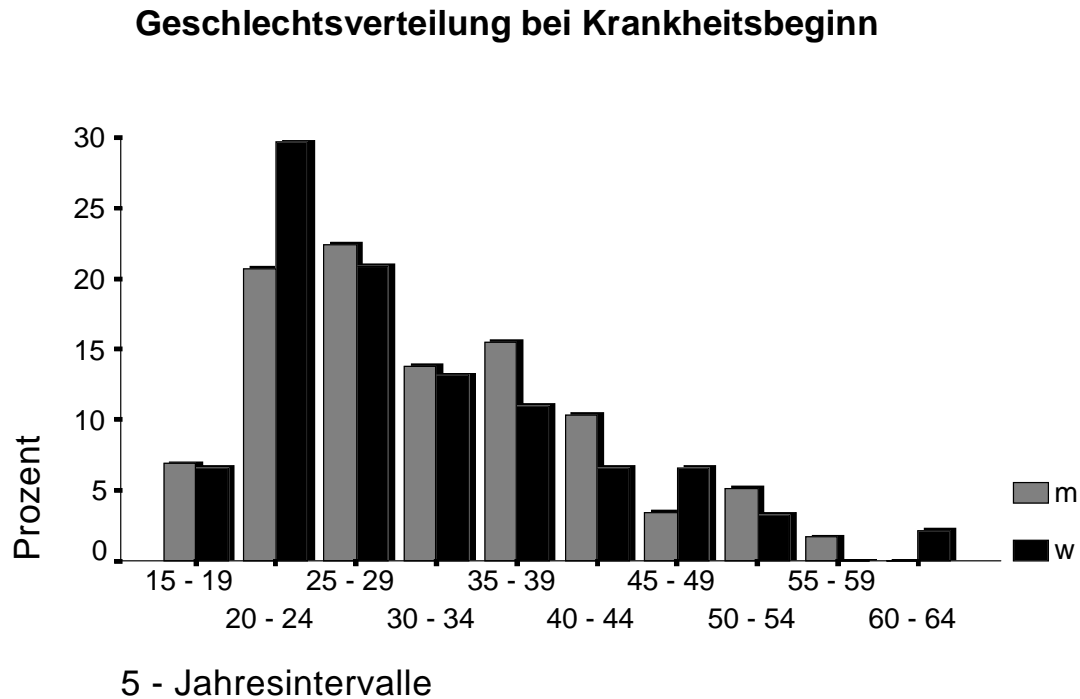


Abb. 3: Prozentuale Geschlechtsverteilung bei Krankheitsbeginn in 5-Jahresintervallen. m = männlich; w= weiblich. Darstellung umfaßt alle für diesen Parameter auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle; n=149).

3.1.3 Häufigkeit der einzelnen Verlaufsformen von multipler Sklerose in der Untersuchungsgruppe

Es wurden nur Patienten mit einer schubförmigen Verlaufsform einer möglichen multiplen Sklerose in die Studie aufgenommen. 130 von diesen Patienten (96%) behielten eine schubförmige Verlaufsform, und bei 6 Erkrankten (4%) entwickelte sich ein sekundär chronisch-progredienter Krankheitsverlauf bis zum Ende der Verlaufsuntersuchungsperiode.

3.1.4 Behinderungsgrad der Untersuchungsgruppe bei Krankheitsbeginn

Alle Patienten befanden sich in der Gruppe 1 (Behinderungsgrad 0 - 3 der DSS).

3.2 Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung

Von den 149 Patienten mit schubförmigem Verlauf war bei 136 Fällen eine Verlaufsbeobachtung möglich. Bei 13 Fällen (8,7%) konnte kein Verlauf beschrieben werden. Dies ist auf den derzeitigen unbekanntem Wohnort der betreffenden Patienten zurückzuführen, bei denen auch unter Inanspruchnahme der jeweiligen Einwohnermeldeämter die neue Adresse nicht zu erhalten war.

Innerhalb des Gesamtbeobachtungszeitraumes der Studie, beginnend am 01.01.1982 und endend am 31.08.1995 wurden Verlaufsintervalle von minimal 2 Monaten bis maximal 12 Jahre und 7 Monaten beschrieben.

3.3 Entwicklung eines zweiten Schubes einer multiplen Sklerose

Die Wahrscheinlichkeit für die Gesamtpopulation, in einem bestimmten Zeitintervall den zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden, wird in Abbildung 4 gezeigt. Für die Berechnung wurde die Kaplan - Meier Methode verwendet. Das Ausfallereignis trat bei 71 Patienten (26 Männer, 45 Frauen) im o.g. Beobachtungszeitraum auf. 65 Fälle wurden als zensiert betrachtet (24 Männer, 41 Frauen). Der Median beträgt 67 (S.E. 17) Monate. Das letzte Ausfallereignis trat nach 95 Monaten ein. Die Wahrscheinlichkeit keinen zweiten Schub zu erleiden betrug zu diesem Zeitpunkt 40%.

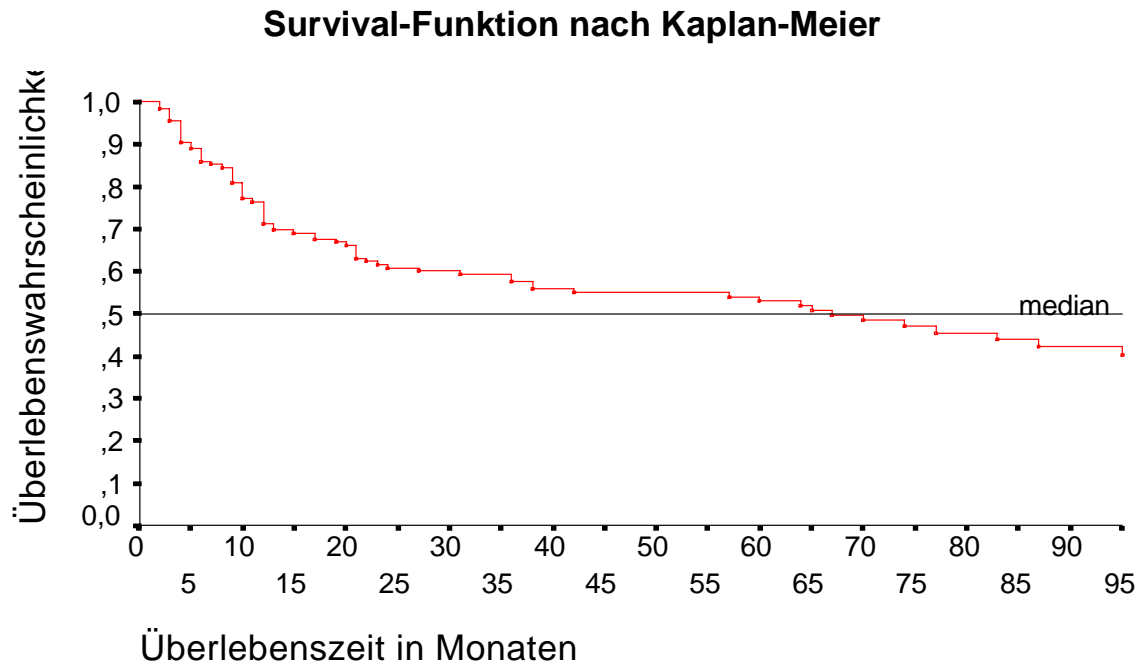


Abb. 4: Nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit für einen Patienten der Studie, in einem bestimmten Zeitraum keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

3.4 Abhängigkeit der Zielgröße von den einzelnen Einflußgrößen

Die Abhängigkeit der Zielgröße von den einzelnen Einflußgrößen wurde mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Die Einflußgrößen, die mittels Log-Rank-Test eine statistisch signifikante oder grenzwertige Beeinflussung zeigten, wurden multivariat als unabhängige Variable mittels Cox-Regression untersucht, um ihren eigenständigen Einfluß zu bestimmen. Zusätzlich zur Gesamtauswertung wurde die 120 Fälle zählende Patientengruppe mit Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor gesondert betrachtet, die im Folgenden als „okB-positiv“ bezeichnet wird.

3.4.1 Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von demographischen Parametern

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Tab. 2: Fallzahl und Prüfung demographischer Parameter als Einflußgröße auf statistische Signifikanz

Einflußgröße	Merkmal	Fallzahl Total	Ausfallereignisse	zensierte Fälle	Median			Log-Rank Test Signifikanz		
					Monate	S.E.	95% C.I.	Wert	df	kanz
Geschlecht	männlich	50	26	24	60	29	(4 ; 116)	0,58	1	0,445
	weiblich	86	45	41	74	13	(48 ; 100)			
	männlich	47	26	21	38	31	(0 ; 99)	1,49	1	0,222
	weiblich	73	39	34	74	13	(49 ; 99)			
Lebensalter bei Krankheitsbeginn	≤ 30 Jahre	78	46	32	38	20	(0 ; 77)	3,85	1	0,049
	> 30 Jahre	58	25	33	>87	k.A.	k.A.			
	≤ 30 Jahre	69	42	27	36	19	(0 ; 73)	2,63	1	0,105
	> 30 Jahre	51	23	28	>87	k.A.	k.A.			
Nationalität	deutsch	129	66	63	74	18	(39 ; 109)	1,18	1	0,278
	mediterran	7	5	2	23	3	(18 ; 28)			
	deutsch	113	60	53	67	18	(32 ; 102)	0,90	1	0,344
	mediterran	6	4	2	21	8	(5 ; 37)			
Sozialstatus (Tätigkeit)	manuell	54	35	19	21	14	(0 ; 49)	3,45	1	0,063
	nichtmanuell	51	27	24	65	33	(0 ; 130)			
	manuell	47	31	16	21	16	(0 ; 52)	2,25	1	0,134
	nichtmanuell	44	25	19	42	27	(0 ; 95)			

Legende:

S.E.: Standardfehler

95% C.I.: 95% Confidenze Interval

df Freiheitsgrad

k.A. keine Angabe möglich (Median wird entweder nicht erreicht oder nur geringfügig überschritten)



Gesamtheit der Fälle

nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Ein statistisch signifikanter Unterschied ($\alpha < 0.05$) besteht nur für die Einflußgröße „**Lebensalter bei Krankheitsbeginn**“. Der Median liegt in der Gruppe der bis 30 jährigen Patienten bei 38 Monaten, bei den älter als 30 Jährigen wird er nicht erreicht. Der letzte Ausfall liegt hier bei 87 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 51%. Die äquivalente Überlebenswahrscheinlichkeit wird in der Gruppe der bis 30 jährigen Patienten bei 36 Monaten erreicht.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 3,85 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h \geq m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 4,9%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße „Lebensalter bei Krankheitsbeginn“ (unterschieden in Lebensalter ≤ 30 Jahre und > 30 Jahre) inklusive des Medians für alle Patienten wird in Abbildung 5 gezeigt.

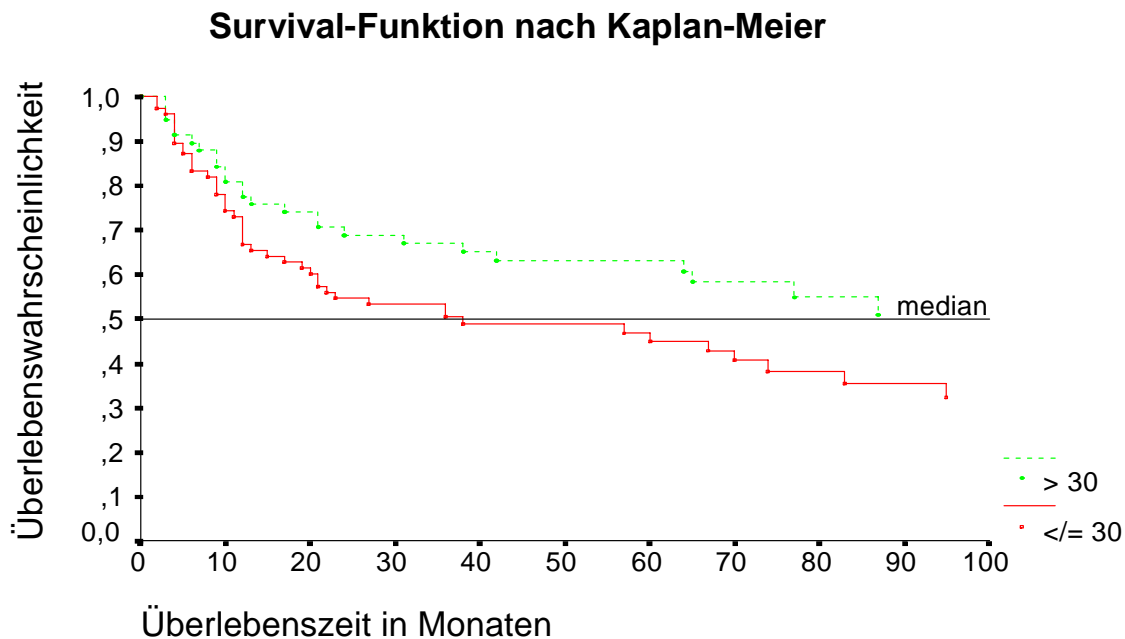


Abb. 5: Erkrankungsalter als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Es wurden zwei Gruppen gebildet: ≤ 30 = Erkrankungsalter bis einschließlich 30. Lebensjahr; > 30 = Erkrankungsalter über 30 Lebensjahre. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ein statistisch grenzwertig signifikanter Unterschied ($0,05 < \alpha \leq 0,1$) ist für die Einflußgröße „**Sozialstatus bei Krankheitsbeginn**“ gegeben. Der Median für die Gruppe der manuell tätigen Patienten liegt bei 21 Monaten, für die nichtmanuell Beschäftigten bei 65 Monaten.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 3,45 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 6,3%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße „Sozialstatus bei Krankheitsbeginn“ (durch das Merkmal berufliche Tätigkeit unterschieden in manuelle und nichtmanuelle Beschäftigung) inklusive des Medians wird in Abbildung 6 gezeigt.

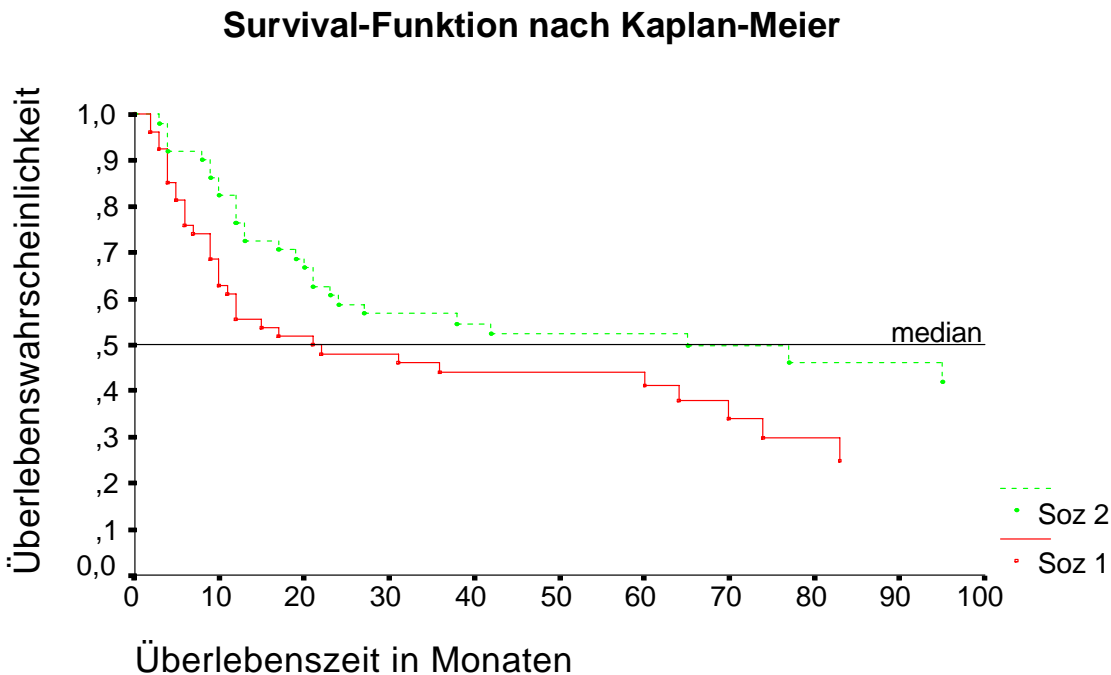


Abb. 6: Sozialstatus als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Soz 1 = manuelle Tätigkeit; Soz 2= nichtmanuelles Beschäftigungsverhältnis. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Die Einflußgrößen „Geschlecht“ und „Nationalität“ ergaben keinen signifikanten Einfluß ($\alpha > 0,1$) auf die Entwicklung eines zweiten Schubes einer MS. In der Log-Rank-Statistik wurden für beide Prüfgrößen Testwerte $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$).bestimmt. Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten (α) bei Ablehnung liegen bei 44,5% („Geschlecht“) bzw. 27,8% („Nationalität“).

Die graphische Darstellung der Einflußgrößen „Geschlecht“ (männlich/weiblich) und „Nationalität“ (deutsch/mediterran) inklusive des Medians werden, alle Patienten betreffend, in den Abbildungen 7 und 8 gezeigt.

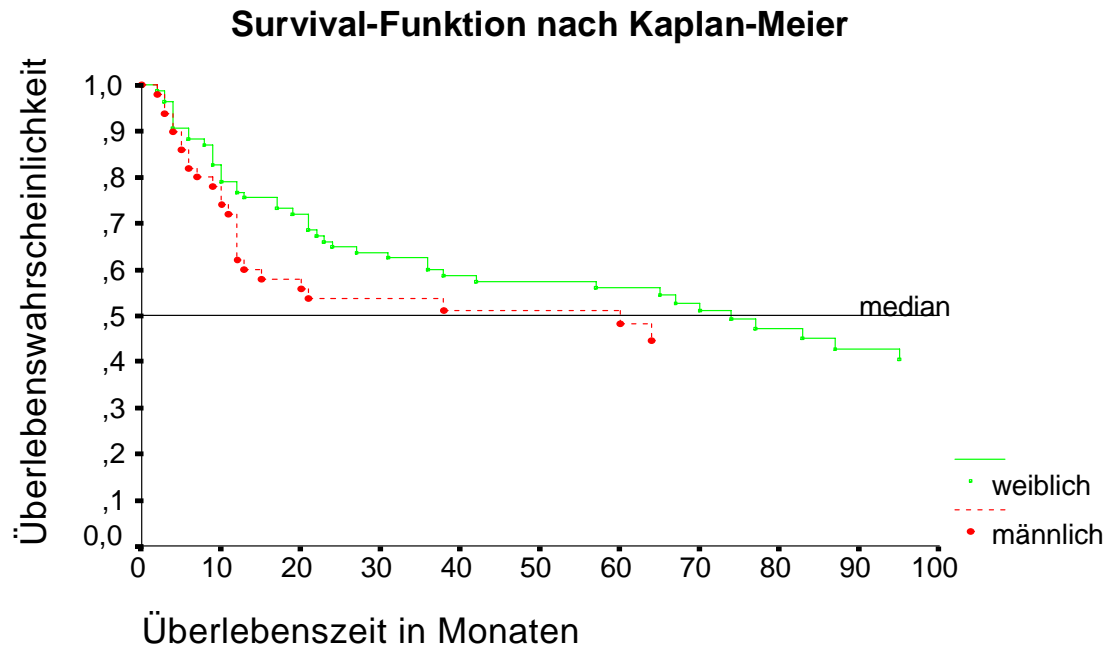


Abb. 7: Geschlecht als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

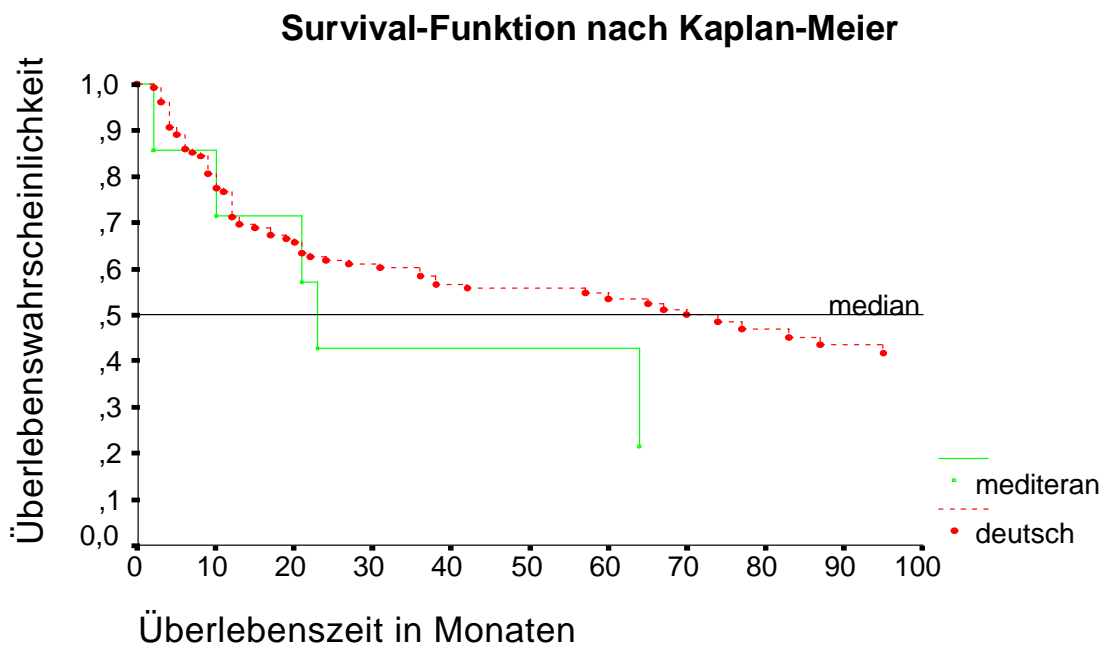


Abb. 8: Nationalität als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer MS zu erleiden; Deutsch = Geburtsort Deutschland; mediterran = Geburtsort Mittelmeeranrainerstaat. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB-positiver Patienten:

Die in dieser Untergruppe beobachteten Unterschiede für die jeweilige Einflußgröße befanden sich sämtlich im statistisch nicht signifikanten Bereich ($\alpha > 0,1$). Für die in der Log-Rank-Statistik ermittelten Testwerte für die Prüfgrößen m_h galt: $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die jeweiligen Nullhypothesen dürfen somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Ablehnung der Nullhypothesen lagen allesamt über 10% (Tabelle 2).

3.4.2 Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von Funktionssystemstörungen bei Krankheitsbeginn

Die Auswertungen wurden nach den in Kapitel 2.5.1 des Abschnittes Methodik beschriebenen Kriterien auf 7 Jahre begrenzt, da bei längerer Beobachtungszeit wegen der zu geringen Fallzahl die errechneten Wahrscheinlichkeiten eine zu große Streubreite aufweisen.

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Tab. 3: Häufigkeit des Auftretens und statistische Auswertung der Funktionssystemstörungen als Einflußgrößen

Einflußgröße	Merkmal	Fallzahl Total	Ausfall- ereig- nisse	zen- sierte Fälle	Median			Log-Rank Test Signifi- kanz		
					Monate	S.E.	95% C.I.	Wert	df	
Aug	nur Aug	27	9	18	>74	k.A.	k.A.	4,25	1	0,039
	übrige Fss	108	59	49	64	21	(23 ; 105)			
	nur Aug	21	7	14	>74	k.A.	k.A.	3,69	1	0,055
	übrige Fss	99	56	43	38	20	(0 ; 78)			
Cer	Cer	32	19	13	21	29	(41; 86)	2,01	1	0,156
	übrige Fss	103	51	52	74	12	(51; 97)			
	Cer	31	19	12	21	9	(3; 39)	1,88	1	0,171
	übrige Fss	89	46	43	70	7	(65; 93)			
Hst	Hst	31	17	14	70	27	(16; 124)	0,10	1	0,748
	übrige Fss	104	53	51	74	20	(34; 114)			
	Hst	27	16	11	65	35	(0; 133)	0,17	1	0,682
	übrige Fss	93	49	44	64	20	(25; 103)			
Mot	Mot	40	24	16	24	15	(0; 53)	3,06	1	0,080
	übrige Fss	95	44	51	83	k.A.	k.A.			
	Mot	40	24	16	24	15	(0; 53)	2,34	1	0,126
	übrige Fss	80	39	41	74	k.A.	k.A.			
Sen	Sen	22	12	10	67	29	11 ; 123	0,05	1	0,825
	übrige Fss	113	58	55	70	19	32 ; 108			
	Sen	20	11	9	67	29	10 ; 124	0,00	1	0,955
	übrige Fss	100	54	46	64	18	28 ; 100			
Veg	Veg	5	3	2	38	15	(8; 68)	0,06	1	0,805
	übrige Fss	130	67	63	70	11	(47; 93)			
	Veg	5	3	2	38	15	(8; 68)	0,02	1	0,883
	übrige Fss	115	62	53	65	16	(34; 96)			

Legende:

S.E.: Standardfehler

95% C.I.: 95% Confidenze Interval

df Freiheitsgrad

Aug: Augenstörungen

Cer: Kleinhirnstörungen

Hst: Hirnstammstörungen

Mot: Pyramidenbahnstörungen

Sen: Sensibilitätsstörungen

Veg: Störungen des vegetativen Nervensystems

Fss: Funktionssystemstörungen

k.A. keine Angabe möglich (Median wird entweder nicht erreicht oder nur geringfügig überschritten)



Gesamtheit der Fälle

nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Ein statistisch signifikanter Unterschied ($\alpha < 0,05$) fand sich nur für die Einflußgröße „**Augenstörungen als Monosymptomatik bei Krankheitsbeginn**“. Der Median liegt für die Patienten mit anderen Funktionssystemstörungen bei 64 Monaten. In der Gruppe der Patienten mit Augenstörungen wird er nicht erreicht, der letzte Ausfall liegt hier bei 74 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 57,6%. Die äquivalente Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit anderen Funktionssystemstörungen wird bei 22 Monaten erreicht.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 4,25 für die Prüfgröße mh ermittelt und damit gilt: $mh \geq mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 3,9%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße Augenstörungen bei Krankheitsbeginn (unterschieden in monosymptomatisches Auftreten und übrige Funktionssystemstörungen) inklusive des Medians wird in Abbildung 9 für die Gesamtzahl der Patienten gezeigt.

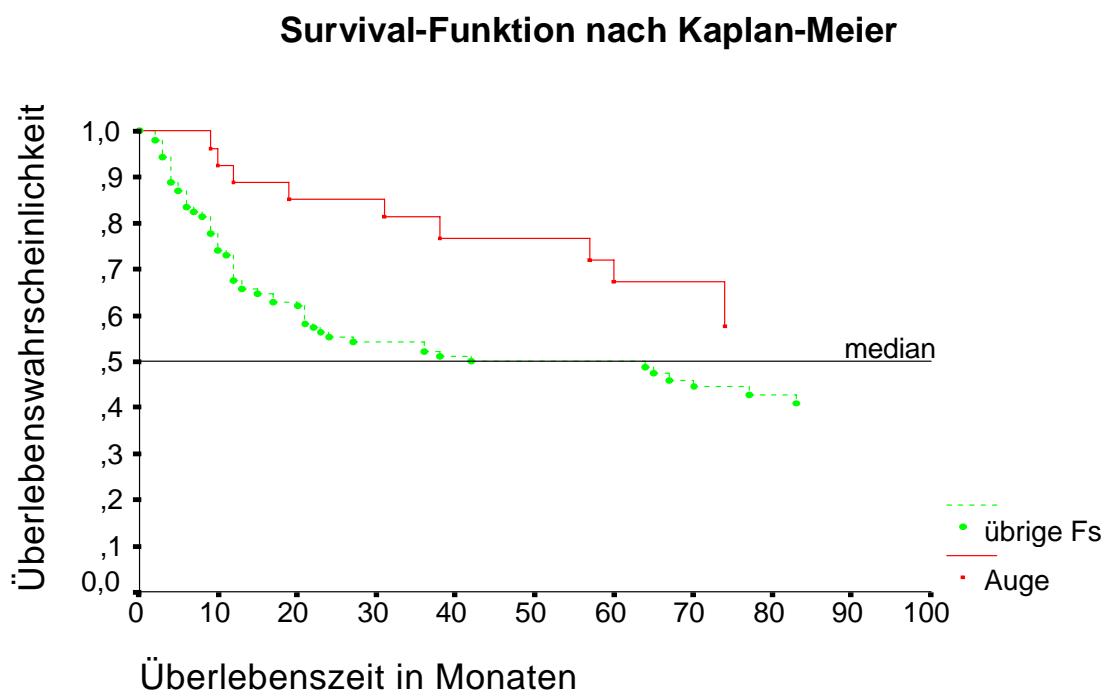


Abb. 9: Monosymptomatische Augenstörungen als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Auge = Augenstörungen als Monosymptomatik; übrige Fs = Störungen übriger Funktionssysteme. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ein statistisch grenzwertig signifikanter Unterschied ($0,05 < \alpha \leq 0,1$) ist für die Einflußgröße „**Störungen der Motorik bei Krankheitsbeginn**“ gegeben. Der Median für die Gruppe der Patienten mit motorischen Störungen liegt bei 24 Monaten, für die Patienten mit anderen Funktionssystemstörungen bei 83 Monaten.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 3,06 für die Prüfgröße mh ermittelt und damit gilt: $mh < mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 8%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße Störungen der Motorik bei Krankheitsbeginn (motorische Störungen gegenüber übrigen Funktionssystemstörungen) inklusive des Medians wird in Abbildung 10 gezeigt.

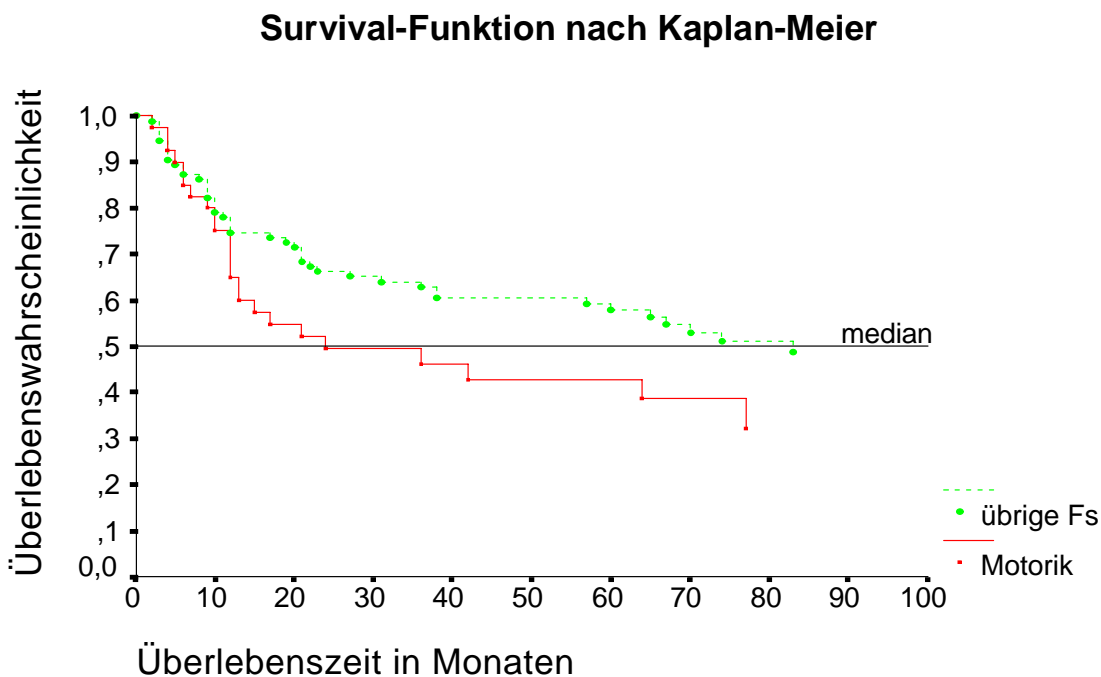


Abb. 10: Pyramidenbahnstörungen als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit für alle Patienten, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Motorik = Pyramidenbahnstörungen; übrige Fs = übrige Funktionssystemstörungen. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Die übrigen untersuchten Einflußgrößen „Kleinhirnstörung“, „Hirnstammstörung“, „Sensibilitätsstörung“ und „Vegetative Störungen“ bei Krankheitsbeginn zeigten keinen signifikanten Unterschied ($\alpha > 0,1$), wengleich für Kleinhirnstörungen der Unterschied relativ deutlich war mit $\alpha < 0,2$. In der Log-Rank-Statistik wurden für alle vier Prüfgrößen Testwerte $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$).bestimmt. Die jeweilige Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten (α) bei Ablehnung liegen bei 15,6% („Kleinhirnstörungen“), 74,8% („Hirnstammstörung“), 82,5% („Sensibilitätsstörung“) und 80,5% („Vegetative Störungen“).

Die graphische Darstellung der Einflußgrößen „Kleinhirnstörung“, „Hirnstammstörung“, „Sensibilitätsstörung“ und „vegetative Störungen“ (jeweils in „vorhanden“ und „nicht vorhanden“ unterschieden), inklusive des Medians werden in den Abbildungen 11-14 gezeigt (alle Patienten).

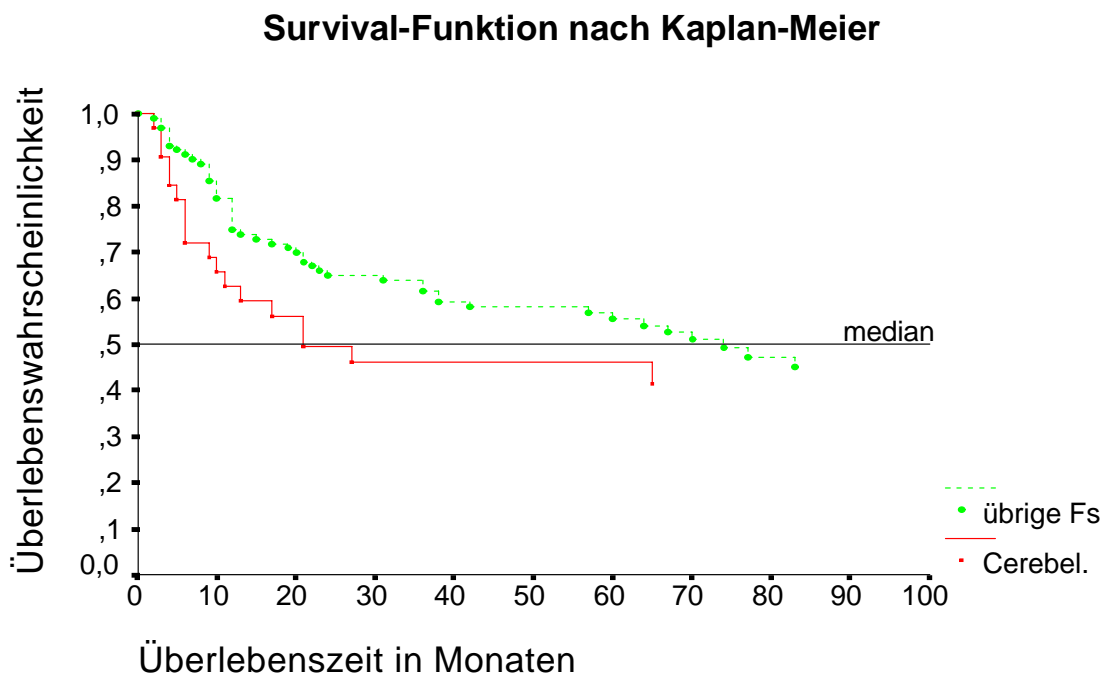


Abb.11: Kleinhirnstörungen als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Cerebel. = Kleinhirnstörungen; übrige Fs = übrige Funktionssystemstörungen. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

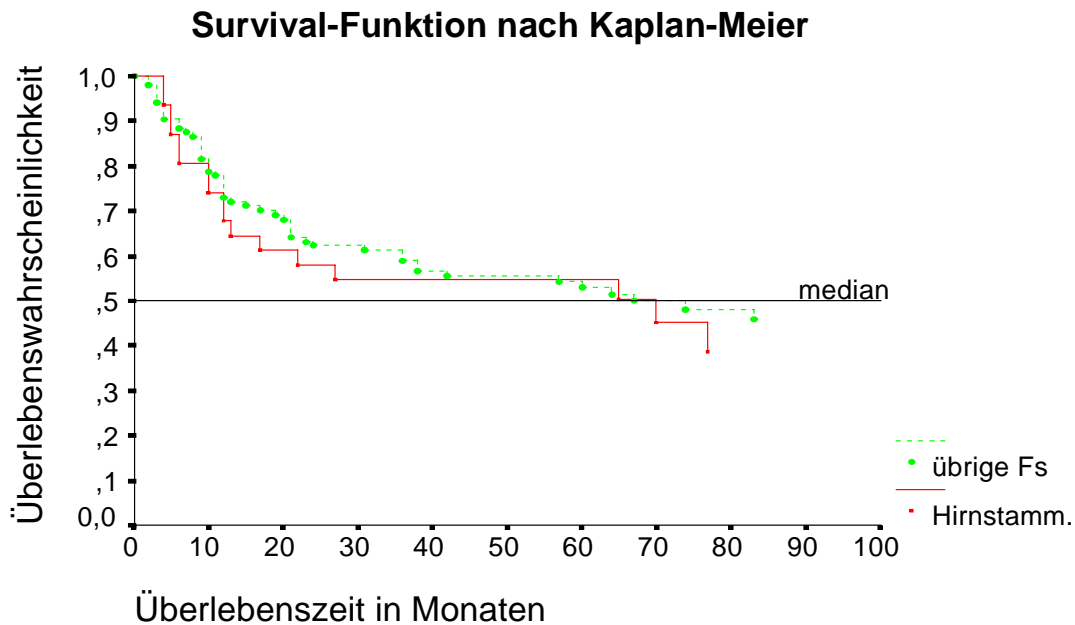


Abb.12: Hirnstammstörungen als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Hirnstamm.= Hirnstammstörungen; übrige Fs = übrige Funktionssystemstörungen. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

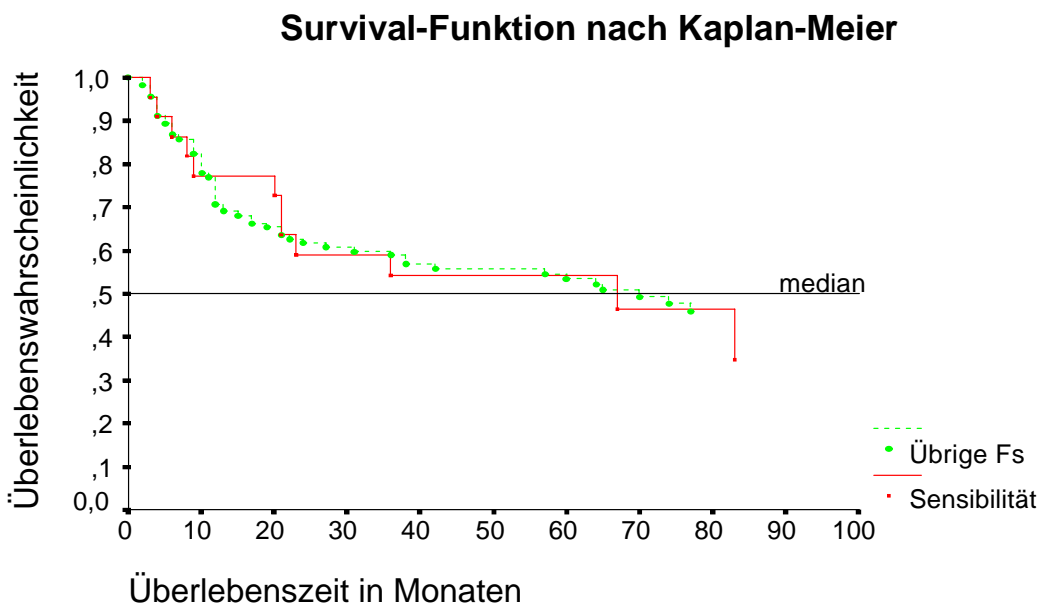


Abb.13: Sensibilitätsstörungen als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Sensibilität = Sensibilitätsstörungen; übrige Fs = übrige Funktionssystemstörungen. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

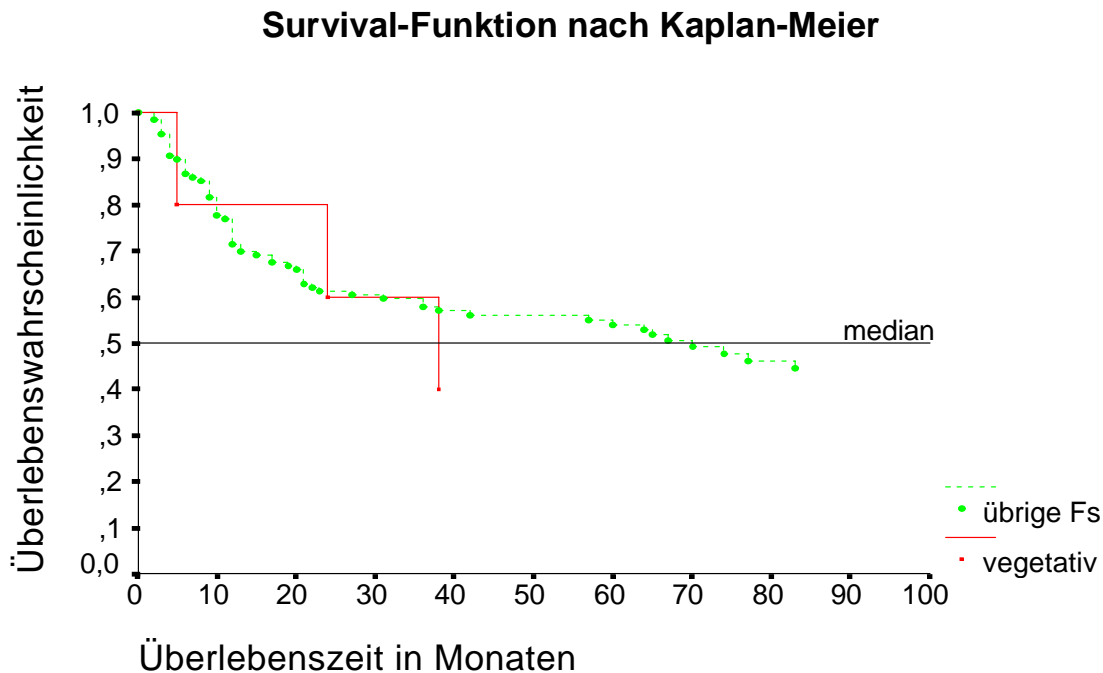


Abb.14: Vegetative Störungen als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Vegetativ =Vegetative Störungen; übrige Fs = übrige Funktions-systemsstörungen. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB- positiver Patienten:

Hier wurde ein statistisch grenzwertig signifikanter Einfluß ($0,05 < \alpha < 0,1$) nur für „**Augenstörungen als Monosymptomatik bei Krankheitsbeginn**“ ermittelt.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 3,69 für die Prüfgröße mh ermittelt und damit gilt: $mh < mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden, da die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) 0,055 beträgt.

3.4.3 Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Funktionssysteme bei Krankheitsbeginn



Die Auswertungen wurden nach den in Kapitel 2.5.1 des Abschnittes Methodik beschriebenen Kriterien auf 7 Jahre begrenzt, da hier ebenso wie im vorangegangenen Kapitel bei längerer Beobachtungszeit wegen der zu geringen Fallzahl die errechneten Wahrscheinlichkeiten eine zu große Streubreite aufweisen.

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Tab. 4: Anzahl betroffener Funktionssysteme bei Krankheitsbeginn als Einflußgröße auf statistische Signifikanz geprüft und in Fallzahlen angegeben

Einflußgröße	Merkmal	Fallzahl Total	Ausfallereignisse	zensierte Fälle	Median			Log-Rank Test			
					Monate	S.E.	95%C.I.	Vergleich Merkmal	Wert	df	Signifikanz
Mono Poly	Mono	67	30	37	74	k.A.	k.A.	Mono u. Poly	1,83	1	0,176
	Poly	68	38	30	36	23	(0 ; 80)				
	Mono	57	26	31	74	10	(55 ; 93)	Mono u. Poly	2,42	1	0,12
	Poly	63	37	26	27	21	(0 ; 69)				
Anzahl betroffener Fs	eins	67	30	37	74	k.A.	k.A.	eins u. zwei	0,31	1	0,578
	zwei	46	23	23	64	k.A.	k.A.	zwei u. ≥drei	2,25	1	0,134
	≥ drei	22	15	7	17	8	(1 ; 33)	eins u. ≥drei	4,97	1	0,026
	eins	57	26	31	74	10	(55 ; 93)	eins u. zwei	0,71	1	0,399
	zwei	41	22	19	38	30	(0 ; 97)	zwei u. ≥drei	1,5	1	0,221
	≥ drei	22	15	7	17	8	(1 ; 33)	eins u. ≥drei	4,61	1	0,032

Legende:

S.E.:	Standardfehler
95% C.I.:	95% Confidenze Interval
df	Freiheitsgrad
Mono:	Nur ein betroffenes Funktionssystem
Poly:	Mindestens zwei betroffene Funktionssysteme
Fs:	Funktionssysteme
k.A.	keine Angabe möglich (Median wird lediglich geringfügig überschritten)
	Gesamtheit der Fälle
	nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Ein statistisch signifikanter Unterschied ($\alpha < 0,05$) besteht für die Einflußgröße „**Anzahl betroffener Funktionssysteme bei Krankheitsbeginn**“ im Merkmalvergleich „eines mit drei und mehr Funktionssystemstörungen.“ Der Unterschied in den Merkmalvergleichen „eines mit zwei“, und „zwei mit drei und mehr Funktionssystemstörungen“ war statistisch nicht signifikant ($\alpha > 0,1$). Der Median beträgt für die Patienten mit einem betroffenen Funktionssystem 74 Monate, für die Patienten mit zwei betroffenen Funktionssystemen 64 und für die Patienten mit drei und mehr betroffenen Funktionssystemen 17 Monate.

Der optische Eindruck der für alle Patienten erstellten Grafik in Abbildung 15 läßt einen Trend für das frühere Eintreten des Ausfallereignisses mit zunehmender Zahl der betroffenen Funktionssysteme vermuten.

In der Log-Rank-Statistik wurden bei jeweils einem Freiheitsgrad ($df=1$) für die folgenden Gruppenvergleiche die zugehörigen Testwerte für die Prüfgröße mh bestimmt:

- "Eines mit zwei Funktionssystemstörungen": $mh=0,31$ und damit gilt: $mh < mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 57,8%.
- "Zwei mit drei und mehr Funktionssystemstörungen": $mh=2,25$ und damit gilt: $mh < mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 13,4%.
- "Eines mit drei und mehr Funktionssystemstörungen": $mh=4,97$ und damit gilt: $mh \geq mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 2,6%.

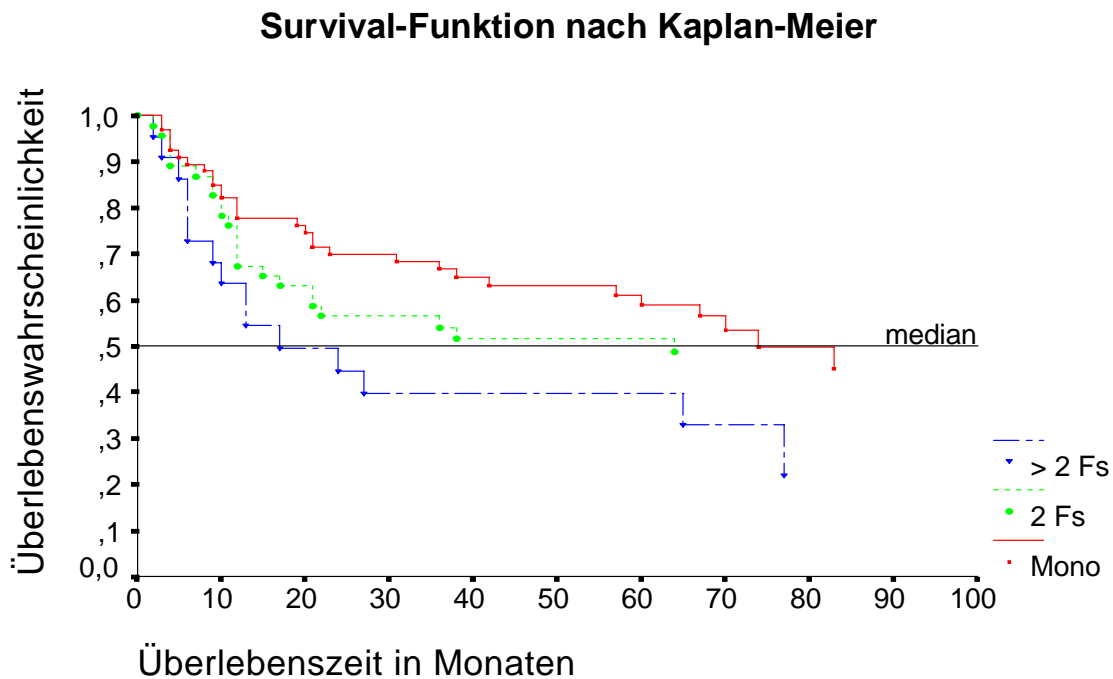


Abb.15: Anzahl betroffener Funktionssysteme als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Mono = Monosymptomatik; 2 Fs = 2 betroffene Funktionssysteme; >2Fs = mehr als 2 betroffene Funktionssysteme. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Die Einflußgröße „**Polysymptomatik bei Krankheitsbeginn**“ im Vergleich mit Monosymptomatik, d.h. es wurden hier 1 versus ≥ 2 betroffene Funktionssysteme verglichen, ergab keinen signifikanten Einfluß ($\alpha > 0,1$) auf die Entwicklung eines zweiten Schubes einer MS.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 1,83 für die Prüfgröße mh ermittelt und damit gilt: $mh < mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 17,6%.

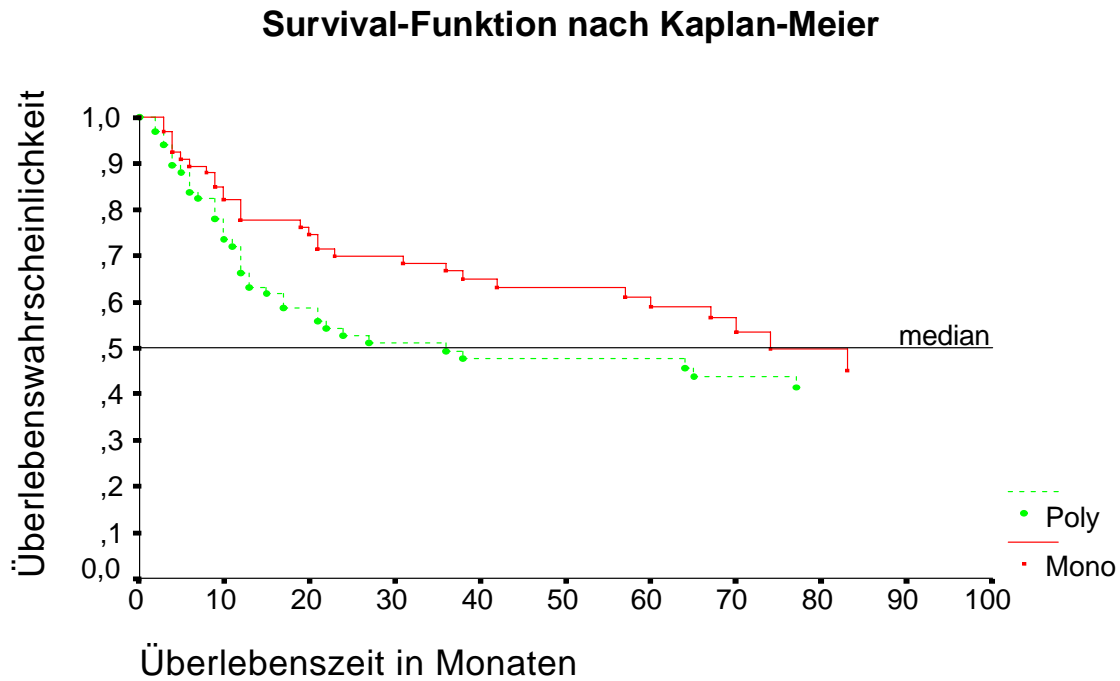


Abb.16: Polysymptomatik als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Mono = Monosymptomatik; Poly = Polysymptomatik. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB-positiver Patienten:

Die hier beobachteten Unterschiede waren von gleichem Signifikanzniveau wie in der Gesamtauswertung (Tabelle 4).

3.4.4 Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit vom Nachweis bestimmter Liquorparameter

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Tab. 5: Prüfung der jeweils beschriebenen Liquorparameter auf statistische Signifikanz als Einflußgröße und Angabe der Fallzahlen

Einflußgröße	Merkmal	Fallzahl Total	Ausfallereignisse	zensierte Fälle	Median			Log-Rank Test Signifikanz		
					Monate	S.E.	95% C.I.	Wert	df	kanz
Zellzahl	≤12/3	43	16	27	>83	k.A.	k.A.	4,73	1	0,03
	> 12/3	90	54	36	38	18	(3 ; 73)			
	≤12/3	32	12	20	>83	k.A.	k.A.	4,00	1	0,046
	> 12/3	87	53	34	38	18	(2 ; 74)			
Gesamteiweiß	≤ 50 mg/dl	98	46	52	77	k.A.	k.A.	5,60	1	0,018
	> 50 mg/dl	35	23	12	21	6	(8 ; 34)			
	≤ 50 mg/dl	86	42	44	74	10	(55 ; 93)	5,07	1	0,024
	> 50 mg/dl	33	22	11	21	6	(9 ; 33)			
intrathekale IgG Synthese pro Tag	≤5mg	54	22	32	>95	k.A.	k.A.	6,15	1	0,013
	> 5mg	57	34	23	24	9	(6 ; 42)			
	≤ 5mg	46	20	26	95	k.A.	k.A.	5,60	1	0,018
	> 5mg	56	34	22	22	9	(4 ; 40)			
jeweils mind. eins der Vorgenannten	vorhanden	103	61	42	38	19	(2 ; 74)	7,48	1	0,006
	abwesend	31	9	22	>83	k.A.	k.A.			
	vorhanden	97	59	38	36	18	(1 ; 71)	7,79	1	0,005
	abwesend	23	6	17	>83	k.A.	k.A.			

Legende:

S.E.: Standardfehler
 95% C.I.: 95% Confidence Interval
 df: Freiheitsgrad
 k.A.: keine Angabe möglich (Median wird entweder nicht erreicht oder nur geringfügig überschritten)



Gesamtheit der Fälle
 nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Die Auswertung des möglichen Einflusses oligoklonaler Banden von IgG auf den weiteren Verlauf der Erkrankung wurde aufgrund der extrem unterschiedlichen Fallzahl beider Gruppen (120 Patienten mit Nachweis von oligoklonalen Banden zu 16 Patienten mit negativem Befund) nicht vorgenommen, da hier keine statistisch signifikante Aussage erhältlich ist.

Ein statistisch signifikanter Unterschied ($\alpha < 0,05$) besteht für die Einflußgröße „**Zellzahl im Liquor bei Krankheitsbeginn**“. Der Median beträgt 38 Monate für die Patienten mit einer Zellzahl im Liquor $> 12/3$. Für Patienten mit einer Zellzahl im Liquor $\leq 12/3$ wird er nicht erreicht, der letzte Ausfall liegt hier bei 83 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 59,2%. Die äquivalente Überlebenswahrscheinlichkeit wird für die Patienten mit einer Liquorzellzahl $> 12/3$ bei 21 Monaten erreicht.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 4,73 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h \geq m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 3%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße Zellzahl im Liquor ($\leq 12/3$ gegenüber $> 12/3$) inklusive des Medians wird in Abbildung 17 gezeigt.

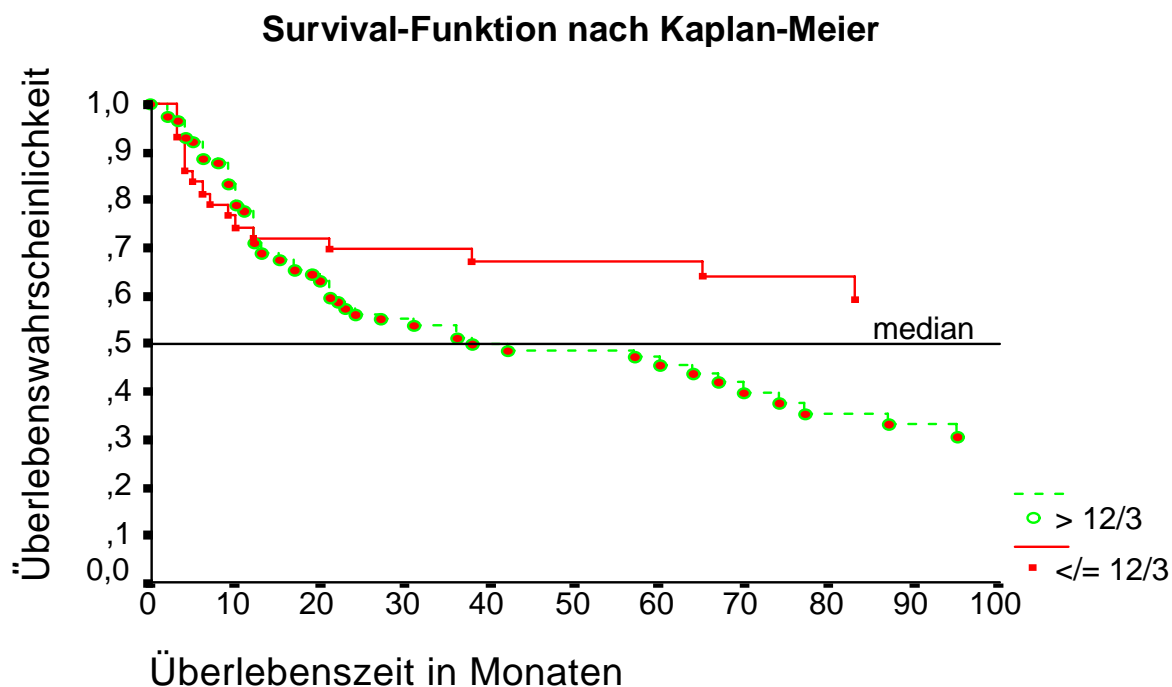


Abb.17: Zellzahl im Liquor als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. $\leq 12/3$ = Zellzahl bis einschließlich 12/3; $> 12/3$ = Zellzahl im Liquor $> 12/3$. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Die Einflußgröße „Gesamteiweiß im Liquor bei Krankheitsbeginn“ zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied ($\alpha < 0,05$). Der Median liegt für die Patienten mit einem Gesamteiweiß im Liquor > 50 mg/dl bei 21 Monaten und bei den Patienten mit ≤ 50 mg/dl bei 77 Monaten.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 5,6 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h \geq m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 1,8%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße Gesamteiweiß im Liquor (≤ 50 mg/dl gegenüber > 50 mg/dl) inklusive des Medians wird in Abbildung 18 gezeigt.

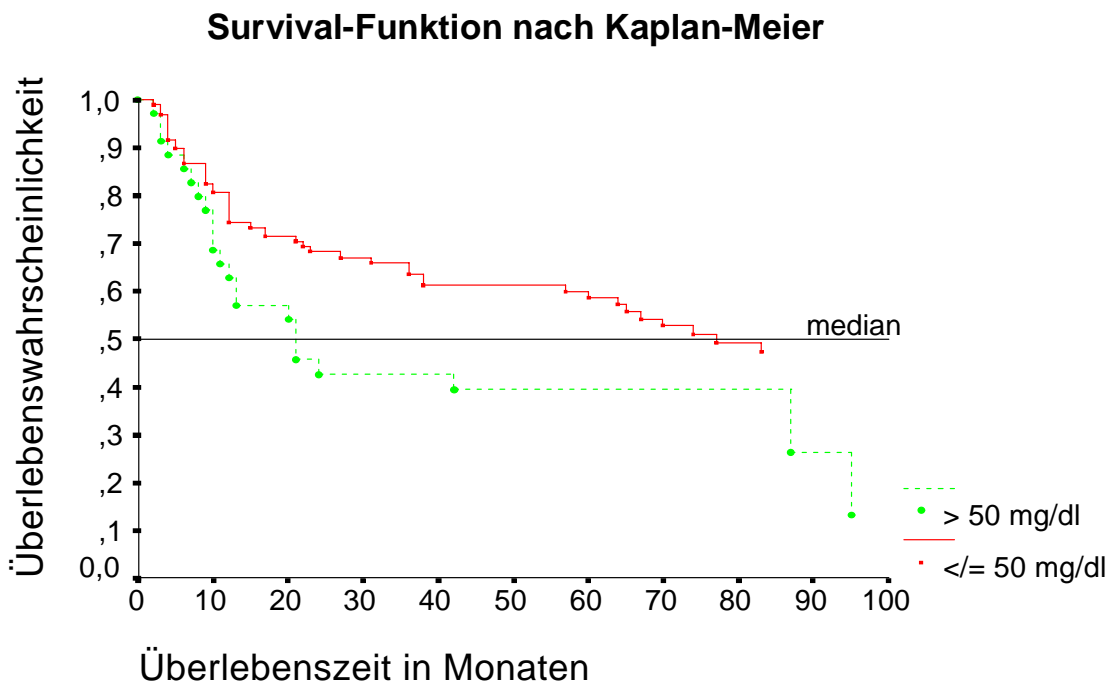


Abb.18: Höhe des Gesamteiweißes im Liquor als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. ≤ 50 mg/dl = Liquorgesamteiweiß bis einschließlich 50mg/dl; > 50 mg/dl = Liquorgesamteiweiß höher als 50mg/dl. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Der ermittelte Unterschied für die Einflußgröße „**tägliche intrathekale IgG-Synthese bei Krankheitsbeginn**“ war statistisch signifikant ($\alpha < 0,05$). Der Median für die Patienten mit einer täglichen intrathekalen IgG-Produktion $> 5\text{ mg}$ beträgt 24 Monate, für eine Produktion $\leq 5\text{ mg}$ wird er nicht erreicht, der letzte Ausfall liegt hier bei 95 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 50,4%. Die äquivalente Überlebenswahrscheinlichkeit ist für die Patienten mit einer täglichen intrathekalen IgG-Produktion $> 5\text{ mg}$ bei 22 Monaten gegeben.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 6,15 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h \geq m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 1,3%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße „tägliche intrathekale IgG-Produktion ($\leq 5\text{ mg/dl}$ gegenüber $> 5\text{ mg/dl}$)“ inklusive des Medians wird in Abbildung 19 gezeigt.

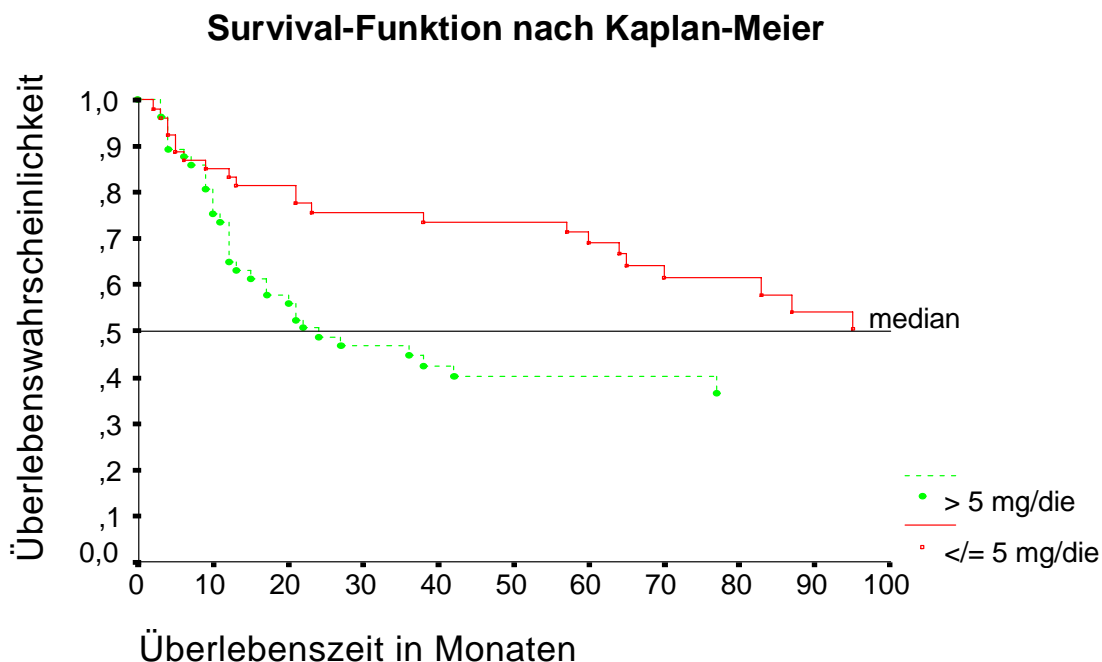


Abb.19: Höhe der intrathekalen IgG-Synthese/die als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. $\leq 5\text{ mg/die}$ = tägliche intrathekale IgG-Synthese $\leq 5\text{ mg}$; $> 5\text{ mg/die}$ = tägliche intrathekale IgG-Synthese $> 5\text{ mg}$. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Der ermittelte Unterschied für die Einflußgröße „**mindestens ein pathologischer Liquorparameter bei Krankheitsbeginn**“ war statistisch hoch signifikant ($\alpha < 0,01$). Der Median für die Patienten mit mindestens einem pathologischem Liquorparameter beträgt 38 Monate, für Patienten mit unauffälligem Liquorbefund wird er nicht erreicht, der letzte Ausfall liegt hier bei 83 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 65,4%. Die äquivalente Überlebenswahrscheinlichkeit ist für die Patienten mit mindestens einem pathologischen Liquorparameter bei 15 Monaten gegeben.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 7,48 für die Prüfgröße mh ermittelt und damit gilt: $mh \geq mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 0,6%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße „mindestens ein pathologischer Liquorparameter (gegenüber Normalbefund)“ inklusive des Medians wird in Abbildung 20 gezeigt.

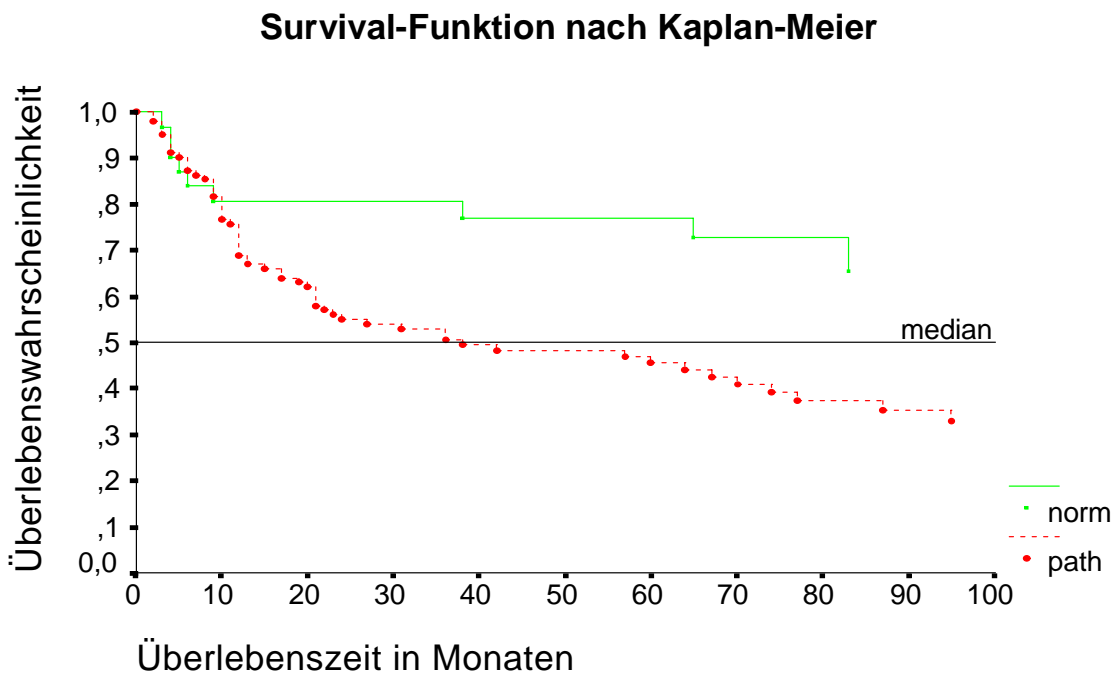


Abb.20: Mindestens ein pathologischer Liquorbefund, ohne Berücksichtigung der oligoklonalen Banden, als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. norm = Liquornormalbefund; path = mindestens ein pathologischer Liquorparameter. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB- positiver Patienten:

Die hier errechneten Signifikanzniveaus sind identisch mit denen der Gesamtauswertung (Tabelle 5).

3.4.5 Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Beurteilung visuell evozierter Potentiale

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Tab. 6: Statistisches Risiko für bestimmte VEP-Parameter unter Angabe der Fallzahl für die Entwicklung eines zweiten Schubes einer MS

Einflußgröße	Merkmal	Fallzahl Total	Ausfallereignisse	zensierte Fälle	Median			Log-Rank Test			
					Monate	S.E.	95% C.I.	Vergleich Merkmal	Wert	df	Signifikanz
Lzv im VEP	Nb	65	30	35	95	k.A.	k.A.	Lzv u. Nb	19,37	1	0,000
	Lzv	14	13	1	9	5	(0 ; 18)	Lzv u. Ard	18,40	1	0,000
Ard im VEP	Ard	44	20	24	87	19	(50 ; 124)	Ard u. Nb	0,01	1	0,942
	Nb	61	28	33	95	k.A.	k.A.	Lzv u. Nb	20,41	1	0,000
	Lzv	14	13	1	9	5	(0 ; 18)	Lzv u. Ard	12,52	1	0,000
	Ard	35	18	17	65	8	(50 ; 80)	Ard u. Nb	0,65	1	0,419

Legende:

S.E.: Standardfehler

95% C.I.: 95% Confidenze Interval

df: Freiheitsgrad


Nb: Normalbefund

Lzv: Ausschließliche Latenzzeitverlängerung

Ard: ausschließliche Amplitudenreduktion oder diese kombiniert mit Latenzzeitverlängerung

k.A.: keine Angabe möglich (Median wird lediglich geringfügig überschritten)

 Gesamtheit der Fälle

 nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ($\alpha < 0,001$) wurde für die Einflußgröße „**ausschließliche Latenzzeitverlängerung bei Krankheitsbeginn**“ im Vergleich mit Normalbefunden nachgewiesen.

Der Median beträgt für Patienten mit ausschließlicher Latenzzeitverlängerung 9 Monate. Bei den Patienten mit Normalbefund liegt er bei 95 Monaten.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad (df=1) ein Testwert von 19,37 für die Prüfgröße mh ermittelt und damit gilt: $mh \geq mh^*$ (3,84 für df=1). Die Nullhypothese darf mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (α) kleiner als 0,001 abgelehnt werden.

Ebenfalls statistisch höchst signifikant ($\alpha < 0,001$) war der Unterschied für die Einflußgröße „**ausschließliche Latenzzeitverlängerung bei Krankheitsbeginn**“ im Vergleich mit ausschließlicher Amplitudenreduktion oder dieser kombiniert mit Latenzzeitverlängerung. Der Median liegt für die Patienten mit ausschließlicher Latenzzeitverlängerung bei 9 Monaten. Bei den Patienten mit ausschließlicher Amplitudenreduktion oder dieser kombiniert mit Latenzzeitverlängerung liegt er bei 87 Monaten.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 18,4 für die Prüfgröße mh ermittelt und damit gilt: $mh \geq mh^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung ist kleiner als 0,1%.

Die graphische Darstellung der Einflußgröße „**ausschließliche Latenzzeitverlängerung**“ (gegenüber Normalbefund und gegenüber ausschließlicher Amplitudenreduktion oder dieser kombiniert mit Latenzzeitverlängerung) inklusive des Medians wird in Abbildung 21 gezeigt.

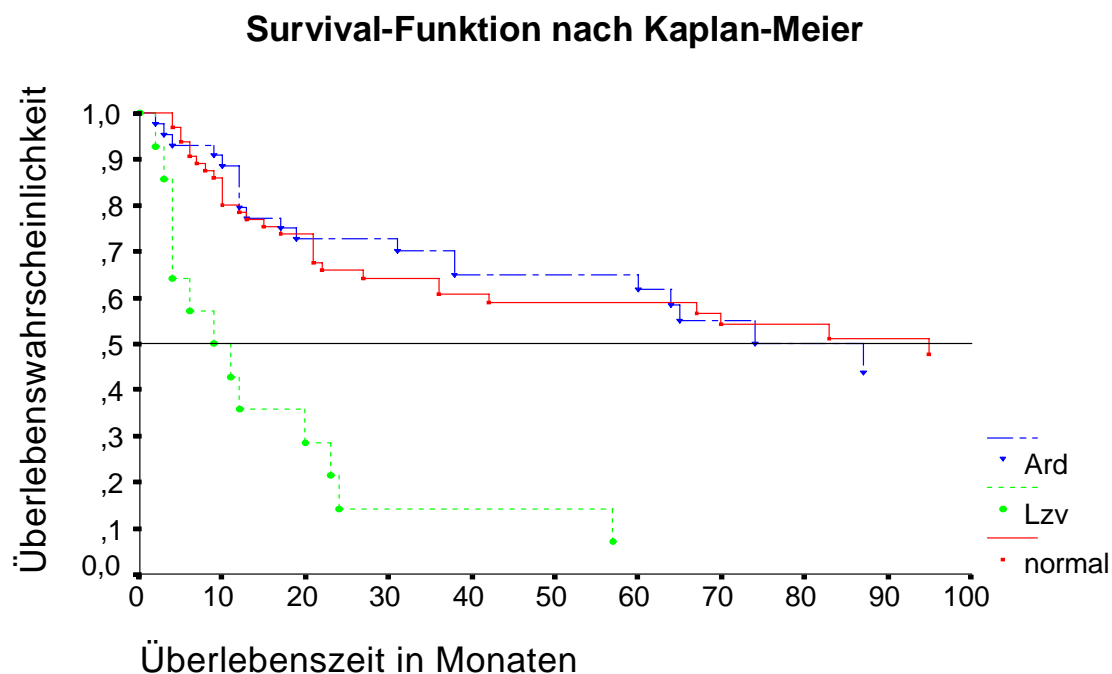


Abb.21: VEP-Befund als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. norm = Normalbefund; Lzv = ausschließliche Latenzzeitverlängerung; Ard = ausschließliche Amplitudenreduktion oder kombiniert mit Latenzzeitverlängerung. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB- positiver Patienten:

Die hier beobachteten Unterschiede waren von gleichem Signifikanzniveau wie in der Gesamtauswertung (Tabelle 6).

3.4.6 Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit vom Befund der somatosensibel evozierten Potentiale

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Tab. 7: Statistisches Risiko für bestimmte SEP-Parameter unter Angabe der Fallzahl für die Entwicklung eines zweiten Schubes einer MS

Einflußgröße-	Merkmal	Fallzahl Total	Ausfallereignisse	zensierte Fälle	Median			Log-Rank Test			
					Monate	S.E.	95% C.I.	Vergleich Merkmal	Wert	df	Signifikanz
Ard	Nb	39	23	16	42	26	(0 ; 93)	Nb u. Ard	2,36	1	0,124
	Ard	53	23	30	>70	k.A.	k.A.				
	Nb	39	23	16	42	26	(0 ; 93)	Nb u. Ard	1,45	1	0,228
	Ard	45	21	24	70	k.A.	k.A.				

Legende:

S.E.: Standardfehler

95% C.I.: 95% Confidence Interval

df Freiheitsgrad

Nb: Normalbefund

Ard: Amplitudenreduktion und/ oder Latenzzeitverlängerung

k.A. keine Angabe möglich (Median wird entweder nicht erreicht oder nur geringfügig überschritten)



Gesamtheit der Fälle

nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Für die Einflußgröße „**Amplitudenreduktion und/ oder Latenzzeitverlängerung bei Krankheitsbeginn**“ im Vergleich mit Normalbefund im SEP konnte kein signifikanter Unterschied ($\alpha > 0.1$) ermittelt werden.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 2,36 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 12,4%.

Die graphische Darstellung dieser Einflußgröße inklusive des Medians wird in Abbildung 22 gezeigt.

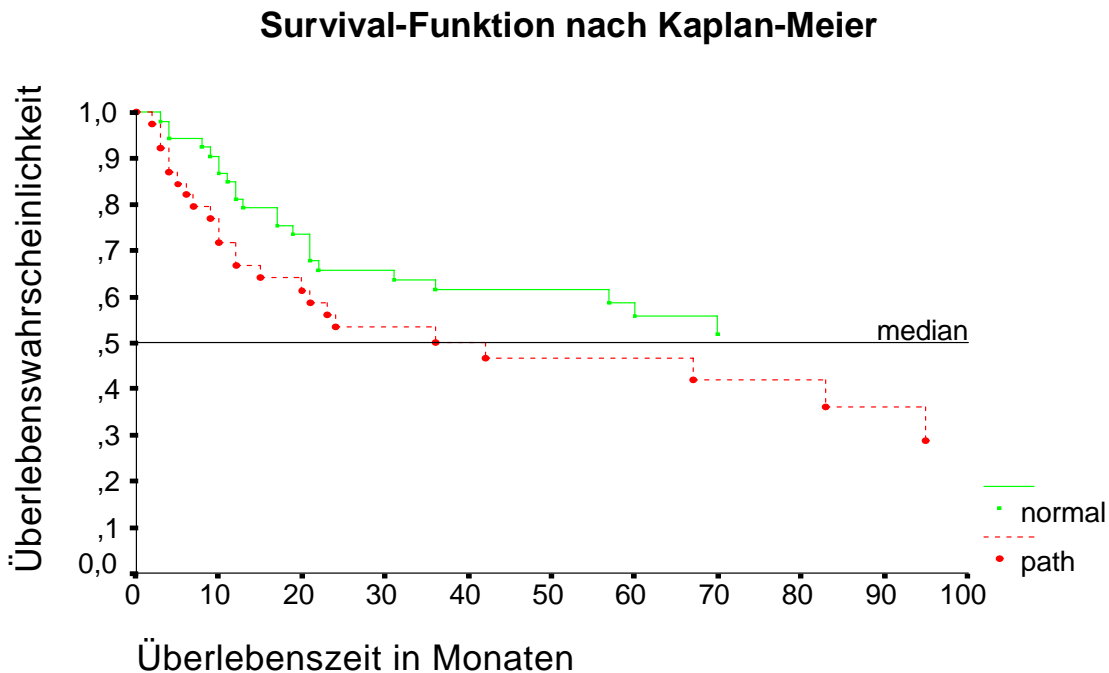


Abb.22: SEP-Befund als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. norm = Normalbefund; path = ausschließliche Amplitudenreduktion oder kombiniert mit Latenzzeitverlängerung. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB- positiver Patienten:

Die hier beobachteten Unterschiede waren von gleichem Signifikanzniveau wie in der Gesamtauswertung (Tabelle 7).

3.4.7 Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit vom Befund bildgebender Verfahren

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Tab. 8: Statistischer Einfluß bildgebender Verfahren unter Angabe der Fallzahl für die Entwicklung eines zweiten Schubes einer MS

Einflußgröße	Merkmal	Fallzahl Total	Ausfall- zentrierte Ereignisse		Median			Log-Rank Test		
			Fälle	S.E.	95% C.I.	Wert	df	Signifikanz		
hypodense Areale im CCT	vorhanden	53	27	26	77	33	(11 ; 143)	0,63	1	0,428
	abwesend	11	7	4	27	12	(4 ; 50)			
Areale gesteigerter Signalanhebung im MRT	vorhanden	46	24	22	77	30	(18 ; 136)	0,51	1	0,475
	abwesend	11	7	4	27	12	(4 ; 50)			
Areale gesteigerter Signalanhebung im MRT	vorhanden	8	6	2	9	12	(0 ; 33)	3,09	1	0,079
	abwesend	16	9	7	57	21	(15 ; 99)			
Signalanhebung im MRT	vorhanden	6	5	1	9	10	(0 ; 29)	3,48	1	0,062
	abwesend	16	9	7	57	21	(15 ; 99)			

Legende:

S.E.: Standardfehler

95% C.I.: 95% Confidenze Interval

df: Freiheitsgrad



Gesamtheit der Fälle

nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Ein statistisch grenzwertig signifikanter Unterschied ($0,05 < \alpha \leq 0,1$) ist für die Einflußgröße „**Areale gesteigerter Signalintensität im MRT bei Krankheitsbeginn**“ gegeben. Der Median für Patienten mit diesem Merkmal liegt bei 9 Monaten, für die Patienten mit Normalbefund bei 57 Monaten.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 3,09 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung beträgt 7,9%.

Für die Einflußgröße „**Hypodense Areale im CCT bei Krankheitsbeginn**“ im Vergleich mit Normalbefunden konnte kein signifikanter Unterschied ($\alpha > 0,1$) ermittelt werden.

In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 0,63 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 42,8%.

Die graphischen Darstellungen dieser beiden Einflußgrößen werden in den Abbildungen 23 und 24 gezeigt.

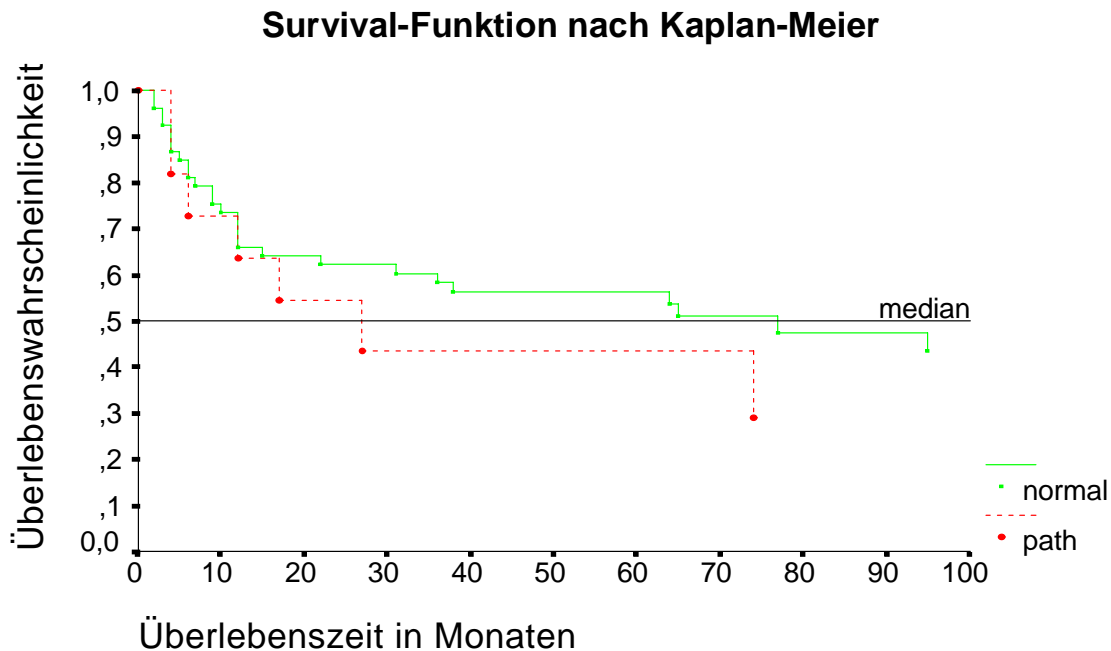


Abb. 23: Pathologischer CCT-Befund als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitraum keinen zweiten Schub einer MS zu erleiden. normal = Normalbefund; path = hypodense Areale im CCT. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

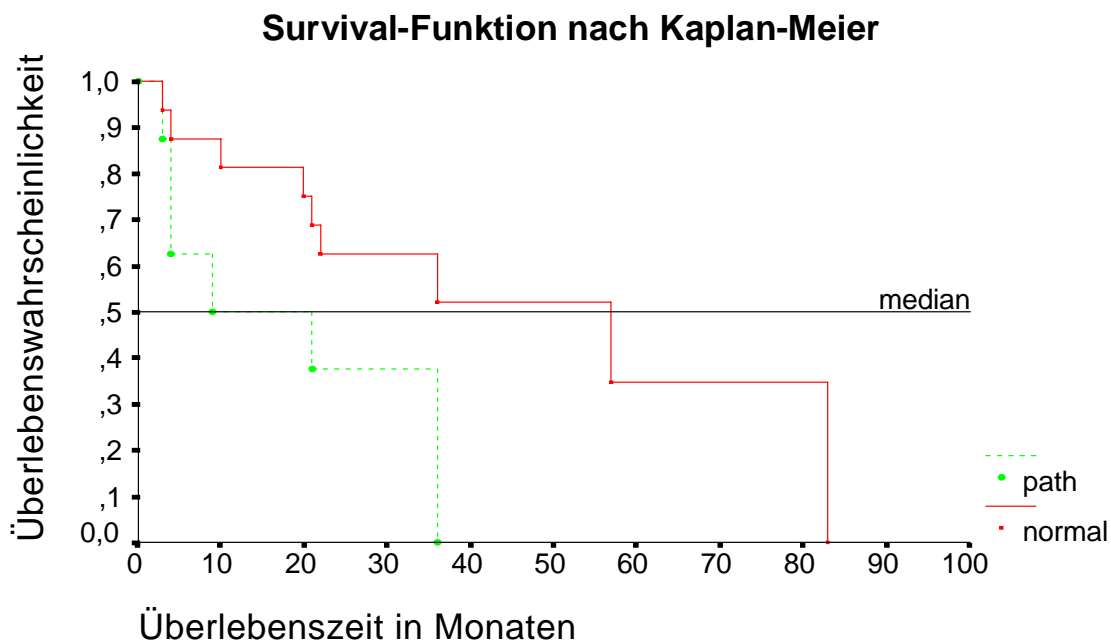


Abb. 23: Pathologischer MRT-Befund als Prädiktor für die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitraum keinen zweiten Schub einer MS zu erleiden. normal = Normalbefund; path = pathologischer MRT-Befund. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB- positiver Patienten:

Die hier beobachteten Unterschiede waren von gleichem Signifikanzniveau wie in der Gesamtauswertung (siehe auch Tabelle 8).

3.4.8 Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Schubes einer MS in Abhängigkeit von der Behandlung mit Steroiden

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Tab. 9: Prüfung des Einflusses der Behandlung mit Steroiden auf statistische Signifikanz für die Entwicklung eines zweiten Schubes einer MS unter Angabe der Fallzahlen

Einflußgröße	Merkmal	Fallzahl Total	Ausfallereignisse	zensierte Fälle	Median			Log-Rank Test Signifikanz		
					Monate	S.E.	95%C.I.	Wert	df	kanz
Steroidtherapie	Therapie mit	61	36	25	38	18	(2 ; 74)	3,10	1	0,078
	Therapie ohne	74	34	40	83	k.A.	k.A.			
	Therapie mit	53	32	21	38	14	(11 ; 65)	2,48	1	0,116
	Therapie ohne	67	33	34	77	12	(54 ; 100)			

Legende:


S.E.: Standardfehler

95% C.I.: 95% Confidenz Interval

df Freiheitsgrad

k.A. keine Angabe möglich (Median wird lediglich geringfügig überschritten)

 Gesamtheit der Fälle

 nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Für die Einflußgröße „Steroidtherapie bei Krankheitsbeginn“ ist ein statistisch grenzwertig signifikanter Unterschied gegeben ($0,05 < \alpha \leq 0,1$). Der Median für die Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden, liegt bei 38 Monaten, für die Unbehandelten bei 83 Monaten. In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 3,10 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 7,8%.

Die graphische Darstellung dieser Einflußgröße inklusive des Medians wird in Abbildung 25 gezeigt. Bei der für die jeweilige Ausprägung der anderen Einflußgrößen stratifizierten Auswertung erwies sich die Variable "Steroidbehandlung" durchgehend als nicht signifikant (Ergebnisse im Detail nicht dargestellt).

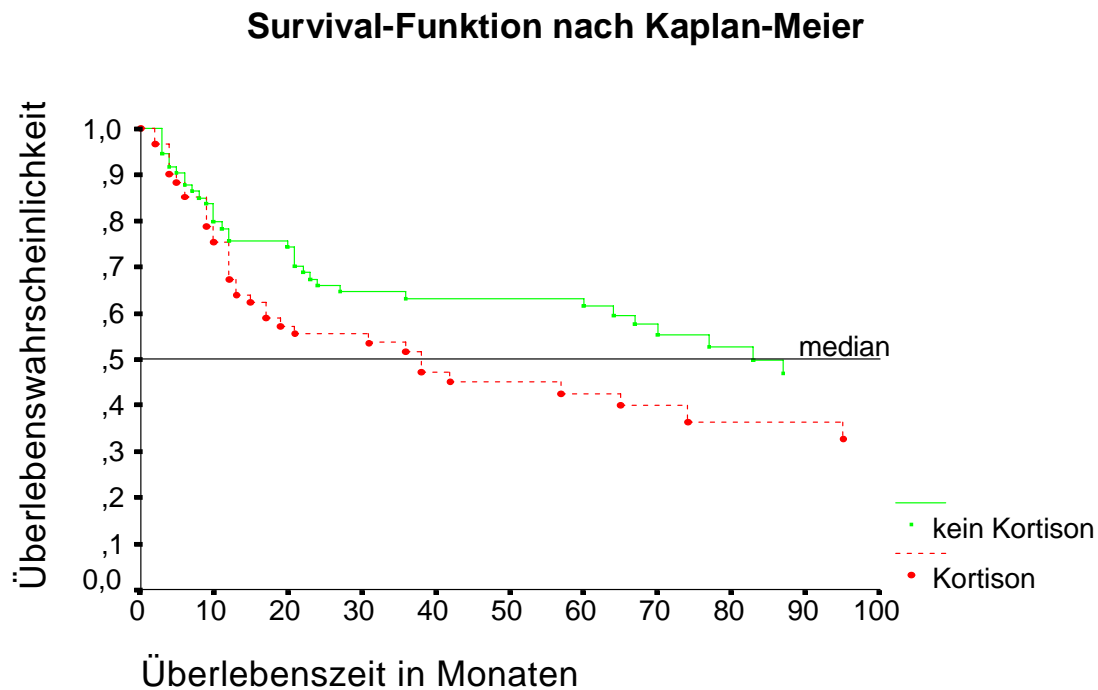


Abb. 25: Steroidtherapie als Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitraum keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden. Kein Kortison = Behandlung ohne Steroide; Kortison = Behandlung mit Steroiden. Darstellung umfaßt alle auswertbaren Patienten (okB-positive und-negative Fälle).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB- positiver Patienten:

Für die Einflußgröße „**Steroidtherapie bei Krankheitsbeginn**“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied gegeben ($\alpha > 0,1$). In der Log-Rank-Statistik wurde bei einem Freiheitsgrad ($df=1$) ein Testwert von 2,48 für die Prüfgröße m_h ermittelt und damit gilt: $m_h < m_h^*$ (3,84 für $df=1$). Die Nullhypothese darf somit nicht abgelehnt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) bei Ablehnung liegt bei 11,6%.

3.5 Auswertung mit der Cox -Regression

Tabellarische Übersicht:

Tab. 10: Untersuchung der durch Log-Rank-Test ermittelten statistisch signifikanten Variablen auf ihren quantitativen Einfluß auf das Risiko, einen zweiten Schub einer MS zu entwickeln, mit der Cox -Regression

Unabhängige Variablen	Methode: rückwärts Wald					
	β	S. E.	Signifik.	Exp (β)	95%C.I.	df
Ausschließlicher Nachweis einer Latenzzeitverlängerung m VEP	0,7052	0,1788	0,000	2,0243	(1,4259; 2,8739)	1
tägliche intrathekale IgG Produktion i. Liquor > 5mg	0,6614	0,1755	0,000	1,9376	(1,3735; 2,7332)	1
Gesamteiweiß im Liquor >50mg	0,3341	0,1486	0,025	1,3966	(1,0438; 1,8688)	1
Zellzahl im Liquor > 12/3	0,4102	0,1517	0,007	1,5071	(1,1194; 2,0289)	1
mindestens ein pathologischer Liquorparameter vorhanden						1
motorische Störungen bei Krankheitsbeginn vorhanden						1
Keine Augenstörungen bei Krankheitsbeginn vorhanden	0,4171	0,2264	0,065	1,5175	(0,9737; 2,3649)	1
mehr als zwei betroffene Funktionssysteme bei Krankheitsbeginn	0,3072	0,1717	0,074	1,3596	(0,9711; 1,9036)	1
Erkrankungsalter über 30 Jahre	0,3836	0,1690	0,023	1,4676	(1,0538; 2,0440)	1
Therapie mit Steroiden						1

Legende:

β : Beta - Koeffizient

S. E.: Standardfehler

Variablen wurden aus der Analyse mangels Signifikanz eliminiert.

Exp (β) β -Exponent = Hazard Ratio

95% C.I.: 95% Confidence Interval für Exp (β)



Gesamtheit der Fälle

nur Fälle mit positivem oligoklonalem IgG im Liquor

Ergebnisse der Gesamtauswertung:

Jede unabhängige Variable, wenn univariat getestet, besitzt bei der Regressionsanalyse nach Cox das gleiche Signifikanzniveau wie bei der Testung mit dem Log-Rank-Test (Daten nicht aufgeführt).

Die Variable "ausschließliche Latenzzeitverlängerung im VEP" hat mit einem β -Koeffizienten von 0,7052 (S. E. = 0,1788; β -Exponent = 2,0243 mit 95% C.I. = 1,4259; 2,8739) und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha < 0,001$ den größten Einfluß auf die abhängige Variable (hier die Entwicklung des zweiten Schubes einer multiplen Sklerose).

Das zweithöchste Risiko für die Entwicklung eines zweiten Schubes bestand für die Patienten, deren Erkrankung sich ohne Augenstörungen manifestierte. Der β -Koeffizient liegt hier bei 0,4171 (S. E. = 0,2264) und ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,065$ behaftet. Der β -Exponent wird mit 1,5175 angegeben (95% C.I. = 0,9737; 2,3649).

Von den Liquorparametern wurde für die Variable "tägliche Synthese von IgG >5mg" ein statistisch signifikanter Einfluß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,025$, einem β -Koeffizienten von 0,3341 (S. E. = 0,1486) und einem β -Exponenten von 1,3966 (95% C.I. = 1,0438; 1,8688) nachgewiesen.

Ein quantitativer Einfluß besteht letztlich noch für die Variable "Störungen von mindestens drei betroffenen Funktionssystemen bei Krankheitsbeginn". Der β -Koeffizient liegt hier bei 0,3072 mit einer Standardabweichung von 0,1717 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,074$. Der Exponent von β beträgt 1,3596 (95% C.I. = 0,9711; 1,9036).

Ergebnisse für die Auswertung der Untergruppe okB-positiver Patienten:

Auch bezüglich der Auswertung der Untergruppe der Patienten, die oligoklonales IgG im Liquor zeigten, ergeben sich keine Unterschiede zwischen der univariaten Auswertung mit dem Cox' schen Regressionsmodell und der Kaplan-Meier-Methode. Im multivariaten Modell erwiesen sich "ausschließliche Latenzzeitverlängerung im VEP", "tägliche Synthese von IgG >5mg" und "mehr als zwei betroffene Funktionssysteme" als signifikante Einflußgrößen, während die Variable "nicht- okuläre Erstsymptome" letztlich keinen eigenständigen Beitrag zur Ereigniswahrscheinlichkeit des Zweitschubes leistete.

4 Diskussion

4.1 Verlauf der multiplen Sklerose

4.1.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Es herrscht allgemeine Übereinstimmung darüber, daß die Encephalomyelitis disseminata in die Verlaufsformen primär schubförmig, sekundär chronisch - progredient und primär chronisch - progredient unterschieden werden kann. Neben dieser Einteilung wird auch die Dignität der Erkrankung beurteilt. Hier wird von verschiedenen Untersuchern in benigne und maligne Typen unterschieden, mit jeweiligen Abweichungen bei der Definition und den Anteilen der Verlaufstypen am Gesamtkrankengut.

4.1.2 Anteil benigner und maligner Krankheitsverläufe von überwiegend hospitalisierten Patienten

Poser et al. [86] benutzten zur Feststellung der Dignität die "Disability Status Scale" (DSS) nach Kurtzke [42] und die Höhe des Progressionsindex. Dieser wird bestimmt durch das Verhältnis der Höhe des DSS-Wertes zur Krankheitsdauer. Als benigne Verlaufsform wurden die Fälle angesehen, die sich innerhalb von 5 Jahren um weniger als eine Stufe der Behinderungsskala verschlechtert hatten, d.h. einen Progressionsindex von unter 0,2 erzielten. Die Patienten, die in einer 5-Jahresperiode einen Behinderungsgrad von 7 auf der DSS erreichten, bei denen sich also ein Progressionsindex von mindestens 1,4 errechnete, wurden als maligne angesehen. Ein solcher maligner Krankheitsverlauf wurde bei der hospitalisierten Gruppe in 9,9% der Fälle beobachtet, während in 15,6% eine benigne Verlaufsform der Erkrankung vorlag.

Bauer et al. [5] untersuchten 1965 die Arbeitsfähigkeit von Patienten, die an multipler Sklerose erkrankt waren, und stellten fest, daß nahezu ein Drittel einen benignen Verlauf zeigte. Das Kriterium war hier die Fähigkeit der Patienten, nach einem Zeitraum von zwanzig Jahren nach Krankheitsbeginn zumindest einer Teilzeitbeschäftigung nachgehen zu können.

Weinshenker et al. [126] geben einen Anteil von 10% benigner Verläufe bei an multipler Sklerose erkrankten Patienten an, die entweder nach 22 Jahren einen Maximalwert von 3 oder alternativ nach 35 Jahren einen solchen von 6 auf der DSS nicht erreichten.

McAlpine [65] beschreibt bei 32% der von ihm untersuchten Fälle das Vorliegen einer benignen Verlaufsform von multipler Sklerose. Diese betrifft Patienten, die unbehindert, aber nicht notwendigerweise symptomfrei sein müssen, und die einer Beschäftigung nachgehen oder aber die Tätigkeiten im Haushalt vollständig alleine regeln können. Von diesen Patienten sind nach einer Krankheitsdauer von über 20 Jahren 20% körperlich noch unbehindert [66].

Poeck und Markus [83] fanden in ihrem MS-Krankengut nach den bei McAlpine [65] zugrundeliegenden Dignitätskriterien 17,5% benigner Verlaufsfälle, die eine Krankheitsdauer von wenigstens 14 Jahren aufwiesen.

Filippi et al. [23] unterschieden in Kranke mit benignem Verlauf, die bei einer Krankheitsdauer von länger als 15 Jahren einen Behinderungsgrad ≤ 3 auf der "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) nach Kurtzke [44] erreichten, und Patienten mit sekundär progredientem Krankheitsverlauf, deren Erkrankung zunächst schubförmig-remittierend begann und bei einer Krankheitsdauer von weniger als 15 Jahren einen EDSS Wert von ≥ 5 erzielten.

Meyer-Rienecker et al. [68] definierten als außergewöhnliche Extrembereiche der Encephalomyelitis disseminata einmal die benigne Erkrankung mit einem EDSS Wert bis maximal 3,5 über eine Krankheitsdauer von mehr als 20 Jahren und zum anderen die maligne Verlaufsform, bei der innerhalb von 10 Jahren ein EDSS Wert von mindestens 8 erreicht wird. Gemäß dieser Definition zeigten 8,5% der Kranken einen benignen Verlauf, während 14% der Untersuchten an einer malignen Erkrankungsform litten.

Die jeweiligen Anteile der benignen Verlaufsformen einer Encephalomyelitis disseminata am Gesamtkrankengut liegen somit aufgrund überwiegend an hospitalisierten Patienten erhobener Daten in einem Bereich zwischen 8,5% und 33,3%.

Maligne Krankheitsverläufe werden von den verschiedenen Autoren in der Größenordnung von 9% bis 19% der Erkrankungsfälle beschrieben.

4.1.3 Dignitätsunterschiede zwischen Klinikpatientengruppen und epidemiologischen Serien

Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, daß sich die Dignität zwischen Studien, die an einem hospitalisierten Krankengut durchgeführt wurden, und epidemiologischen Serien signifikant unterscheiden.

Poser et al. [86] zeigten, daß in einem epidemiologischem Krankengut in 36% der Fälle eine benigne Verlaufsform vorlag gegenüber 16% in einer hospitalisierten Gruppe, wie oben beschrieben. Der Unterschied war hoch signifikant. Eine maligne Verlaufsform der Erkrankung fanden sie bei 2% der Kranken in der epidemiologischen Gruppe gegenüber 10% der ausgewerteten Klinikpatienten.

Phadke [82] fand ebenso einen Anteil von 36,3% benigner Verläufe von multipler Sklerose in einem epidemiologischen Krankengut. Der Anteil an malignen Verlaufsformen war jedoch mit 17,7% höher angegeben als bei Poser et al. [86].

Kurtzke et al. [46] beschrieben in ihrer Verlaufsstudie über einen Zeitraum von 15 Jahren für 20% von 527 Soldaten des zweiten Weltkrieges, die an multipler Sklerose erkrankten, einen benignen Krankheitsverlauf. Der Anteil maligner Krankheitsverläufe wurde mit 50% angegeben und lag damit deutlich höher als in den hier angeführten vergleichbaren Studien.

Lauer und Firnhaber ermittelten in einer Langzeitbeobachtung [52] an 363 MS Patienten einen Anteil von 19% benigner Verläufe und 7,9% maligner Krankheitsentwicklungen. Das Verhältnis benigner zu maligner Verlaufsformen entspricht in etwa den von Phadke [82] beschriebenen Anteilen.

In der Studie von Miller et al. [72] zeigte sich erwartungsgemäß eine zeitabhängige Zunahme der kumulativen Zahl maligner Krankheitsverläufe. Zwischen 10 und 25 Jahren Krankheitsdauer wurde nur noch ein leichter Anstieg beobachtet. Einen benignen Krankheitsverlauf fanden sie bei 35% der Fälle mit einer Krankheitsdauer von 16 - 20 Jahren.

Runmarker et al. [100] fanden für 20% ihres Patientenkollektivs langfristig keine Tendenz, in eine progrediente Verlaufsform überzugehen oder einen DSS-Wert von 6 zu erreichen und damit eine ungünstige Prognose zu besitzen. 20% hatten hingegen einen malignen Verlauf in der Form, daß sie innerhalb von 3-5 Jahren das erstgenannte und nach 9 Jahren das letztgenannte Ereignis erlitten.

Tabelle 11: Übersicht der Literaturangaben zur Häufigkeit benigner und maligner Verlaufsformen von MS in verschiedenen Untersuchungsgruppen

Autor	hospitalisierte Patientengruppen	epidemiologische Patientengruppen	benigne Fälle in %	maligne Fälle in %	benigne/maligne
Runmarker [100]	O	X	20	20	1:1
Poser [86]	O	X	36	2	18:1
Phadke [82]	O	X	36	18	2:1
Miller [72]	O	X	35	38	≈1:1
Lauer [52]	O	X	19	8	2,4:1
Weinshenker [126]	X	O	10	k.A.	n.e.
McAlpine [65]	X	O	32	k.A.	n.e.
Bauer [5]	X	O	33	k.A.	n.e.
Poeck [83]	X	O	18	k.A.	n.e.
Meyer-Rienecker[68]	X	O	9	14	1:1,6
Poser [86]	X	O	16	10	1,6:1

Legende:

- X** Merkmal vorhanden
- O** Merkmal nicht vorhanden
- k.A.** keine Angabe
- n.e.** nicht errechenbar

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß in einem epidemiologischen Krankengut der Anteil der benignen Verlaufsformen zumeist höher liegt als bei den Klinikpatienten mit einem durchschnittlichen Verhältnis von 1,5:1. Im Vergleich der Verhältnisse von benignen zu malignen Fällen überwiegen in der epidemiologischen Gruppe die benignen Verläufe, oder die Relation ist zumindest ausgeglichen. In der Gruppe der Klinikpatienten ist dagegen eine Verschiebung zu den malignen Verläufen hin zu erkennen.

4.1.4 Häufigkeit der einzelnen Verlaufsformen in Studien an hospitalisierten Patienten und in epidemiologischen Serien

Ein weiterer Unterschied zwischen den Patienten, die in epidemiologischen Studien untersucht wurden, und den Daten aus Arbeiten zu hospitalisierten Kranken bestand in der prozentualen Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Verlaufsformen der Encephalomyelitis disseminata bei Krankheitsbeginn. In epidemiologischen Serien wurde eine primär chronisch-progrediente Verlaufsform von Weinshenker et al. [126] in 11,7% der Fälle, von Riise et al. [93] in 12% der Kranken und von Poser et al. [86] in 12,7% der untersuchten Patienten beobachtet. Diese Anteile sind in guter Übereinstimmung. Lauer und Firnhaber [52] fanden mit 18%, Runmarker und Andersen [99] mit 14,1%, Granieri et al. [28] mit 18,5% und Shepherd und Summers [109] mit 20,8% der von ihnen untersuchten Fälle einen höheren, Miller et al. [72] mit 5,3% und Phadke [82] mit 9% einen geringeren Wert gegenüber den vorgenannten Autoren.

Weinshenker et al. [126] geben zudem unterschiedliche Zeiträume für Patienten der jeweiligen Patientenserien an, um einen bestimmten Behinderungswert zu erreichen. Ein Wert von 3 auf der DSS wurde in 7,7 Jahren und DSS 6 in 15 Jahren von hospitalisierten Patienten erlangt. Betroffene der epidemiologischen Gruppe wiesen demgegenüber DSS 3 im Mittel erst in 9,1 Jahren und DSS 6 nach 16 Jahren auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in einem epidemiologischen Krankengut der prozentuale Anteil an benignen Fällen höher, der an malignen Fällen niedriger liegt und daß das Auftreten einer primär chronischen Verlaufsform seltener vorkommt. Das Zeitintervall bis zum Erreichen bestimmter Behinderungswerte auf der DSS ist in der epidemiologischen Gruppe länger. Somit stellt sich in Wahrheit das Bild gutartiger dar, als in Hospitalserien erkennbar wird.

4.2 Prognostische Prädiktoren

4.2.1 Prädiktoren mit ungünstigem Einfluß auf den Krankheitsverlauf

Für die Prognose einer Encephalomyelitis disseminata gibt es vielfältige Prädiktoren, deren jeweilige Einflüsse in verschiedenen Studien zum Teil gegensätzlich bewertet wurden. Einzig der Einfluß der Verlaufsform einer multiplen Sklerose auf die Krankheitsentwicklung wird weitgehend übereinstimmend beschrieben. So besteht Einigkeit darüber, daß die Entwicklung eines chronisch-progredienten Stadiums der Erkrankung als prognostisch ungünstig zu werten ist. Sowohl Bauer und Firnhaber [5] als auch Riise et al. [93] und Runmarker und Andersen [99] fanden, daß bezüglich der ungünstigen Prognose kein Unterschied zwischen primärem oder sekundär-chronisch-progredientem Verlauf besteht, wenn das progrediente Stadium erreicht wurde. Müller [75] konstatierte, daß die Prognose der Krankheit mit Erreichen einer chronisch-progredienten Verlaufsform sich verschlechterte. Miller et al. [72], Phadke [81] und Poser et al. [85] fanden jeweils in ihren Patientengruppen für die Patienten mit einer primär chronischen Verlaufsform eine noch ungünstigere Prognose, als sie für Kranke mit sekundär chronischer-Progression bestand, wobei bei diesen allerdings der Verlauf vom ersten Krankheitsschub an betrachtet wurde.

Riise et al. [92], die nicht zwischen einer rein schubförmig verlaufenden MS und schubförmig mit sekundärer Progression unterschieden hatten, fanden ebenfalls eine schlechtere Prognose bei Vorliegen einer primär chronisch-progredienten Verlaufsform. Die prognostische Wertigkeit der Verlaufsform wurde in großer Übereinstimmung als hoch angesehen.

Einen ähnlich hohen Stellenwert als prognostischer Prädiktor erzielte das Erkrankungsalter. Verschiedene Studien, z. B. von Detels et al. [17], Grønning et al. [29], Lakner [47], Leibowitz et al. [56], Midgard et al. [69], Miller et al. [72], Müller [74], Phadke [81], Riise et al. [93], Runmarker und Andersen [99] und Weinshenker et al. [126] haben gezeigt, daß ein höheres Erkrankungsalter ein ungünstiges prognostisches Kriterium darstellt. Dieses ist häufig mit dem Vorliegen einer chronisch-progredienten Verlaufsform korreliert. Bezüglich dieser Korrelation haben Runmarker et al. [100] unter Verwendung des Cox'schen Regressionsmodells gezeigt, daß Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn zu Anfang ein hohes Risiko besitzen, in einen chronisch-progredienten Verlauf überzugehen. Der Gipfel ist nach wenigen Jahren Krankheitsdauer erreicht, dann fällt das Risiko wieder. Hierzu haben Poser et al. [85] mit Hilfe der Varianzanalyse nachgewiesen, daß jede Variable für sich einen eigenen prognostischen Einfluß besitzt, wenn auch mit unterschiedlicher Gewichtung.

Am Zustandekommen des Gesamtrisikos war nach ihren Untersuchungen die Verlaufsform mit 13% und das Erkrankungsalter mit 1,6% beteiligt.

Riise et al. [93] konnten dieses Ergebnis unter Verwendung des Cox' schen Proportional-hazard-Regressionsmodells bestätigen.

Große Übereinstimmung herrschte auch hinsichtlich der Bewertung des Einflusses von Kleinhirnstörungen, die bei Krankheitsbeginn bestanden. Ihr Auftreten wurde von Brønnum-Hansen et al. [11], Kurtzke et al. [46], Lauer und Firnhaber [53], Miller et al. [72], Phadke [81] [82], Riise et al. [93] und Weinshenker [127] als ungünstiger Parameter für die Krankheitsprognose beschrieben.

Auch eine bei der Erstmanifestation aufgetretene Polysymptomatik wurde von Müller [75], Phadke [82] und Runmarker und Andersen [99] als durchgehend ungünstig für die Krankheitsentwicklung beurteilt. Kurtzke et al. [46] beschrieben eine schlechtere Prognose für Patienten, die innerhalb der ersten fünf Krankheitsjahre eine Polysymptomatik aufwiesen.

Leibowitz et al. [56], Phadke [82] und Poser et al. [87] fanden des weiteren eine ungünstige Prognose bei Auftreten von Harnblasen- oder Mastdarmstörungen.

Von Phadke [82] wurde ein negativer prognostischer Einfluß für Patienten mit einer bilateralen, prolongierten Latenzzeit im VEP beschrieben. Diese Befunde waren außerdem mit dem Vorliegen einer chronisch-progredienten Verlaufsform einer multiplen Sklerose korreliert.

4.2.2 Prädiktoren, die als ungünstig für den Krankheitsverlauf bewertet wurden

Die im weiteren beschriebenen Prädiktoren wurden von den verschiedenen Autoren gegensätzlich beurteilt. Der Einfluß des Geschlechtes auf die Prognose wurde von Lakner [47], Leibowitz et al. [56], Midgard et al. [69], Phadke [81; 82], Poser et al. [87; 88] und Riise et al. [93] für nicht signifikant erachtet, während Detels et al. [17], Müller [74], Riise et al. [92] und Weinshenker [127] einen schlechteren Krankheitsverlauf für das männliche Geschlecht fanden. In Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer beschrieben Brønnum-Hansen et al. [11] eine höhere Überlebensrate für Männer bis zu 10 Jahren Krankheitsdauer, danach erfolgte ein Wechsel zugunsten der Frauen. Von Müller [75] und von Runmarker und Andersen [99] wurde das weibliche Geschlecht als prognostisch günstiger Prädiktor eingestuft.

Bei Krankheitsbeginn vorhandene Pyramidenbahnstörungen wurden von Kurtzke et al. [46], Miller et al. [72], Müller [75], Poser et al. [87] und Riise et al. [93] als ungünstiges prognostisches Kriterium gewertet, jedoch von Brønnum - Hansen et al. [11] als günstig beschrieben. Phadke [81] und Riise et al. [92] konnten den Pyramidenbahnstörungen keinen Einfluß zuordnen.

Das erste Schubintervall nach Krankheitsbeginn werteten Trojano et al. [117] als Prädiktor für den Krankheitsverlauf. Sie zeigten, daß ein erstes Zwischenschubintervall, das kürzer als ein Jahr ist, mit dem früheren Erreichen eines Behinderungsgrades ≥ 6 auf der EDSS korreliert.

Phadke [82] und Weinshenker et al. [125] untersuchten u. a. ebenfalls das erste Zwischenschubintervall und fanden eine günstige Prognose im Hinblick auf Lebensdauer und Behinderungsgrad mit zunehmender Intervalllänge. Dies ist für die vorliegende Studie von besonderer Bedeutung, da die Intervalllänge das Zielkriterium ist.

Detels et al. [17] fanden für den Prädiktor "Schubfrequenz" und Kurtzke et al. [46] spezieller noch für diesen innerhalb der ersten fünf Krankheitsjahre gemessen, eine tendenzielle Verschlechterung der Krankheitsentwicklung bei steigender Anzahl der Schübe. Dieser Unterschied war jedoch nur bei Detels et al. statistisch signifikant.

Runmarker und Andersen [99] konnten dagegen weder für die Schubfrequenz innerhalb der ersten fünf Krankheitsjahre noch für die Länge des ersten Remissionsintervalls einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf nachweisen.

4.2.3 Prädiktoren mit günstigem prognostischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf

Weitgehende Übereinstimmung besteht in der Bewertung von Entzündungen des Sehnerven in Bezug auf den Krankheitsverlauf dahingehend, daß ein ungünstiger Krankheitsverlauf nach stattgefundener Optikusneuritis nicht zu erwarten ist. Hingegen wurde die Frage eines möglicherweise günstigen prädiktiven Wertes kontrovers beantwortet. So fanden Brønnum-Hansen et al. [11], Firnhaber et al. [26], Miller et al. [72], Phadke [81; 82], Poser et al. [85], Riise et al. [93], Runmarker und Andersen [99] und Weinshenker [127], daß eine Optikusneuritis als Erstmanifestation eine günstige Prognose stellen läßt. Lauer und Firnhaber [53], Poser et al. [87] und Riise et al. [92] konnten jedoch in jeweils einer Studie einen Einfluß der Sehnervenentzündung auf die Prognose nicht bestätigen.

Ein breiter Konsens besteht auch in der Bewertung der isolierten Sensibilitätsstörungen bei Krankheitsbeginn für den weiteren Verlauf. Brønnum-Hansen et al. [11], Leibowitz et al. [56], Midgard et al. [69], Miller et al. [72], Müller [75], Poser et al. [87] und Riise et al. [93] ordneten dem Auftreten von Sensibilitätsstörungen eine günstige Prognose zu. Riise et al. hatten dagegen in einer früheren Studie [92] keinen Einfluß von Sensibilitätsstörungen gefunden.

Bei Krankheitsbeginn vorhandene Hirnstammstörungen wurden teilweise als günstig für den weiteren Krankheitsverlauf angesehen [11; 81; 82; 87]. Riise et al. [92] und Weinshenker [127] fanden jedoch einen ungünstigen Verlauf für Patienten mit anfänglichen Hirnstammstörungen.

Phadke [82] fand einen günstigeren Einfluß auf den Krankheitsverlauf für Angehörige einer höheren sozialen Schicht, sowie Patienten mit Normalbefunden oder nur unilateraler Prolongation der Latenzzeit im VEP, und Runmarker et al. [100] konnten zusätzlich dem Kriterium "monosymptomatische Krankheitsmanifestation" eine günstige Prognose zuordnen.

4.2.4 Variable ohne prognostischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf

Keinen Einfluß auf die weitere Krankheitsentwicklung schienen nach Bauer und Firnhaber [5] dem Krankheitsbeginn vorangegangene Infektionen, Traumata, oder Streßereignisse, wie z. B. Kriegserlebnisse, zu haben. Auch eine Vielzahl möglicher Einflußgrößen in früheren Lebensperioden, darunter Kindheitsinfekte, Tierkontakte, Sanitärverhältnisse und Ernährungsfaktoren waren ohne Einfluß auf die Schwere des Krankheitsverlaufes [53; 47].

Pathologisch veränderte Liquorparameter hatten nach Bauer und Firnhaber [5], Hutchinson et al. [35] und nach Phadke [81; 82] ebenfalls keine signifikante prognostische Wertigkeit. Thompson und Mitarbeiter [112] fanden eine gleiche Verteilung von oligoklonalen Banden und erhöhtem IgG-Index im Liquor von Patienten mit benigner und maligner Verlaufsform einer Encephalomyelitis disseminata. Bei Sharief et al. [108] zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Nachweis von oligoklonalen Banden von IgM im Liquor und bei Schipper [106] zwischen Höhe der lokalen IgG-Produktion und dem Behinderungsgrad oder dem Progressionsindex der Krankheit.

Ebenfalls keinen prognostischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf hatten nach Phadke [82] pathologische CCT Befunde, die bei Krankheitsbeginn nachgewiesen worden waren.

Die Vielzahl der unterschiedlichen Prädiktoren, deren Wertigkeit sich zudem zeitabhängig ändern kann [99], und die zum Teil gegensätzlich eingeschätzte Bewertung in Bezug auf die Prognose des Krankheitsverlaufs könnten einmal mehr die Heterogenität der Encephalomyelitis disseminata unterstreichen und so auch die These einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung stützen. Andererseits müssen selbstverständlich die z.T. erheblichen methodischen Unterschiede, namentlich die Zielgrößendefinition betreffend, bedacht werden.

4.3 Übergang von definierten Formen der Erstmanifestation in eine gesicherte Encephalomyelitis disseminata

Als klinische Erstmanifestationen einer Encephalomyelitis disseminata sind Störungen vieler Funktionssysteme bekannt. Während jedoch vegetative Störungen, psychische Auffälligkeiten und epileptische Anfälle als Erstmanifestationen selten aufzutreten scheinen, sind Sehnervenentzündungen, Störungen der Sensibilität, der Motorik, des Kleinhirns und des Hirnstamms häufig vorhanden [22; 39; 41; 70; 71; 85; 104; 110; 111; 118; 128].

4.3.1 Übergang von einer Optikusneuritis in eine eindeutige multiple Sklerose

Der Übergang einer reinen Neuritis des Nervus opticus in eine eindeutige multiple Sklerose wird von Miller et al. [70] in 33% der Fälle während einer durchschnittlichen Zeitdauer von einem Jahr beschrieben, wenn nur klinische Kriterien berücksichtigt werden. Wurden neu aufgetretene MRT-Herdaktivitäten mit einbezogen, so stieg die Rate innerhalb eines Jahres auf 41,5%.

In einer Studie von Kinnunen [39] entwickelten 19 % der Patienten, die eine Optikusneuritis erlitten hatten, innerhalb einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 5,1 Jahren eine eindeutige multiple Sklerose. Für eine Subpopulation der Studie mit Patienten aus der Region Uusimaa gab er das wahrscheinliche Risiko, eine Encephalomyelitis disseminata zu entwickeln, mit 38 % in einer 9-Jahresperiode an.

Kahana et al. [37] gaben die prozentuale Häufigkeit der Patienten, bei denen innerhalb einer 10-Jahresperiode nach einer Sehnervenentzündung eine multiple Sklerose auftrat, mit 32,3% und nach 14 Jahren Beobachtungsdauer mit ca. 50% an.

Söderström et al. [110] konnten bei 28% ihrer Patienten innerhalb einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 2 Jahren die Entwicklung einer eindeutigen multiplen Sklerose nachweisen.

Sandberg - Wollheim et al. [104] schätzten das Risiko für das Auftreten einer eindeutigen multiplen Sklerose nach einer stattgefundenen monosymptomatischen Optikusneuritis innerhalb einer 15-Jahresperiode auf 45%.

Mit zunehmender Beobachtungsdauer steigt das Risiko, eine eindeutige multiple Sklerose zu entwickeln, bis auf 85% an. Diese Beobachtung von hohen kumulativen Progressionsraten erst bei langer Beobachtungsdauer stimmt mit den Beobachtungen überein, die für Augenstörungen als Symptom einer Encephalomyelitis disseminata gemacht wurden. In einigen Studien wurde gezeigt, daß Optikusneuritiden einen benigneren Verlauf anzeigen und daß eine längere Zwischenschubintervalldauer häufiger beobachtet wurde als bei den anderen Funktionssystemstörungen. Wikström und Palo [129] fanden ein gleiches demographisches und geographisches Verteilungsmuster für das Auftreten von MS und Optikusneuritiden in Finnland als möglichen Hinweis auf sich teilweise überschneidende Risikofaktorkonstellationen.

Die Ergebnisse, die auf der Auswertung von an hospitalisierten Patienten erhobenen Daten beruhen, stellte Kurtzke [45] in einer tabellarischen Übersicht epidemiologischen Serien gegenüber. Hier zeigte sich, daß der Übergang von einer Sehnervenentzündung in eine MS bei den Klinikpatientenbeobachtungen im Durchschnitt häufiger auftritt als bei den bevölkerungsbezogenen Auswertungen. Dieser Unterschied bezüglich der verschiedenen Patientengruppen steht in Übereinstimmung mit den in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Studienvergleichen.

4.3.1.1 Prädiktoren für den Übergang der Optikusneuritis in eine gesicherte multiple Sklerose

.1 Demographische Variable

Entgegen der vorherrschenden Meinung, daß dem Geschlecht bei der multiplen Sklerose in Bezug auf die Prognose keine oder aber nur eine geringe Wertigkeit zukommt, fand Kinnunen [39] für Frauen mit einer erlittenen Optikusneuritis eine höhere Rate an späteren Übergängen in eine multiple Sklerose.

Das Erkrankungsalter ist nach Kahana et al. [37] ein Prädiktor für die spätere Entwicklung einer multiplen Sklerose. So beobachteten sie bei 56,2% der Patienten mit einem Erkrankungsalter von ≤ 20 Jahren später den Übergang in eine eindeutige multiple Sklerose, bei den älter als 50-Jährigen dagegen in nur 14,3% der Fälle. Sandberg-Wollheim et al. [104] fanden ebenfalls ein erhöhtes Risiko für jüngere Patienten.

.2 Liquorbefunde als Prädiktoren

Söderström et al. [110] bewerteten den Nachweis oligoklonaler Banden von IgG als zuverlässigsten Prädiktor für den Übergang von einer Optikusneuritis in eine Encephalomyelitis disseminata. In 94% der davon betroffenen Fälle war der Nachweis positiv. Eine enge Korrelation fanden sie außerdem für den Vergleich von oligoklonalen Banden und erhöhtem IgG-Index mit pathologischen, für multiple Sklerose typischen MRT-Befunden.

Sandberg - Wollheim et al. [104] fanden ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer Sehnervenentzündung, eine multiple Sklerose zu entwickeln, wenn im Liquor oligoklonales IgG nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich fanden sie ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer Liquorpleozytose.

Eine eindeutige Koppelung der Höhe der lokalen IgG-Produktion mit dem Risiko, eine MS nach monosymptomatischer Optikusneuritis zu entwickeln, wurde von Schipper [106] beobachtet.

Eine hoch signifikante Korrelation zwischen positivem Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor und demyelinisierten Herden im MRT wurde von Rolak et al. [95] beobachtet. Für die Beurteilung des Risikos für Patienten mit oligoklonalen Banden im Liquor und Normalbefund im MRT war jedoch der Beobachtungszeitraum von zwei Jahren zu kurz.

.3 MRT-Befunde als Prädiktoren

Miller et al. [70] untersuchten in ihrer Studie Patienten mit einer klinisch isolierten Optikusneuritis und unterteilten diese in zwei Gruppen, d. h. Patienten mit Herden im MRT und Erkrankte mit MRT-Normalbefunden. Sie zeigten, daß Patienten mit disseminierten Herden im MRT bei Krankheitsbeginn innerhalb eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von zwölf Monaten in 56% eine eindeutige multiple Sklerose entwickelten gegenüber 16% aus der Gruppe mit Normalbefunden in der Bildgebung.

Söderström et al. [110] beschrieben bei insgesamt 28% der von ihnen untersuchten Patienten mit einer monosymptomatischen Optikusneuritis einen Übergang in eine eindeutige multiple Sklerose in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren. 70% dieser MS-Patienten zeigten bereits bei Krankheitsbeginn mindestens 3 Herdbefunde im MRT, 12% 1-2 Läsionen und 18% einen Normalbefund im Kernspintomogramm. Demgegenüber zeigten nur 47% der monosymptomatisch gebliebenen Patienten mindestens 3 Herdbefunde im MRT, 9% 1-2 Läsionen und 44% einen Normalbefund im Kernspintomogramm bei Krankheitsbeginn.

Frederiksen et al. [27] fanden in ihrer Studie innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 1-20 Monaten, daß kein Patient mit einem Normalbefund im MRT eine eindeutige multiple Sklerose entwickelte. Dagegen zeigten 23% der Patienten mit initial pathologischen MRT-Befunden einen Übergang in eine multiple Sklerose im gleichen Beobachtungszeitraum.

Filippi et al. [24] beschrieben in ihrer Verlaufsstudie die Wertigkeit der MRT zur Entwicklung einer multiplen Sklerose nach klinisch isoliert aufgetretenen Erstmanifestationen und zur Dignität des Krankheitsverlaufs. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren gingen 90% der Patienten mit einem Herdvolumen $\geq 1,23 \text{ cm}^3$ im MRT in eine multiple Sklerose über. Dagegen entwickelten nur 55% der Patienten mit einem Herdvolumen $< 1,23 \text{ cm}^3$ und 6% der Patienten mit einem Normalbefund im MRT eine MS. Ein Krankheitsverlauf mit mittlerer bis schwerer Behinderung wurde für 52% der Patienten mit einem Herdvolumen $\geq 1,23 \text{ cm}^3$, für 23% mit einem Herdvolumen $< 1,23 \text{ cm}^3$ und keinem mit Normalbefund im MRT beschrieben. Diese Risikoangaben galten jeweils für die drei einzeln untersuchten Untergruppen mit isolierter Optikusneuritis, reinen Spinalmark- und isolierten Hirnstammaffektionen.

Sharief et al. [107] fanden in ihrer 18 monatigen Verlaufsstudie zu Liquor- und MRT-Prädiktoren für den Übergang in eine MS einen positiven Vorhersagewert von 89% für oligoklonales IgM, 78% für oligoklonales IgG und 70% für multifokale Herde im MRT.

4.3.2 Übergang von einer isolierten Hirnstammstörung oder Spinalmarkaffektion in eine eindeutige multiple Sklerose

Miller et al. [71] zeigten in ihrer Studie, daß ein Risiko für Patienten mit isoliert aufgetretenen Hirnstammsyndromen besteht, in der Folgezeit eine multiple Sklerose zu entwickeln. Dieses kumulative Risiko ist mit 57% vergleichbar mit dem Risiko nach einer isoliert aufgetretenen Optikusneuritis, wenngleich es hier in einem kürzeren Beobachtungszeitraum von 31 Monaten erreicht wird. Das Risiko ist stark abhängig von der Präsenz von oligoklonalen Banden und Herden im MRT bei Krankheitsbeginn. Die Wahrscheinlichkeit wird für erstere mit 87,5% und für letztere mit 65% beziffert und ist somit, wie auch bei den isoliert aufgetretenen Optikusneuritiden, höher beim Nachweis von oligoklonalem IgG. Keiner der Patienten mit Normalbefund im MRT entwickelte in dem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 14,8 Monaten klinisch einen weiteren Schub. Demgegenüber entwickelten 27% der Patienten mit unauffälligem Liquor eine eindeutige multiple Sklerose.

Paolino et al. [77] zeigten in ihrer prospektiven Studie ebenfalls einen deutlich höheren prädiktiven Wert der oligoklonalen Banden von IgG im Vergleich zu MRT-Befunden für die Entwicklung einer MS für Patienten mit isoliert aufgetretenen Hirnstamm- oder Spinalmarksyndromen. So lag der prädiktive Wert für oligoklonale Banden bei 92,2% bei einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 85,7%, während die MRT-Befunde lediglich mit einem prädiktiven Wert von 81,7%, einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 71,4% behaftet waren.

4.3.3 Übergang von isoliert aufgetretenen Sensibilitätsstörungen in eine eindeutige multiple Sklerose

Den Übergang von isoliert aufgetretenen Sensibilitätsstörungen in eine eindeutige Encephalomyelitis disseminata beschrieben Kostulas und Mitarbeiter [41] in 17% der von ihnen untersuchten Fälle in einem Beobachtungszeitraum von 8 - 218 Monaten. Bei diesen Fällen betrug der positive Prädiktionswert von oligoklonalem IgG 100%, während keiner der Patienten mit negativen Befunden für oligoklonales IgG eine gesicherte multiple Sklerose entwickelte.

4.4 Epidemiologische Studie Darmstadt

4.4.1 Beschreibung und Ziel der Studie

Als Beitrag zur epidemiologischen Diskussion wurde 1979 in der Neurologischen Klinik der Städtischen Kliniken Darmstadt von Firnhaber und Mitarbeitern eine Feldstudie in einem umschriebenen Areal in Südhessen (siehe Kapitel 2.1) begonnen und bis heute prospektiv weitergeführt [48; 50; 52-54]. Das Studienkollektiv wurde von Patienten mit einer "möglichen" bzw. "fraglichen" multiplen Sklerose gebildet, die über die niedergelassene Ärzteschaft, die das Areal versorgenden neurologischen Kliniken und die lokalen Zweigstellen der Deutschen Multiple-Sklerose-Gesellschaft in Erfahrung gebracht und zu Hause oder in der eigenen Klinik nachuntersucht wurden. Sie wurden nach den Kriterien von H. Bauer [6] in die Kategorien "eindeutige", "wahrscheinliche" und "fragliche" Fälle von MS klassifiziert. Das Ziel der Studie bestand darin, neben der Ermittlung der epidemiologischen Grundparameter (Prävalenz, Inzidenz und Mortalität) mögliche Risikounterschiede zwischen deutscher und nichtdeutscher Wohnbevölkerung in Abhängigkeit von unterschiedlichen lokalen Gegebenheiten aufzudecken.

Die ermittelten Risikounterschiede bildeten ferner die Grundlage für weitere analytische Betrachtungen in Form ökologischer Korrelationsstudien. So wurde die ursprünglich als Vergleichsstudie konzipierte Arbeit zu der methodisch ähnlich angelegten Studie in Südniedersachsen, die seit Mitte der 60-iger Jahre ebenfalls prospektiv weitergeführt wird, durch eine Reihe analytischer Untersuchungen ergänzt [48; 49].

Durch diese "Darmstädter Studie" wurde die Infrastruktur für die vorliegende Arbeit geschaffen. So setzt sich z. B. das hier untersuchte Patientengruppen aus den Fällen der Kategorie "fragliche MS" zusammen, soweit sie anlässlich der betroffenen Krankheitsepisode in der Neurologischen Klinik Darmstadt behandelt wurden.

4.4.2 Kurze Zusammenfassung der für die eigene Arbeit wichtigen Ergebnisse der Feldstudie

Die Prävalenz wurde für den Stichtag 31.12.1980 für Patienten mit einer eindeutigen oder wahrscheinlichen MS zu 85 pro 100000 ermittelt. Es wurde ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der deutschen Wohnbevölkerung mit 91 pro 100000 und der mediterranen Gastarbeiterbevölkerung mit 19,9 pro 100000 nachgewiesen. Die seit 1979 prospektiv ermittelte Inzidenz betrug für die Gesamtbevölkerung 3,8 pro 100000. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag, geschlechtsunabhängig, bei 32 Jahren. Das durchschnittliche Sterbealter betrug 58 Jahre bei einer mittleren Krankheitsdauer bis zum Tod von 25 Jahren. Die bezüglich des Krankheitsverlaufs und der Prognose wichtigen Ergebnisse wurden 1987 und 1992 [52; 53] veröffentlicht. Als gutartig wurden die Fälle gewertet, die einen DSS-Wert von 0-2 nach 10 Jahren Krankheitsdauer aufwiesen. Patienten mit einem DSS-Wert von 7-9 nach 15 Jahren Krankheitsdauer wurden zu den malignen Verlaufsformen von MS gezählt. Es zeigte sich hier, daß in 19% der Fälle eine benigne und in 7,9% eine maligne Verlaufsform vorlag [52]. Der Anteil an Frauen in der Patientengruppe mit benigner Verlaufsform war höher, der Unterschied zu den Männern war jedoch statistisch nicht signifikant. Eine ungünstige Prognose bestand für Patienten, die einen chronisch-progredienten Krankheitsverlauf zeigten. Das Erkrankungsalter für sich betrachtet ergab keinen signifikanten Einfluß, war jedoch streng assoziiert mit dem Verlaufstypus. Höheres Erkrankungsalter, hohe Anzahl affizierter Funktionssysteme und frühe Kleinhirnsymptome zeigten bei univariater Auswertung eine schlechtere Prognose. Prädiktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf wurden nicht gefunden.

4.5 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

In der vorliegenden Studie zeigt das Geschlechtsverhältnis (Frauen/ Männer) von 1,57:1 einen höheren Anteil an Frauen, der jedoch nicht so deutlich ausfällt wie in vielen anderen Untersuchungen, mit einigen aber noch vergleichbar ist. Brønnum-Hannsen et al. [11] fanden ein Geschlechtsverhältnis von 1,33:1, Lauer et al. [50] 1,9: 1, Phadke [82] 1,8:1, Poser et al. [86] 1,9:1, Runmarker et al. [99] 1,5:1 und Sharief et al. [108] 1,5:1.

Das durchschnittliche Alter bei der Erstmanifestation der Erkrankung war mit 30,9 Jahren in guter Übereinstimmung mit anderen Untersuchern. So fanden Detels et al. [17] ein Erkrankungsalter von durchschnittlich 33,4 Jahren, Lakner [47] von 31,1 Jahren, Lauer et al. [50] von 30,3 Jahren, Miller et al. [72] von 32,2 Jahren, Poser et al. [86] von 30 Jahren, während Riise et al. [93], die noch nach der Verlaufsform unterschieden hatten, das Erkrankungsalter bei den Kranken mit schubförmiger Verlaufsform mit 30,4 Jahren angaben.

Anhand von 136 Verlaufsuntersuchungen wurde versucht, Prädiktoren für das Risiko, einen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden, zu bestimmen, nachdem ein monoepisodisches entzündliches ZNS-Syndrom im Sinne eines Erstschubes einer multiplen Sklerose vorangegangen war. Die vermuteten Prädiktoren wurden auf ihren Einfluß hin mit der Kaplan-Meier-Methode und dem Cox'schen Regressionsmodell untersucht. Ihre univariate Signifikanz wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt, die eventuell eigenständige prädiktive Bedeutung über die Parameter des Cox-Modells bestimmt.

Die gefundenen Ergebnisse zeigen bei univariater Analyse statistisch signifikante Unterschiede für die folgenden bei Krankheitsbeginn vorliegenden Variablen: „Lebensalter ≥ 30 “ ($\alpha < 0,05$), „ausschließlich Augenstörungen als Krankheitssymptom“ ($\alpha < 0,05$), „Anzahl betroffener Funktionssysteme ≥ 3 “ ($\alpha < 0,05$), „erhöhte Zellzahl im Liquor“ ($\alpha < 0,05$), „erhöhtes Gesamteiweiß im Liquor“ ($\alpha < 0,05$), „tägliche intrathekale IgG-Synthese von $> 5\text{mg}$ “ ($\alpha < 0,05$), „mindestens ein pathologischer Liquorparameter“ ($\alpha < 0,01$) und „ausschließliche Latenzzeitverlängerung im VEP“ ($\alpha < 0,001$).

Für die Variablen „Störung der Motorik“ und „Steroidtherapie“ zeigte sich ein statistisch grenzwertiger ($0,05 < \alpha \leq 0,1$) und für „Kleinhirnstörung“ ein allenfalls tendenzieller Unterschied ($\alpha < 0,2$).

Von den zuvor genannten Variablen waren die Merkmale "jüngeres Lebensalter", "Störungen der Motorik oder des Kleinhirns", "hohe Anzahl betroffener Funktionssysteme", "pathologische Erhöhung von Zellzahl, Gesamteiweiß und täglicher IgG-Produktion im Liquor", "ausschließliche Latenzzeitverlängerung im VEP" und "Steroidbehandlung" mit einer Verkürzung des Zwischenschubintervalls, und "monosymptomatische Augenstörungen" mit einer Verlängerung desselben verknüpft.

Der bedeutsamste multivariate Einfluß auf die Zielvariable wurde für die Einflußgrößen „ausschließliche Latenzzeitverlängerung im VEP“ (β -Koeffizient=0,7052), „keine Augenstörungen bei Krankheitsbeginn“ (β -Koeffizient=0,4171), „tägliche intrathekale IgG-Produktion > 5mg“ (β -Koeffizient=0,3341) und „mehr als zwei betroffene Funktionssysteme beim Erstschub“ (β -Koeffizient=0,3072) mit der Analysemethode „Rückwärts Wald“ (stufenweise Ausschlußmethode) des Modells der Cox'schen Regression (SPSS) ermittelt.

4.6 Mögliche Gründe für den hohen Anteil an benignen Krankheitsverläufen

Das längste in dieser Studie beobachtete 1. Zwischenschubintervall hatte 95 Monate betragen. Zu diesem Zeitpunkt lag die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Studienpopulation, keinen zweiten Schub zu erleiden, bei 40%. Das bedeutet, daß ein hoher Anteil an benignen Krankheitsformen in dieser Verlaufsbeobachtung existiert. Hierfür gibt es die folgenden Erklärungsmöglichkeiten:

1. Methodisch bedingte Untererfassung

Hierzu ist anzumerken, daß eine sehr gute Responderrate bei den niedergelassenen Ärzten und den angeschriebenen Patienten bestand, so daß bei 91,3% der Fälle eine Verlaufsbeobachtung stattfinden konnte. Da die von den Ärzten als weiterhin ohne Zweitschub gemeldeten Patienten nicht nachuntersucht bzw. befragt worden sind, könnten hier in der Zwischenzeit erfolgte Schübe nicht erfaßt worden sein. Hierbei könnte es sich jedoch allenfalls um leichte Schübe gehandelt haben, die keiner therapeutischen Konsequenz bedurften, welche dem behandelnden Arzt ja keinesfalls entgangen wäre. In jedem Fall ist hier ein günstiger Verlauf zu unterstellen, da kein erneuter Klinikaufenthalt stattfand. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Selektion bei den 8,7% der Fälle, in denen eine Verlaufsbeobachtung nicht möglich war. Hier könnte ein Verlust der Beobachtung infolge eines Todesfalls eingetreten sein, da der Vitalstatus nicht systematisch erfaßt wurde.

Dies ist jedoch bei der relativ kurzen Beobachtungsdauer von 12 Jahren und 7 Monaten und der Tatsache, daß es sich sämtlich um Erstmanifestationen handelt, unwahrscheinlich. Es ist wahrscheinlicher, daß der Verlust der Verlaufsbeobachtung durch Emigration aus dem Areal bedingt ist. Trifft dies zu, so wäre hier ebenso ein günstiger Verlauf zu unterstellen, da Mobilität gegen einen schweren Krankheitsverlauf und gegen eine chronische Progredienz spricht. Zu diesem Aspekt hatten Miller et al. [72] festgestellt, daß in ihrer Studie die höchste Anzahl an sogenannten "lost to follow up"- Fällen in der Gruppe der Patienten mit niedriger Behinderung bei Krankheitsbeginn und die niedrigste Rate bei den schweren Krankheitsverläufen bestand. Ihrer Ansicht nach reflektierte die hohe Zahl der kompletten Verlaufsbeobachtungen in der Gruppe der Patienten mit schweren Behinderungen den Verlust an Mobilität und die zwangsläufig höhere Inanspruchnahme medizinischer Betreuung.

2. Es handelt sich hier tatsächlich um benignere Krankheitsverläufe, da die Daten von einem bevölkerungsbezogen ermittelten Patientengruppen stammen. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren wie in Kapitel 4.1.3 beschrieben.

4.7 Rolle der Prädiktoren für die Krankheitsentwicklung

In der vorliegenden Studie wurden bei Patienten mit einer Erstmanifestation einer Encephalomyelitis disseminata, die die Kriterien für die Einstufung "fraglich" nach Bauer erfüllten, verschiedene Variablen untersucht, welche die Entwicklung eines zweiten Schubes und damit eine Höherklassifizierung in "wahrscheinliche" oder "eindeutige" MS, beeinflussen könnten. Die Ergebnisse wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und durch den Log-Rank-Test und das Cox'sche Regressionsmodell auf Signifikanz geprüft.

Der statistisch bedeutsamste Einfluß bestand für den Nachweis von ausschließlichem Auftreten von Latenzzeitverlängerungen bei den VEP. Der Median bei Patienten mit diesem Merkmal für das Erleiden des zweiten Schubes lag bei 9 Monaten gegenüber 95 Monaten bei Patienten mit Normalbefund. Dieser Unterschied war hoch signifikant. Bestand eine reine Amplitudenreduktion oder aber diese kombiniert mit einer Latenzzeitverlängerung, lag der Median bei 87 Monaten und unterschied sich somit nicht signifikant von der Gruppe mit Normalbefunden. Da bei einer akuten Entzündung des Sehnerven außer der verlängerten Latenzzeit oft auch eine Amplitudenreduktion zu verzeichnen ist, könnte bei den Patienten mit ausschließlicher Latenzzeitverlängerung eine klinisch stumme Optikusneuritis früher

stattgefunden haben. Diese Patienten hätten somit die Kriterien für eine räumliche und zeitliche Dissemination in Wahrheit bereits erfüllt, so daß es sich im pathologischen Sinne hier nicht um wirkliche Fälle einer Erstmanifestation der Krankheit handelt. Da die zeitliche Aufeinanderfolge der Schübe in den frühen Phasen des Verlaufs in kürzeren Abständen erfolgt [125, 128], wäre somit das relativ kurze Zwischenschubintervall erklärt.

Von den untersuchten Liquorparametern ließen sich die "oligoklonalen Banden von IgG" nicht statistisch auswerten. Alle übrigen Parameter hatten einen signifikanten Einfluß auf die Länge des 1. Zwischenschubintervalls. Patienten, die ein Gesamteiweiß von mehr als 50 mg/dl hatten, erlitten im Durchschnitt nach 21 Monaten den zweiten Schub. Überschritt die tägliche intrathekale Synthese von IgG 5mg, so wurde der Median nach 21 Monaten und bei einer Zellzahl höher als $12/3$ nach 38 Monaten erreicht. Bei positivem Nachweis von mindestens einem der vorgenannten Liquorparameter lag der Median bei 38 Monaten. Zeigten die gemessenen Liquorparameter allesamt keine pathologisch erhöhten Werte, so wurde der Median nicht erreicht. Der letzte Ausfall war hier bei 83 Monaten zu verzeichnen mit einer kumulativen "Überlebenswahrscheinlichkeit" von 65,4% zu diesem Zeitpunkt. Patienten mit wenigstens einer pathologischen Abweichung der vorgenannten Liquorparameter besitzen also ein deutlich höheres Risiko, einen zweiten Schub zu erleiden. Dies steht teilweise in Einklang mit Schipper [106], ist aber konträr zu anderen Untersuchungen [5; 35; 81; 82], die für pathologische Liquorparameter keine prognostische Wertigkeit feststellen konnten; allerdings war dort nicht gezielt das erste Zwischenschubintervall untersucht worden.

Betrachtet man die beim Erstereignis klinisch betroffenen Funktionssysteme auf ihren Einfluß den zweiten Schub betreffend, so wurde für die Gruppe der Patienten mit einer isoliert aufgetretenen Sehnervenentzündung gegenüber mit sonstigen Störungen Erkrankten ein längeres 1. Zwischenschubintervall beobachtet. Nach 74 Monaten betrug in der Gruppe der Patienten mit Augenstörungen die Wahrscheinlichkeit, keinen zweiten Schub zu erleiden 57,6%, während bei den an übrigen Funktionsstörungen Erkrankten dieselbe Wahrscheinlichkeit bereits nach 22 Monaten erreicht wurde. Dies steht in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen [11; 72; 81; 82; 85; 93; 99; 127]. Eine günstigere Prognose für das Auftreten von Sensibilitätsstörungen oder Hirnstammstörungen, wie sie von anderen Autoren [11; 75; 82; 99; 120; 121] behauptet wurde, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden.

Eine Verschlechterung der Prognose deutete sich unter den Funktionssystemstörungen lediglich für das Vorhandensein von Störungen der Motorik bei der Erstmanifestation und dies auch nur mit statistisch grenzwertiger Signifikanz (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 8\%$) an. Waren motorische Störungen beim Erstschub vorhanden, so lag die mittlere Länge des 1. Zwischenschubintervalls bei 22 Monaten gegenüber 83 Monaten, wenn keine motorischen Störungen auftraten. Eine schlechtere Prognose für Kleinhirnstörungen, wie sie in großer Übereinstimmung bei anderen Autoren [11; 81; 82; 93; 127] beschrieben wurde, und für Hirnstammstörungen [92; 127] konnten hier nicht bestätigt werden. Eventuell wird die prognostische Wertigkeit dieser beiden Störungen erst mit der Änderung der Verlaufsform der Erkrankung von anfänglich schubförmig in sekundär chronisch-progredient deutlich. Möglich wäre auch, daß sich deren negative Auswirkungen auf die Krankheitsprognose erst im späteren Verlauf zeigen. Runmarker und Andersen [99] beschrieben zu letzterem Aspekt in ihrer Studie eine Änderung der prognostischen Wertigkeit für verschiedene Faktoren im zeitlichen Verlauf. So fanden sie, daß z. B. eine Prognose für Störungen von afferenten Bahnen für einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren günstig war. Nach 15 und 25 Jahren konnte diese Einschätzung nicht mehr bestätigt werden.

Beim Vergleich zwischen monosymptomatischer Erstmanifestation der Krankheit und dem Auftreten von Störungen mehrerer Funktionssysteme konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Erst die Aufschlüsselung nach der Anzahl der betroffenen Funktionssysteme ergab mit statistischer Signifikanz eine um so deutlichere Verkürzung des 1. Zwischenschubintervalls, je mehr Störungen beim Erstschub vorhanden waren. So lag z.B. der Median bei Patienten mit Monosymptomatik bei 74 Monaten gegenüber 17 Monaten bei Patienten mit mindestens drei betroffenen Funktionssystemen. Für zwei betroffene Funktionssysteme lag der Median bei 64 Monaten. Die Tendenz, früher einen zweiten Schub zu erleiden, in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Funktionssysteme bei Krankheitsbeginn, ist somit eindeutig und statistisch signifikant. Das Risiko steigt jedoch erst mit drei betroffenen Systemen, so daß hier die Unterscheidung in Mono- und Polysymptomatik zu ungenau wäre und den tatsächlichen Gegebenheiten nicht entspricht.

Im Vergleich mit den zuvor genannten Parametern ist der Einfluß des Lebensalters bei Krankheitsbeginn zwar statistisch signifikant, jedoch am Gesamtrisiko am wenigsten beteiligt. Für die Patientengruppe, die bis zum 30. Lebensjahr erkrankte, war die Wahrscheinlichkeit für 50% der Kranken, einen zweiten Schub zu erleiden, nach 38 Monaten gegeben gegenüber 87 Monaten bei den Patienten, die bei der Erstmanifestation älter als dreißig Jahre waren.

Dies bedeutet, daß bei einem späteren Krankheitsbeginn die Entwicklung einer multiplen Sklerose über einen größeren Zeitraum stattfindet und somit eine günstigere Prognose zu stellen ist. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den meisten anderen Untersuchungen, die bei Krankheitsbeginn im höheren Lebensalter eine schlechtere Prognose für den Krankheitsverlauf feststellten. Hier ist jedoch anzumerken, daß sich die Kriterien unterscheiden, da in der vorliegenden Studie das 1. Zwischenschubintervall und nicht der Behinderungsgrad als prognostische Größe beurteilt wurde. Insbesondere könnte in der eigenen Studie der eventuell später erfolgende Übergang in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf nicht hinreichend erfaßt worden sein [100].

Der Einfluß der Behandlung von Patienten bei der Erstmanifestation mit Steroiden war statistisch grenzwertig signifikant und zeigte eine günstigere Prognose für die unbehandelten Erkrankten. So hatten 50% der steroidbehandelten Patienten nach 38 Monaten einen zweiten Schub erlitten gegenüber 83 Monaten bei den Unbehandelten. Da die Möglichkeit einer Selektion bestand, nämlich daß überwiegend Patienten mit scheinbar schwerem Krankheitsverlauf, z.B. mit polysymptomatischer Manifestation, Gangstörungen, schwerer Ataxie oder dramatischem Visusverlust, behandelt wurden und die benigner anmutenden Fälle nicht, ist die Variable "Steroidbehandlung" über die anderen Merkmale stratifiziert worden, d.h. es wurde bei allen Einflußgrößen jeweils in die Untergruppen "behandelt" und "unbehandelt" unterteilt und anschließend mit der Kaplan-Meier-Methode die jeweiligen "Überlebenschancen" ermittelt. Hier zeigte sich, wenn auch statistisch nicht signifikant, daß in keinem Fall der Median des 1. Zwischenschubintervalls bei steroidbehandelten Patienten länger war als bei den Unbehandelten (Daten nicht aufgeführt). Der somit konfundierte Charakter der Beziehung zwischen Steroidbehandlung und der Zielgröße wurde durch die Ergebnisse der Cox-Regression bestätigt.

Die Variablen "Geschlecht", "Sozialstatus bei Krankheitsbeginn", "Nationalität", "pathologische SEP-Befunde" und "Nachweise von entzündlichen Herden im CT" hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Entwicklung eines zweiten Schubes einer multiplen Sklerose. Bei der Untersuchung der MRT-Befunde ergab sich zwar ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Nachweis von Arealen gesteigerter Signalanhebung und Patienten mit Normalbefunden, der aber aufgrund der geringen Fallzahl von 24 für die multivariate Analyse unberücksichtigt blieb.

Im Cox' schen Regressionsmodell wurde schließlich für die vier Prädiktoren „ausschließliche Latenzzeitverlängerung im VEP“, „keine Augenstörungen bei Krankheitsbeginn“, „tägliche intrathekale IgG-Produktion >5mg“ und „mehr als zwei betroffene Funktionssysteme beim Erstschub“ ein voneinander unabhängiger statistisch signifikanter Einfluß auf die Länge des ersten Zwischenschubintervalls nachgewiesen und diesen Variablen in absteigender Folge eine quantitative Gewichtung beigemessen. Bei diesen Prädiktoren ist also ein eigenständiger Beitrag zur Ereigniswahrscheinlichkeit anzunehmen, unabhängig von der Tatsache, daß sie in zufälliger Korrelation mit anderen Faktoren stehen.

4.8 Bedeutung der Ergebnisse

Die in der vorliegenden Studie erhaltenen Ergebnisse können vor allem für die Aufklärung und Beratung der Patienten einerseits und die Frage nach der frühen, beim Erstschub einsetzenden Therapiebedürftigkeit andererseits von Bedeutung sein.

Die Encephalomyelitis disseminata ist bei einem Großteil der Bevölkerung [13] und z.T. auch bei Krankenhausärzten als eine Krankheit angesehen, die zwangsläufig zu Bettlägerigkeit, Rollstuhlpflichtigkeit oder zum Tode führt. Diese Sichtweise ist bei den Ärzten vor allem dadurch begründet, daß sie in einer Klinik ein selektiertes Krankengut behandeln und die Anzahl von sogenannten benignen Fällen unterschätzen. Die Patienten mit einem ausschließlichen Einzelschubverlauf oder mit einer jahrelangen Remission gelangen nicht mehr bzw. erst nach Jahren wieder zur stationären Aufnahme und sind damit auch nicht so gut erinnerlich. Im Vergleich dazu bleiben dann eher die Patienten im Gedächtnis, die einen chronisch-progredienten Krankheitsverlauf oder aber eine hohe Schubrate haben und deswegen immer wieder erneut stationär behandelt werden müssen.

Desweiteren findet bei den meisten Studien, die den Krankheitsverlauf einer Encephalomyelitis disseminata untersuchen, eine Selektion statt, da hier retrospektiv nur die Fälle betrachtet werden, deren Verlauf aus den Krankenakten ersichtlich ist. Frühe Krankheitsverläufe und benigne Verlaufsformen sind oft unterrepräsentiert, da sie z. B. bei Einzelschubfällen, nicht erfaßt werden konnten.

Der Anteil an benignen Verlaufsformen einer multiplen Sklerose ist tatsächlich höher, als es Studien, die auf Patientendaten aus Klinikpatientengruppen basierten, darstellten. Diese Aussage gründet sich durch die vorliegenden Ergebnisse und auf die Untersuchungen anderer Studien, die in Kapitel 4.1.2 aufgeführt wurden. Patienten, die einen Erstschub einer

multiplen Sklerose erlitten hatten, sollten gerade bei Vorhandensein günstiger prognostischer Parameter wie z. B. monosymptomatische Manifestation, reinen Augenstörungen, schubförmige Verlaufsform oder bei normalen Befunden des Liquors und der VEP über den hohen Anteil gutartiger Krankheitsverläufe aufgeklärt werden. So zeigt diese Studie, daß die Wahrscheinlichkeit, keinen zweiten Schub einer multiplen Sklerose zu erleiden, nach 7 bis 8 Jahren immerhin noch bei 40% liegt und bei Vorhandensein der oben beschriebenen prognostisch günstigen Faktoren zwischen 50% und 65% rangiert. Gerade bei einer solchen, chronischen Erkrankung, mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahrzehnt, also einem Abschnitt, in dem die berufliche und private Lebensplanung stattfindet, ist es besonders wichtig, auf einen möglicherweise gutartigen Verlauf hinzuweisen, da hier die psychische Belastung enorm hoch ist [13]. In diesem Zusammenhang ist wohl auch die erhöhte Suizidrate bei multiple Sklerosekranken, die nach Weinshenker [128] 7-fach erhöht ist, im Vergleich zur Normalbevölkerung zu sehen. Auch Sadovnick et al. [103] fanden ein 7,5-fach höheres Suizidrisiko für multiple Sklerose Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Der durchschnittliche Behinderungswert lag bei den betroffenen Patienten bei 4,6 auf der DSS, und kein Patient überschritt 7,5 Punkte, so daß hier überwiegend Kranke betroffen waren, die gehfähig und im täglichen Leben nicht stärker eingeschränkt gewesen sind. Hier ist zu vermuten, daß diese eher gering behinderten Patienten im Hinblick auf das vermeintlich unweigerlich eintreffende Siechtum der psychischen Belastung nicht gewachsen waren und ihr Leben vorzeitig selbst beendeten.

Ein weiterer Aspekt der Studie betrifft die Notwendigkeit von therapeutischen Maßnahmen bei Krankheitsbeginn. Es empfiehlt sich derzeit, den Erstschub so wenig invasiv wie möglich zu behandeln, solange hierzu keine eindeutigen Ergebnisse aktueller Studien vorliegen [113]. Diese Haltung gründet sich zum einen auf die hohe Zahl der benignen Krankheitsverläufe und weiter bestehender Einzelschubfälle, zum anderen konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden, daß eine Therapie des Erstschubes mit Steroiden die Entwicklung einer multiplen Sklerose günstig beeinflusst. Beck et al. [9] stellten in ihrer Studie zwar einen protektiven Effekt für Methylprednisolon im Hinblick auf die Entwicklung einer MS infolge einer Optikusneuritis fest, dieser bestand jedoch nur für Patienten, die mit einer hochdosierten intravenösen sogenannten Stoßtherapie behandelt wurden. Dieser Effekt wurde für das relativ kurze Zeitintervall von zwei Jahren beschrieben, in dem ein Übergang von einer monosymptomatischen Optikusneuritis in eine gesicherte multiple Sklerose signifikant geringer auftrat. Über 5 Jahre war hingegen kein signifikanter Unterschied feststellbar [9].

Für die orale Behandlung mit Methylprednisolon wurde kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe gesehen. Dagegen traten interessanterweise in dieser Patientengruppe häufiger neue Sehnervenentzündungen auf.

Ein weiteres Argument gegen eine Therapie sofort bei Krankheitsbeginn ist das Auftreten damit verbundener, unerwünschter Wirkungen. Bei Therapie mit dem Immunmodulator Interferon beta-1b, treten laut Hartung und Hohlfeld [31] bei bis zu 69% der Behandelten zumindest passager Entzündungen an der Injektionsstelle, zu 58% fieberhafte, grippeähnliche Symptome und in 41% der Fälle Myalgien auf. An unspezifischen Symptomen traten signifikant häufiger ein allgemeines Krankheitsgefühl und eine schnellere Ermüdbarkeit auf.

Bei der etablierten immunsuppressiven Behandlung mit Azathioprin ist mit dem Auftreten von unerwünschten gastrointestinalen und hämatologischen Wirkungen [2; 36; 40; 57; 119] zu rechnen. Weiterhin besteht bei diesem Medikament eine nachgewiesene teratogene Wirkung [36; 57; 119], so daß es nur unter strengem Konzeptionsschutz gegeben werden darf.

Bedenkt man nun, daß in der vorliegenden Studie kein Patient bei Krankheitsbeginn einen Behinderungsgrad > 3 auf der DSS erreichte und der Erkrankungsgipfel von Frauen im gebärfähigen Alter (mit eventuell bestehendem Kinderwunsch) gebildet wird, so muß hier bei der Betrachtung des Verhältnisses von unerwünschten Wirkungen zu möglichem Nutzen von einer Therapie des Erstschubes, wie sie zuletzt von Lublin [59] erwogen wurde, vorerst eher abgeraten werden. Die hier als signifikante Prädiktoren herausgestellten demographischen und klinischen Variablen sollten aber in jedem Fall im Hinblick auf den mittelfristigen und den Langzeitverlauf untersucht werden. Eventuell können sie als Richtschnur für den frühen Einsatz einer immunmodulierenden Therapie dienen.

5 Zusammenfassung

Die multiple Sklerose mit ihren 3 klinischen Verlaufssubformen "schubförmig", "sekundär chronisch-progredient" und "primär chronisch-progredient" weist sowohl im klinischen Symptomenbild als auch in der Verlaufsdynamik eine ausgesprochene Heterogenität auf. Als prognostisch ungünstig gelten in erster Linie der primär oder sekundär chronisch-progrediente Krankheitsverlauf, ein höheres Manifestationalter, eine initiale cerebelläre und/oder pyramidale Symptomatik und ein in der frühen Phase sich rasch kumulierendes funktionelles Defizit. Andere mögliche Einflußgrößen, insbesondere genetische Faktoren, Liquorparameter und primäre Behandlungsstrategien, sind diesbezüglich umstritten oder weitgehend negativ geblieben. Eine sowohl im Hinblick auf die Krankheitsdefinition im Einzelfall als auch in prognostischer Hinsicht, in absehbarer Zeit vielleicht sogar für die Therapie, relevante Frage ist die des Auftretens einer zweiten neurologischen Krankheitsepisode ("Schub", "Attacke") nach einer zunächst isoliert aufgetretenen Episode einer entzündlichen neurologischen Erkrankung, die von der Art der Symptomatik und nach den technisch-apparativen wie laborbezogenen Zusatzbefunden als Erstschub einer multiplen Sklerose aufgefaßt werden könnte. Die hierzu bislang vorliegenden Untersuchungen hatten in erster Linie die isolierte Optikusneuritis und monosymptomatische ZNS-Syndrome wie Querschnittsmyelitis, Episoden mit rein sensiblen Störungen und solche mit ausschließlicher Hirnstammsymptomatik zum Gegenstand. Bevölkerungsbezogene Daten wurden dabei jedoch nur für die Optikusneuritis vorgelegt, zudem war bei dieser die Wertigkeit der paraklinischen Zusatzbefunde nur anhand klinischer Serien untersucht worden.

In der vorliegenden eigenen Studie wurde die spezielle Frage der Fortentwicklung von einer "möglichen" bzw. "fraglichen" multiple Sklerose in eine "wahrscheinliche" oder "sichere" MS in Form entweder eines zweiten Krankheitsschubes oder des Übergangs in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf anhand einer Subkohorte mit einer derartigen Ereigniskonstellation aus einem bevölkerungsbezogen ermittelten umfangreichen MS-Krankengut (N=950) untersucht. Der Studienansatz entspricht einer gemischten historisch und prospektiv angelegten Kohortenstudie. Als Einschlusskriterien galten die klinisch gestellte Verdachtsdiagnose der multiplen Sklerose im Sinne einer Einzelattacke und die Zugehörigkeit zu der die epidemiologische Studienpopulation bildenden Bevölkerung eines definierten Areales in Südhessen sowie die Durchführung der ersten stationären abklärenden Untersuchung in der das Studienzentrum darstellenden Neurologischen Klinik in Darmstadt. Die Daten zum weiteren Krankheitsverlauf der Kohortenmitglieder wurden teilweise im retrospektiven Ansatz der

Einzelfalldokumentationen der epidemiologischen Feldstudie, ergänzt durch die Krankenblattarchive der Klinik, teilweise prospektiv (die nach den vorliegenden Aufzeichnungen ohne Zweitereignis gebliebenen und damit als zu zensierend anzusehenden Patienten betreffend) durch prospektives Nachfragen bei den weiterbehandelnden Ärzten und den Kohortenmitgliedern selbst in Erfahrung gebracht. Die Wahrscheinlichkeit des Ausfallsereignisses, d.h. des Auftretens einer weiteren Krankheitsepisode bzw. eines sekundär chronisch-progredienten Verlaufes wurde in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit nach den Methoden der Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier-Methode) ausgewertet, und der mögliche Einfluß von demographischen und klinischen Variablen wurde univariat mittels des Log-Rank-Testes und multivariat anhand des Cox'schen Proportional Hazard- Modells untersucht.

Von den 136 hinsichtlich des weiteren Verlaufes auswertbaren Patienten der Kohorte trat während der Beobachtungsperiode von Januar 1982 bis August 1995 bei 71 (45 Frauen, 26 Männern) das Ausfallsereignis ein, wobei das Intervall zwischen 2 Monaten und 12 Jahren stark variierte. Für die Gesamtkohorte ($N = 136$) lag der Median bei 67 Monaten (Standardabweichung: 17 Monate), und nach 95 Monaten (7,9 Jahre) hatten 40 % der Kohortenmitglieder das Zweitereignis (noch) nicht entwickelt. Bei der univariaten Auswertung anhand des Log-Rank-Testes waren ein Erkrankungsalter unter 30 Jahren, eine andere Anfangssymptomatik als eine monosymptomatische Optikusneuritis, das Betroffensein von mehr als 2 Funktionssystemen bei der initialen Episode sowie eine abnorm erhöhte Liquorzellzahl, ein erhöhtes Liquoreiweiß und eine gesteigerte intrathekale IgG-Syntheserate bzw. wenigstens einer der genannten Liquorparameter sowie eine Latenzzeitverzögerung im VEP (mit oder ohne gleichzeitige Amplitudenreduktion) statistisch signifikant ($P < 0,05$) mit der Ereigniswahrscheinlichkeit assoziiert. Ein niedrigerer sozioökonomischer Status (manuelle Berufstätigkeit zu Krankheitsbeginn), das Vorhandensein motorischer bzw. pyramidaler Störungen bei der Ausgangsepisode, das Vorliegen multipler Herdbildungen in der Kernspintomographie und die Anwendung einer Steroidtherapie bei der initialen Krankheitsattacke waren diesbezüglich grenzwertig signifikant ($P 0,05 < P < 0,1$). Hingegen waren das Geschlecht, die Nationalität, die übrigen betroffenen Funktionssysteme beim Initialschub (darunter Hirnstammsymptome, eine rein sensible Anfangssymptomatik und zerebelläre Symptome), das Vorhandensein von 2 oder mehr im Vergleich zu einem Funktionssystem sowie die Befunde der somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) und der Computertomographie (CT) diesbezüglich ohne prädiktiven Wert. In der multivariaten Auswertung anhand des Cox'schen Regressionsmodells zeigten die Beteiligung von 3 oder mehr Funktionssystemen, eine über eine Optikusneuritis hinausgehende Anfangssymptomatik, Latenzzeitverlängerungen im VEP und eine gesteigerte

intrathekale IgG-Syntheserate einen eigenständigen Beitrag zum Risiko des Progresses in Form eines Zweitereignisses und damit des Überganges in eine gesicherte multiple Sklerose, während die übrigen univariat mit dem Risiko verknüpften Variablen sich diesbezüglich als konfundiert erwiesen.

Wenngleich die in den Ergebnissen zu Tage getretenen breiten Konfidenzintervalle eine Festlegung im Einzelfall enorm erschweren, lassen die Ergebnisse doch gewisse Trendausagen sowohl im Hinblick auf die Planung wissenschaftlicher Studien als auch die Beratung des einzelnen Kranken zu. Insbesondere erscheint es gerechtfertigt, bei einer Kombination von mehreren der in der vorliegenden Studie herausgestellten positiven prädiktiven Einflußgrößen von einer eher ungünstigen Prognose, die Entwicklung einer klinisch sicheren MS betreffend, auszugehen. Ob damit auch eine prognostische Voraussage über den in der eigenen Studie nicht untersuchten weiteren Langzeitverlauf möglich ist, kann in Anbetracht der stark kontroversen Datenlage in der Literatur, die initiale Schubhäufigkeit und die Zahl beteiligter Funktionssysteme betreffend, vorerst noch nicht beurteilt werden. Über den wissenschaftlich studientechnischen und den Beratungsaspekt hinausgehend ist von Interesse, ob die hier aufgezeigten prognostischen Prädiktoren auch als Richtschnur für therapeutische Entscheidungen dienen können. Da eine das hier untersuchte Zielereignis beeinflussende Therapie vorläufig nicht existiert, stellt sich diese Frage derzeit konkret noch nicht, entsprechende Untersuchungen sind aber beispielsweise für Interferon-beta 1a im Gange. In jedem Fall werden evtl. zukünftige derartige Entscheidungen, auch dann wenn sich krankheitsbezogene Prädiktoren wie die in der hiesigen Studie herausgestellten mit heranziehen lassen, angesichts potentieller Nebenwirkungen der jeweiligen Substanzen ein hohes Maß an ethischer Verantwortung erfordern.

Literaturverzeichnis

1. Altman D. G.: practical statistics for medical research. Chapman and Hall, London-New York, 1993
2. Amato M. P., Pracucci G., Ponziani G., Siracusa G., Fratiglioni L., Amaducci L: Long-term safety of azathioprine therapy in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 831-833
3. Andersson M., Alvarez-Cermeño J., Bernardi G., Cogato I., Fredman P., Frederiksen J., Fredrikson S., Gallo P., Grimaldi L. M., Grønning M., Keir G., Lamers K., Link H., Magalhaes A., Massaro A. R., Öhman S., Reiber H., Rönnbäck L., Schlupe M., Schuller E., Sindic C. J. M., Thompson E. J., Trojano M., Wurster U.: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57: 987-902
4. Arata L., Leonardi A.: Oligoclonal and polyclonal synthesis of IgG in the central nervous system: an isoelectric focusing study. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 47: 10-18
5. Bauer H. J., Firnhaber W., Winkler W.: Prognostic criteria in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Scie* 1965; 122: 542-551
6. Bauer H. J.: Communication to: Judgement of the validity of a clinical MS diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1972; 50: 71-74
7. Baum K., Girke W., Bräu H.: Erstmanifestation der Encephalomyelitis disseminata: MRT-Vergleichsstudie gegenüber gesicherter Encephalomyelitis disseminata. *Nervenarzt* 1986; 57: 455-460
8. Baum K., Nehring C., Girke W., Bräu H., Schörner W.: Multiple sclerosis: relations between MRI and CT finding, cerebrospinal fluid parameters and clinical features. *Clin Neurol Neurosurg* 1990; 92: 49-57
9. Beck R. W., Trobe J. D. for the Optic Neuritis Study Group: The optic neuritis treatment trial. Putting the results in perspective. *J Neuro-Ophthalmol* 1995; 15: 131-135
10. Beer S., Rösler K. M., Hess C. W.: Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 59: 152-159
11. Brønnum-Hansen H., Koch-Henriksen N., Hyllested K.: Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: a nationwide, long-term epidemiologic survey. *Neurology* 1994; 44:1901-1907
12. Bühl A., Zöfel P.: SPSS für Windows Version 6: Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. Addison-Wesley, Bonn-Paris 1994
13. Caplan L. R.: What to tell patients with their first attack of multiple sclerosis? *Eur Neurol* 1996; 36: 183-190
14. Cox D. R., Oakes D.: Analysis of survival data. Chapman and Hall, London-New York, 1990
15. Christensen E.: Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology* 1987; 7: 1346-1358

16. Delmotte P., Gonsette R.: Biochemical findings in multiple sclerosis. IV. Isoelectric focusing of the CSF gamma globulins in multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neurol* 1977; 215: 27-37
17. Detels R., Clark V. A., Valdiviezo N. L., Visscher B. R., Malmgren R. M., Dudley J. P.: Factors associated with a rapid course of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 337-341
18. Dworschak K., Lauer K.: Tibialis-SEP bei zervikaler Myelopathie und bei chronisch progredienter MS: Ein Vergleich. In: Steudel W. I., Lumento C. B., Kling N (Hrsg.) *Evozierte Potentiale im Verlauf*. Springer-Verlag; Berlin Heidelberg 1993: 42-46
19. Elashoff J. D.: Surviving proportional hazards. *Hepatology* 1983; 3: 1031-1035
20. Ewan P. W., Lachmann P. J.: IgG synthesis within the brain in multiple sclerosis and subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 227-235
21. Fazekas F., Offenbacher H., Fuchs S., Schmidt R., Niederkorn K., Horner S., Lechner H.: Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825
22. Feinstein A., Yuol B., Ron M.: Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain* 1992; 115: 1403-1415
23. Filippi M., Barker G. J., Horsfield M. A., Sacares P. R., MacManus D. G., Thompson A. J., Tofts P. S., McDonald W. I., Miller D. H.: Benign and secondary progressive multiple sclerosis: a preliminary quantitative MRI study. *J Neurol* 1994; 241: 246-251
24. Filippi M., Horsfield M. A., Morissey S. P., MacManus D. G., Rudge P., McDonald W. I., Miller D. H.: Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 635-641
25. Filippi M., Miller D. H.: Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis and monitoring of the treatment of multiple sclerosis. *Curr Op Neurol* 1996; 9:178-184
26. Firnhaber W., Prill A., Stahl H. W.: Die Retrobulbärneuritis als Symptom der Encephalomyelitis disseminata auf Grund einer Kasuistik von etwa 200 Fällen. *Dtsch ZSchr Nervenheilkd* 1965; 187: 516-521
27. Frederiksen J. L., Larsson H. B. W., Oelsen J., Stigsby B.: MRI, VEP, SEP and biothe-siometry suggest monosymptomatic acute optic neuritis to be a first manifestation of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 343-350
28. Granieri E., Malagú S., Casetta I., Tola M. R., Govoni V., Paolino E., Monetti V. C.: Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Arch Neurol* 1996; 53: 793-798
29. Grønning M., Hannisdal E., Mellgren S. I.: Multivariate analyses of factors associated with unemployment in people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 388-390
30. Halliday A. M., McDonald W. I., Mushin J.: Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Brit Med J* 1973; 4: 661-664
31. Hartung H.-P., Hohlfeld R.: Interferon- β zur Behandlung der schubförmig verlaufenden multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1994; 65: 139-145
32. Hennekens C. H., Buring J. E., Mayrent S. L.: *Epidemiology in medicine*. Boston-Toronto: Little Brown & Co. 1987

33. Hessische Gemeindestatistik 1981. Ausgewählte Strukturdaten aus Bevölkerung und Wirtschaft 1980: Wiesbaden: Eigenverlag, 1981
34. Hessisches Statistisches Landesamt: Mikrozensus 1978. Erwerbstätige nach Berufsabschnitten und -bereichen. Unveröffentlichte Daten.
35. Hutchinson M., Martin E. A., Maguire P., Glynn D., Mansfield M., Feighery C.: Visual evoked responses and immunoglobulin abnormalities in the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 90-95
36. John D.: Azathioprin-Behandlung der multiplen Sklerose am Beispiel von 82 Patienten. Inaugural-Dissertation, J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main 1983
37. Kahana E., Alter M., Feldman S.: Optic neuritis in relation to multiple sclerosis. *J Neurol* 1976; 213: 87-95
38. Kelsey J. L., Thompson W. D., Evans A. S.: *Methods in observational epidemiology.* Oxford University Press, Oxford 1986
39. Kinnunen E.: The incidence of optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 371-377
40. Kissel J. T., Levy R. J., Mendell J. R., Griggs R. C.: Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology* 1986; 36: 35-39
41. Kostulas V. K., Henriksson A., Link H.: Monosymptomatic sensory symptoms and cerebrospinal fluid immunoglobulin levels in relation to multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 447-451
42. Kurtzke J. F.: The disability status scale for multiple sclerosis: Apologia pro DSS sua. *Neurology* 1989; 39: 291-302
43. Kurtzke J. F.: On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1961; 11: 686-694
44. Kurtzke J. F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33: 1444-1452
45. Kurtzke J. F.: Optic neuritis or Multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985; 42: 704-710
46. Kurtzke J. F., Beebe G. W., Nagler B., Kurland L. T., Auth T. L.: Studies on the natural history of multiple sclerosis: early prognostic features of the later course of the illness. *J Chron Dis* 1977; 30: 819-830
47. Lakner K.: Einflußfaktoren auf den Krankheitsablauf der multiplen Sklerose. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1990; 42: 467-472
48. Lauer K., Firnhaber W.: Epidemiologische Charakteristika der multiplen Sklerose in Südhessen. *Informatik Biometr Epidemiol Med Biol* 1994; 25: 84-92
49. Lauer K., Firnhaber W.: Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long-term study in Southern Hesse, Germany.; In: Firnhaber W, Lauer K (Eds.): *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update; proceedings of the international symposium of the German Neurological Society (DGN) in Darmstadt/Germany, April 1993.* Alsbach/Bergstrasse: Leuchtturm-Verlag, 1994: 147-158
50. Lauer K., Firnhaber W.: Epidemiological investigations into multiple sclerosis in Southern Hesse. I. Methodological problems and basic epidemiologic characteristics. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 257-265

51. Lauer K., Firnhaber W.: An evaluation of laboratory investigations in patients with multiple sclerosis. *J Chron Dis* 1986; 39: 767-774
52. Lauer K., Firnhaber W.: Epidemiological investigations into multiple sclerosis in Southern Hesse. V. Course and prognosis. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 12-17
53. Lauer K., Firnhaber W.: Prognostic criteria in an epidemiological group of patients with multiple sclerosis: an exploratory study. *J Neurol* 1992; 239: 93-97
54. Lauer K., Gojny M., Firnhaber W.: The impact of diagnostic classification criteria on the incidence of multiple sclerosis. In: Milonas (ed): *Proceedings of the 10th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Athens (Greece) November 4-5, 1994*. Thessaloniki University Studio Press, 1994: 224-229
55. Laurenzi M. A., Mavra M., Kam-Hansen S. Link H.: Oligoclonal IgG and free light chains in multiple sclerosis demonstrated by thin-layer polyacrylamide gel isoelectric focusing and immunofixation. *Ann Neurol* 1980; 8: 241-247
56. Leibowitz U., Kahana E., Alter M.: Survival and death in multiple sclerosis. *Brain*, 1969; 92: 115-130
57. Lhermitte F., Marteau R., Roullet E., De Saxcé H., Loridan M.: Traitement prolongé de la sclérose en plaques par l'azathioprine a doses moyennes. Bilan de quinze années d'expérience. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 140, 10: 553-558
58. Losseff N. A., Kingsley D. P. E., McDonald W. I., Miller D. H., Thompson A. J.: Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disability in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1996; 1: 218-222
59. Lublin F. D., Whitaker J. N., Eidelman B. H., Miller A. E., Arnason B. G. W., Burks J. S.: Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-18
60. Lublin F. D., Reingold S. C.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911
61. Mastaglia F. L., Black J. L., Cala L. A., Collins D. W. K.: Evoked potentials, saccadic velocities and computerised tomography in diagnosis of multiple sclerosis. *Brit Med J* 1977; 1: 1315-1317
62. Matthews D. E., Farewell V. T.: *Using and understanding medical statistics* (second edition) Basel, Karger 1988
63. Matthews W. B., Small D. G., Small M., Pountney E.: Pattern reversal evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1977; 40: 1009-1014
64. Mattson D. H., Roos R. P., Arnason, B. W.: Comparison of agar gel electrophoresis and isoelectric focusing in multiple sclerosis and subacute sclerosing panencephalitis. *Ann Neurol* 1981; 9: 34-41
65. McAlpine D.: The benign form of multiple sclerosis: Results of a long term study. *Brain* 1961; 84: 186-203.
66. McAlpine D.: The benign form of multiple sclerosis: Results of a long term study. *Brit Med J* 1964; 2: 1029-1032

67. Mc Donald W. I.: The dynamics of multiple sclerosis. *J Neurol* 1993; 240: 28-36
68. Meyer-Rienecker H.-J., Hitzschke B., Buddenhagen F., Lakner K.: Verlaufsformen und Prognosefaktoren der multiplen Sklerose. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1988; 40: 588-597
69. Midgard R., Albrektsen G., Riise T., Kvåle G., Nyland H.: Prognostic factors for survival in multiple sclerosis: a longitudinal, population based study in Møre and Romsdal, Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 58:417-421
70. Miller D. H., Ormerod I. E. C., Moseley I. F., McDonald W. I., MacManus D. G., Kendall B. E., Kingsley D. P. E.: The early risk of multiple sclerosis after optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51: 1569-1571
71. Miller D. H., Ormerod I. E. C., Rudge P., Kendall B. E., Moseley E. F., McDonald W. I.: The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and the spinal cord. *Ann Neurol* 1989; 26: 635-639
72. Miller D. H., Hornabrook R. W., Purdy G.: The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 351-356
73. Müller H. R.: Zur Frage von Krankheitsdauer und Invalidität bei der multiplen Sklerose. *Dtsch Med Wschr* 1966; 91: 996-998
74. Müller H. R.: Die Prognose der multiplen Sklerose. *Dtsch Med Wschr* 1986; 61: 1800-1808
75. Müller R: Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology, course and prognosis. *Acta Med Scand* 1949; 133: 1-214
76. Offenbacher H., Fazekas F., Schmidt R., Freidl W., Flooh E., Payer F., Lechner H.: Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 1993; 43: 905-909
77. Paolino E., Fainardi E., Ruppi P., Tola M. R., Govoni V., Casetta I., Monetti V. C., Granieri E., Carreras M.: A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 60: 572-575
78. Peters K.: Verfahren zur Analyse von Überlebenszeiten. Diplomarbeit im Fachbereich Mathematik und Naturwissenschaften der Fachhochschule Darmstadt, Darmstadt 1990
79. Peto R., Pike M. C., Armitage P., Breslow M. E., Cox D. R., Howard S. V., Mantel N., McPherson K., Peto J., Smith P. G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976; 34: 585-612
80. Peto R., Pike M. C., Armitage P., Breslow M. E., Cox D. R., Howard S. V., Mantel N., McPherson K., Peto J., Smith P. G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39
81. Phadke J. G.: Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 523-531

82. Phadke J. G.: Clinical aspects of multiple sclerosis in north east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990; 113: 1597-1628
83. Poeck K., Markus P.: Gibt es eine gutartige Verlaufsform der multiplen Sklerose? *Münchn Med Wschr* 1964; 48: 2190-2197
84. Poser C. M., Paty D.W., Scheinberg L., McDonald W. I., Davis F. A., Ebers G. C., Johnson K. P., Sibley W. A., Silberberg D. H., Tourtellotte W. W.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231
85. Poser S., Raun N. E., Poser W.: Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982; 16: 355-362
86. Poser S., Bauer H. J., Poser W.: Prognosis of multiple sclerosis. Results from an epidemiological area in Germany. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 347-354
87. Poser S., Poser W., Schlaf G., Firnhaber W., Lauer K., Wolter M., Evers P.: Prognostic indicators in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 387-392
88. Poser S., Kurtzke J. F., Poser W., Schlaf G.: Survival in multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 159-168
89. Reiber H.: Quantitative Bestimmung der lokal im Zentralnervensystem synthetisierten Immunglobulin G-Fraktion des Liquors. *J Clin Chem Clin Biochem* 1979; 17: 587-591
90. Reiber H.: The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunctions and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of cerebrospinal fluid. *J Neurol* 1980; 224: 89-99
91. Reiber H., Felgenhauer K.: Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319-328
92. Riise T., Grønning M., Aarli J. A., Nyland H., Larsen J. P., Edland A.: Prognostic factors for life expectancy in multiple sclerosis analysed by Cox-models. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1031-1036
93. Riise T., Grønning M., Fernandez O., Lauer K., Midgard R. J. M., Nyland H., Palfy G., Poser S., Aarli J.: Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, an European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 212-218
94. Rivers T. M., Schwendtker F. F.: Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J Exp Med* 1935; 61: 689-702
95. Rolak L. A., Beck R. W., Paty D. W., Tourtellotte W. W., Whitaker J. N., Rudick R. A. for the Optic Neuritis Study Group.: Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1996; 46: 368-372
96. Roström B., Link H., Laurenzi M. A., Kam-Hansen S., Norrby E., Wahren B.: Viral antibody activity of oligoclonal and polyclonal immunoglobulins synthesized within the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1981; 9: 569-574
97. Rothman K. J.: *Modern epidemiology*. Boston-Toronto: Little Brown & Co. 1986
98. Rudick R. A., Medendorp S. V., Namay M., Boyle S., Fischer J.: Multiple sclerosis progression in a natural history: Predictive value of cerebrospinal fluid free kappa light chains. *Multiple Sclerosis* 1995; 1: 150-155

99. Runmarker B., Andersen O.: Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty -five years of follow up. *Brain* 1993; 116: 117-134
100. Runmarker B., Andersson C., Oden A., Andersen O.: Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models. *J Neurol* 1994; 241: 597-604
101. Rupert G., Miller J. R.: *Survival Analysis*. John Wiley & Sons, New York-Chichester-Toronto 1981
102. Sachs L.: *Angewandte Statistik*. 7. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1992
103. Sadovnick A. D., Ebers G. C., Wilson R. W., Paty D.W.: Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1992; 42: 991-994
104. Sandberg-Wollheim M., Bynke H., Cronqvist S., Holtas S., Platz P., Ryder L. P.: A long-term prospective study of optic neuritis: Evaluation of risk factors. *Ann Neurol* 1990; 27: 386-393
105. Sanders E.A.C.M., Bollen E.L.E.M, van der Velde E.A.: Presenting signs and symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 269-272
106. Schipper H. I.: Die Bedeutung der Liquorbefunde bei der multiplen Sklerose. *Verh Dtsch Ges Neurol* 1991; 6: 138-142
107. Sharief M. K., Thompson E. J.: The predictive value of intrathecal immunoglobulin synthesis and magnetic resonance imaging in acute isolated syndromes for subsequent development of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 147-151
108. Sharief M. K., Thompson E. J.: Intrathecal immunoglobulin M synthesis in multiple sclerosis; *Brain* 1991; 114: 181-195
109. Shepherd D. I., Summers A.: Prevalence of multiple sclerosis in Rochdale. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 61: 415- 417
110. Söderström M., Lindqvist M., Hillert J., Käll T. B., Link H.: Optic neuritis: findings on MRI, CSF examination and HLA class II typing in 60 patients and results of a short-term follow-up. *J Neurol* 1994; 241: 391-397
111. Sola P., Merelli E., Schoenhuber R., Penne A., Faglioni P.: Neurophysiological and CSF immunological study of 19 patients affected by acute idiopathic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 140-144
112. Thompson A. J., Hutchinson M., Martin E. A., Mansfield M., Whelan A., Feighery C.: Suspected and clinically definite multiple sclerosis: the relationship between CSF immunoglobulins and clinical course. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 989-994
113. Thompson A. J., Noseworthy J. H.: New treatments for multiple sclerosis: a clinical perspective. *Curr Op Neurol* 1996; 9: 187-198
114. Tibshirani R.: A plain man's guide to the proportional hazards model: *Clin Invest Med* 1982; 5: 63-68
115. Tourtellotte W. W., Staugaitis S. M., Walsh M. J., Shapshak P., Baumhefner R. W., Potvin A. R., Syndulko K.: The basis of intra-blood-brain-barrier IgG synthesis. *Ann Neurol* 1985; 17: 21-27
116. Toutenburg, H.: *Moderne nichtparametrische Verfahren der Risikoanalyse*. Physica-Verlag, Heidelberg 1992

117. Trojano M., Avolio C., Manzari C., Calo A., De Robertis F., Serio G., Livrea P.: Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 58: 300-306
118. Van der Eerden H.A.M., Koetsier J.C., Polman C.H.: Making a diagnosis in patients with an isolated spinal cord syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 205-208
119. Ventre J. J., Guillot M., Confavreux C., Evreux J. C., Aimard G.: Les effets indésirables de l'azathioprine (Imurel[®]). *Therapie* 1985; 40:195-202
120. Visscher B. R., Clark V. A., Detels R., Malmgren R. M., Valdiviezo N. L., Dudley J. P.: Two populations with multiple sclerosis. Clinical and demographic characteristics. *J Neurol* 1981; 225: 237-249
121. Visscher B. R., Liu K. S., Clark V. A., Detels R., Malmgren R. M., Dudley J. P.: Onset symptoms as predictors of mortality and disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 321-328
122. Walderveen M. A. A. van, Barkhof F., Hommes O. R., Polman C. H., Tobi H., Frequin S.T.F.M., Valk J.: Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: Relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1 weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995; 45: 1684-1690
123. Walker R.W.H., Thompson E. J., McDonald W. I.: Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: Relationships between immunoglobulins, leucocytes and clinical features. *J Neurol* 1985; 232: 250-259
124. Weinshenker B. G., Ebers G. C.: The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 255-261
125. Weinshenker B. G., Bass B., Rice G. P. A., Noseworthy J., Carriere W., Baskerville J., Ebers G. C.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-1428
126. Weinshenker B. G., Bass B., Rice G. P. A., Noseworthy J., Carriere W., Baskerville J., Ebers G. C.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146
127. Weinshenker B. G., Rice G. P. A., Noseworthy J. H., Carriere W., Baskerville J., Ebers, G. C.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114:1045- 1056
128. Weinshenker B. G. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 120-145
129. Wikström J., Palo J.: Studies on the geographic clustering of multiple sclerosis and optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 85-98
130. Young I.R., Hall A.S., Pallis C.A., Bydder G.M., Legg N.J., Steiner R.E.: Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981; II: 1063-1066

Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**Risiko und Prädiktoren der
Entwicklung einer multiplen Sklerose
nach monoepisodischem entzündlichem ZNS-Syndrom
eine multivariate bevölkerungsbezogene Analyse**

in der Neurologischen Klinik und später am Institut für Neuroepidemiologie der Städtischen Kliniken bzw. am Klinikum Darmstadt, Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main, unter der Leitung zunächst von Prof. Dr. med. W. Firnhaber und im weiteren Verlauf von PD Dr. med. K. Lauer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ein Teil der Ergebnisse dieser Arbeit wurde in der folgenden Veröffentlichung dargestellt:

Gojny M.; Lauer K.; Firnhaber W.: Incidence and predictors of clinical relapse in patients having a single attack of possible multiple sclerosis, Fifth Meeting of the European Neurological Society, June 17-21, 1995 Munich/Germany; J Neurol 242 (Suppl.2), S. 22, 1995

26.06.1998 Mark Gojny

Lebenslauf

Geburtsdatum:	22.12.1964	
Geburtsort:	Berlin-Schmargendorf	
Vater:	Ulrich Gojny, Dipl. Inform.	
Mutter:	Gudrun Gojny geb. Roller, Hausfrau	
Familienstand:	verheiratet mit der Krankenschwester Rita Gojny geb. Hix 20.02.97 Geburt des Sohnes Dominik	
Wohnsitz:	Im Hirtengrund 8a, 64297 Darmstadt-Eberstadt	
Schulbildung:	1971 - 1975	Andersenschule, Darmstadt-Eberstadt
	1975 - 1980	Lichtenberg-Gymnasium, Darmstadt
	1980 - 1984	Gymnasium Marienhöhe Darmstadt
	18.06.1984	Abitur
Zivildienst:	01.08.84 - 31.03.86	Johanniter-Unfall-Hilfe e.V., Darmstadt
Hochschulbildung:	01.04.86 - 30.09.93	Studium, Fachbereich Humanmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M.
Famulaturen:	01.09.89 - 30.09.89	Prof. Dr. med. Firnhaber Städt. Kliniken Darmstadt Akadem. Lehrkrankenhaus, Gebiet Neurologie
	14.09.90 - 14.10.90	Dr. med. Paulus/Dr. med. Müller, Ärzte f. Chirurgie Darmstadt, Gebiet Chirurgie
	09.09.91 - 09.10.91	Prof. Dr. med Hagedorn, Städt. Kliniken Darmstadt, Gebiet Dermatologie
	24.02.92 - 27.03.92	Prof. Dr. med. Doenecke, Städt. Kliniken Darmstadt, Gebiet Innere Medizin
Praktisches Jahr:	19.10.92 - 19.09.93	Städt. Kliniken Darmstadt, Wahlfach Neurologie
Prüfungen:	14.03.89	Ärztliche Vorprüfung
	26.03.91	Erster Abschnitt
	25.08.92	Zweiter Abschnitt schriftlich
	15.09.92	Zweiter Abschnitt mündlich
	25.10.93	Dritter Abschnitt
Arzt im Praktikum:	01.11.94 - 30.04.96	Stationsarzt bei Dr. med. Masuhr, Chefarzt der Neurologischen Abteilung am St. Josef Krankenhaus in Zell a.d. Mosel
	01.05.96 - 31.05.98	Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik GmbH, Bad Neustadt a. d. Saale, Chefarzt Dr. med. Samland
Derzeitige Tätigkeit:	seit 01.06.98	Assistenzarzt am Zentrum für Psychiatrie Landeslinik Nordschwarzwald Calw-Hirsau Chefarzt Dr. med. Stotz