

Aus dem Zentrum für Nervenheilkunde
der Philipps-Universität Marburg
Klinik für Neurologie

Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Wolfgang Hermann Oertel
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen Marburg GmbH,
Standort Marburg

Der klinische Phänotyp bei familiärer Multipler Sklerose

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von
Catharina Renate Korsukewitz aus Heidelberg
Marburg, 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
12.09.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Norbert Sommer

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Braune

Meiner Familie

"Die geistige Freiheit des Menschen, die man ihm bis zum letzten Atemzug nicht nehmen kann, läßt ihn auch noch bis zum letzten Atemzug Gelegenheit finden, sein Leben sinnvoll zu gestalten."

Victor Frankl

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Epidemiologie der MS	7
1.2. Genetik der MS	10
1.3. Pathophysiologie der MS	12
1.4. Klinische Charakteristika der MS	16
1.5. Ableitung der Fragestellung	22
2. Material und Methoden	
2.1. Studienplanung	23
2.2. Patientenkollektiv	24
2.3. Skalen und Definitionen	26
2.4. Statistik	29
3. Ergebnisse	
3.1. Validierung des Telefon-EDSS	30
3.2. Patienten	32
3.3. Progression der MS	37

3.4. Alter bei Erkrankungsbeginn	40
3.5. Erstsymptom	42
4. Diskussion	
4.1. Diskussion der Methoden	47
4.2. Diskussion der Ergebnisse	52
5. Zusammenfassung	58
6. Summary	60
7. Literaturverzeichnis	62
8. Anhang	
8.1. Abkürzungen	74
8.2. Fragebogen	75
8.3. Verzeichnis der akademischen Lehrerinnen und Lehrer	90
8.4. Danksagung	91

1. EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Hinsichtlich ihrer Entstehung werden sowohl Umweltfaktoren als auch hereditäre Einflüsse diskutiert (Hemmer B 2002).

1.1. Epidemiologie der MS

In Nord- und Mitteleuropa und in Nordamerika gehört die MS zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen bei jungen Erwachsenen (Noseworthy JH 1999). In Deutschland hat die MS eine Prävalenz von 60/100.000 (Wikstrom J 1977; Meyer-Rienecker HJ 1983; Rieckmann P 2001). Damit gehört Deutschland mit den skandinavischen Ländern, Schottland, Island, den USA, Kanada und Australien zu den Hochrisikogebieten weltweit (Prävalenzraten > 30/100.000) (Compston 1997). Die Prävalenz unter Schwarzafrikanern und Asiaten ist mit 5/100.000 dagegen gering (Kuroiwa Y 1982; Yu YL 1989; Miller DH 1990; Ebers GC 1993; Poser CM 1994). Einwanderer aus asiatischen Ländern in die USA oder nach Europa haben ein höheres Risiko zu erkranken als in ihrem Ursprungsland. Dennoch liegen die Prävalenzraten für die Bevölkerung asiatischer oder hispanischer Herkunft niedriger als die der Gesamtbevölkerung (Detels R 1977; Visscher BR 1977; Kurtzke JF 1980). Frühe Migrationsstudien postulierten ein Suszeptibilitätssalter vor dem 15. Lebensjahr (Kurtzke JF 1970; Kurtzke JF 1979; Kurtzke JF 1980; Kurtzke JF 1985). Eine spätere Untersuchung konnte diese Altersabhängigkeit nicht nachweisen (Hammond SR 2000). Bei Familien mit MS hat die Geburtsreihenfolge keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko (Gaudet JPC 1995 a; Gaudet JPC 1995 b).

Bei etwa 15 % der Erkrankten finden sich weitere Erkrankungsfälle in der Familie (Sadovnick AD 1981; Sadovnick AD 1994; Ebers GC 2000 a; Ebers GC 2000 b). Eineiige Zwillinge von MS-Kranken haben ein Risiko von 30%, an MS zu erkranken (Bobowick AR 1978; Williams A 1980; Heltberg A 1982; Ebers GC 1986; Kinnunen E 1987; French Research Group on Multiple Sclerosis 1992; Sadovnick AD 1993; Willer CJ 2003). Eine Übersicht über durchgeführte Zwillingsstudien bietet **Tabelle 1**. Zusätzlich haben 13% der monozygoten, klinisch unauffälligen Zwillinge und 9% der dizygoten, klinisch unauffälligen

Zwillinge in der Kernspintomographie Hinweise für cerebrale Demyelinisierung (Fazekas F 1988; Thorpe JW 1994).

Referenz	Anzahl an Paaren	Konkordanz	
		Monozygote	Dizygote
Bobowick AR et al.1978	9 (5 MZ, 4 DZ)	1 (11%)	0 (0%)
Williams A et al.1980	24 (12 MZ, 12 DZ)	6 (50%)	2 (17%)
Heltberg et al.1982	47 (19 MZ, 28DZ)	4 (21,1%)	1 (3,6%)
Ebers GC et al.1986	70 (27 MZ, 43 DZ)	7 (25,9%)	1 (2,3%)
Kinnunen E et al.1988	13 (7 MZ, 6 DZ)	2 (29%)	0 (0%)
French research group on MS 1992	54 (17 MZ, 37 DZ)	1 (5,9%)	1 (2,7%)
Sadovnick AD et al.1993	69 (26 MZ, 43 DZ)	8 (30,8%)	2 (4,7%)
Willer CJ et al.2003	370 (146 MZ, 224 DZ)	37 (25,3%)	12 (5,3%)
Summe aller MZ und DZ	259 MZ, 397 DZ		

Tabelle 1: Zwillingsstudien, MZ=Monozygote, DZ=Dizygote

Das Risiko von zweieiigen Zwillingen, an MS zu erkranken, liegt ca. bei 1:25 und entspricht damit dem Risiko von Geschwistern oder Eltern von MS-Kranken (Sadovnick AD 1981; Sadovnick AD 1988; Doolittle TH 1990). Je näher die Verwandtschaft zu dem Erkrankten ist und je mehr Erkrankte es in einer Familie gibt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, an MS zu erkranken (Sadovnick AD 1996; Sadovnick AD 1998; Ebers GC 2000 b; Sadovnick AD 2001). Bei Adoptierten unterscheidet sich die Prävalenz nicht von der der Gesamtbevölkerung (Ebers GC 1995), ebensowenig wie bei nicht verwandten Lebenspartnern von MS-Kranken (Finelli PF 1991; Kaufman MP 1992). Eine Übersicht des Erkrankungsrisikos nach Verwandtschaftsgrad zeigt **Tabelle 2**.

Verwandtschaftsgrad	Erkrankungsrisiko	Literatur
Bevölkerung in Nordeuropa	1: 800-1000	Robertson NP et al.1996, Poser CM et al.1994
Adoptierte und nicht verwandte Partner von MS-Kranken	1: 800-1000	Ebers GC et al.1995
Kinder von einem an MS erkrankten Elternteil	1: 75-150	Sadovnick AD et al.1981, Robertson NP et al.1996
Halbgeschwister von MS-Kranken	1: 75	Ebers GC et al.2004, Sadovnick 1996
Eltern von MS-Kranken	1:35-40	Sadovnick AD et al.1993, Robertson NP et al.1996
Geschwister von MS-Kranken bei nicht blutsverwandten Eltern	1: 25-30	Ebers GC et al.2000, Sadovnick AD et al.1988
Geschwister von MS-Kranken und einem erkrankten Elternteil	1:17	Sadovnick AD et al.1998
Geschwister von MS-Kranken bei blutsverwandten Eltern	1:11	Sadovnick AD et al.2001
Kinder von zwei MS-Kranken Eltern	1:8-17 ¹	Robertson NP et al.1997
Eineiige Zwillinge von MS-Kranken	1:3	Sadovnick AD et al.1993

Tabelle 2: Risiko an MS zu erkranken, nach Verwandtschaftsgrad

¹=1:17 bei klinisch sicherer MS, 1:8 bei wahrscheinlicher MS nach Poser-Kriterien und Berechnung des Lebenszeitriskos

Die Heterogenität der Angaben zur Prävalenz erklärt sich nicht allein durch genetische Faktoren oder Umweltfaktoren. Genetische Unterschiede führen zu keiner Änderung des Risikos mit dem Wechsel des Wohnorts, Umwelteinflüsse erklären nicht das herkunftsabhängige Risikoprofil (Ebers GC1993).

1.2. Genetik der MS

Die Ätiologie der MS ist nicht geklärt. Es besteht dennoch ein weitreichender Konsens darüber, dass eine polygenetische Suszeptibilität in Kombination mit Umweltfaktoren vorliegt (Noseworthy JH 1999). Eine Vererbung nach den Mendelschen Regeln läßt sich nicht nachweisen, wenn auch eine Multiplexfamilie mit 15 betroffenen Mitgliedern beschrieben wurde, in der das Vererbungsmuster einem autosomal-dominanten Typ mit verminderter Penetranz entsprechen könnte (Dyment DA 2002). Bei komplexen polygenetischen Erkrankungen können einzelne nach pathophysiologischen Vorstellungen ausgesuchte Kandidatengene, wie z. B. Myelinbestandteile, untersucht werden. Außerdem kann das komplette Genom mit Hilfe von Markern auf das gemeinsame Auftreten bestimmter Allele mit der untersuchten Erkrankung in einer Population (Assoziationsstudien) oder die gemeinsame Vererbung von Allelen mit der Erkrankung innerhalb von Familien (Kopplungsstudien) untersucht werden (Robertson NP 1995; Colhoun HM 2003). Zusätzlich wurde bei der GAMES-Initiative (Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in Europeans) gepooltes Genom in verschiedenen europäischen Ländern unter der Vorstellung analysiert, dass zumindest ein Teil der Suszeptibilitätsgene in mehreren Ländern identisch ist (Sawcer S 2003).

In den vier bislang durchgeführten Genomscreens konnten aus über 80% des menschlichen Genoms Suszeptibilitätsloci, deren Polymorphismen das Erkrankungsrisiko um mehr als den Faktor 3 steigern, ausgeschlossen werden (Ebers GC 1996; Sawcer S 1996; The Multiple Sclerosis Genetics Group 1996; Kuokkanen S 1997). Die Assoziation der Erkrankung bei Kaukasiern mit den DR15/DQw6-Allelen der Klasse II der Humanen Leukozyten Antigene (HLA) konnte in den Genomscreens und der GAMES-Initiative wiederholt nachgewiesen werden (GAMES and the Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative 2003). Obgleich diese Assoziation bereits seit über 30 Jahren bekannt ist (Jersild C 1973), ist es nicht verstanden, auf welchem Wege

das Genprodukt zu einer Erhöhung der Suszeptibilität beiträgt. Der Beitrag zum Erkrankungsrisiko durch das HLA-DR15 Allel ist jedoch gering (Dupont B 1977; Ebers GC 1982; Hillert J 1994; Kwon OJ 1999; Oturai A 1999). Mit dem HLA-DR15 Allel ist ein jüngeres Erkrankungsalter assoziiert (Masterman T 2000). Weitere Einflüsse auf den klinischen Phänotyp wurden nicht gefunden (McDonnell GV 1999).

In dem finnischen und dem englischen Genomscreen wurden erhöhte, jedoch nach den Kriterien von Lander zur Interpretation von Kopplungsuntersuchungen (Lander E 1995), nicht signifikante Detektionsfrequenzen für Allele auf Chromosom 17q22 gefunden (Maximum Lod Scores (MLS) von 2,8 und 2,7) (Sawcer S 1996; Kuokkanen S 1997), die in einer kanadischen Nachuntersuchung nicht bestätigt wurden (MLS=1,14) (Dyment DA 2001). In der Meta-Analyse des kanadischen, englischen und US-amerikanischen Genomscreens wurden Marker im Bereich von 17q11 mit einem MLS von 2,58 detektiert (The Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative 2001). Dort liegt das Gen für Neurofibromatose I, das im Gen für das Oligodendrozyten-Myelin-Glykoprotein (OMGP) eingeschlossen ist. Bislang wurden 10 Fälle des gemeinsamen Auftretens von MS und Neurofibromatose I beschrieben (Ferner RE 1995; Perini P 2001).

Auf Chromosom 5p erreichten Marker in einer finnischen Untersuchung mit 21 Familien und im kanadischen Genomscreen erhöhte Nachweisfrequenzen (MLS von 3,4 und 4,24) (Ebers GC 1996; Kuokkanen S 1996). In diesem Bereich liegen Gene des Komplementsystems, für Wachstumsfaktoren, Cadherine und des Locus Eae2 im Mausmodell der MS. Doch auch dieses Ergebnis konnte in späteren Untersuchung nicht bestätigt werden (Oturai A 1999; Dyment DA 2001). Die Untersuchung von Kandidatengenen konnte bislang keine Assoziation bestimmter Allele mit der Erkrankung reproduzierbar nachweisen (Seboun E 1999). Zu den Kandidatengenen zählen unter anderen das basische Myelin Protein (MBP), das Proteolipidprotein (PLP), das myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG), das Oligodendrozyten-Myelin-Glykoprotein (OMGP) sowie das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG). Diese Proteine sind am Aufbau des Myelins beteiligt. Für MBP zeigten einige Kopplungs- und Assoziationsstudien positive Ergebnisse (Boylan KB 1990; Tienari PJ 1992), die jedoch von anderen Arbeitsgruppen nicht reproduziert

werden konnten (Wood NW 1994). Auch für den T-Zell-Rezeptor- β -Locus auf Chromosom 7 konnte keine reproduzierbare Assoziation nachgewiesen werden (Lynch SG 1991; Wood NW 1995; Oturai A 1999). Bei der Untersuchung von Kandidatengenen in 744 Familien wurde für das Gen der Myeloperoxidase auf 17q23 ein Kopplungsungleichgewicht gefunden (Chataway J 1999).

Während in den Genomscreens und in breit angelegten Untersuchungen von Kandidatengenen keine neuen Suszeptibilitätsloci nachgewiesen werden konnten, wurden in einzelnen Familien oder relativ homogenen Bevölkerungsgruppen mehrfach Mutationen gefunden, die mit der MS assoziiert waren, wie z. B. für CD 45 und MBP (Boylan KB 1990; Tienari PJ 1992; Jacobsen M 2000). Als ursächlich für diese Diskrepanz werden eine zu große genetische Heterogenität der Studienpopulation bei Assoziationsstudien, unterschiedliche genetische Faktoren in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und eine Vielzahl an der Krankheitsentstehung beteiligter Gene angesehen (Oksenberg JR 2001).

1.3. Pathophysiologie der MS

Die pathophysiologischen Befunde bei MS sprechen für eine heterogene Erkrankung. Bei der MS kommt es zu einer Entzündung und disseminierten Demyelinisierung im Zentralen Nervensystem (ZNS) mit nachfolgender Gliose. Die meisten Läsionen liegen im periventrikulären Bereich und umgeben kleine Blutgefäße (Lassmann H 1998). Prädilektionsstellen sind der N. opticus, der Hirnstamm und das Cerebellum (Noseworthy JH 2000).

Histopathologisch findet man in den Läsionen Zeichen einer Entzündungsreaktion mit einem zellulären Infiltrat aus T-Zellen und Makrophagen sowie degenerative Veränderungen. Die Läsionen lassen sich nach dem Ausmaß der De- und Remyelinisierung, der Art der Oligodendrozytendestruktion, dem Phänotyp der humoralen Immunreaktion und der Lokalisation der Läsionen in bezug auf kleine Blutgefäße in vier Gruppen unterteilen (Lucchinetti C 2000). Siehe dazu **Tabelle 3**.

Histopathologie	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Immunglobulin- komplexe/ Komplement im Infiltrat	-	++	-	-
Demyelinisierung	perivenös, scharf begrenzt	perivenös, scharf begrenzt	konzentrisch, unscharf begrenzt	perivenös, scharf begrenzt
Oligodendrozyten			Apoptose ++	Nekrose ++
Verlust an Myelinproteinen	gleichmäßig	gleichmäßig	MAG >> andere Proteine	gleichmäßig
Remyelinisierung	++	++	-	-

Tabelle 3: Strukturelle und immunologische Muster der Läsionen nach Lucchinetti et al. 2000 (MAG=Myelin assoziiertes Glykoprotein), -=nicht nachweisbar, +=nachweisbar, ++=stark nachweisbar

In Läsionen von Patienten in einem frühen Krankheitsstadium wurde in einer Studie eine ausgedehnte Oligodendrozytenapoptose ohne inflammatorische Infiltrate beschrieben, so dass zusätzlich eine zeitliche Heterogenität möglich ist (Barnett MH 2004).

Der genaue Pathomechanismus der Entzündungsreaktion, der Demyelinisierung und der Degeneration von Neuronen ist bislang nicht verstanden. Man vermutet, dass es durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke zu einem Übertritt von autoreaktiven T-Zellen kommt. Die Präsentation von Antigenen durch antigenpräsentierende Zellen kann über eine Aktivierung zu einer weiteren Proliferation von CD4+ Zellen, zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und zu einer Stimulation von Plasmazellen mit nachfolgender Antikörperausschüttung führen (Noseworthy JH 2000). Bei der MS überwiegen in den Läsionen T-Lymphozyten und Makrophagen. Die gefundenen Zytokine (TNF- α , IFN- γ , IL-2) passen zu einer durch CD4+ Zellen dominierten Entzündungsreaktion (Lassmann H 2004). CD4+ Zellen mit einer Reaktivität gegen Myelinantigene lassen sich sowohl aus dem Blut MS-Kranker als auch bei gesunden Kontrollen isolieren, so dass ihr Stellenwert umstritten ist (Hemmer B 1997; Wucherpfennig KW 1997; Martin R 1992). Eine generelle

Reduktion der CD4+ Zellen durch Antikörper zeigte keine positive Auswirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, wenn auch eine Verminderung der Entzündungsaktivität bei Einsatz gegen Lymphozyten gerichteter Anti-CD52-Antikörper nachweisbar war (Van Oosten BW 1997; Coles AJ 1999).

Der frühe Untergang von Oligodendrozyten und Neuronen lässt sich durch CD4+ Zellen nur schwer erklären, jedoch sind zytotoxische CD8+ Zellen in der Lage, direkt zum Untergang dieser Zellen zu führen. Bei den Patienten bleiben das Gehirn infiltrierende CD8+ Klone über Jahre im Liquor und Blut nachweisbar (Jacobsen M 2002; Skulina C 2004). In MS-Plaques sind Klone von CD8+ Zellen nachweisbar, während sich CD4+ Zellen vermehrt in Meningen und Gefäßen wiederfinden (Babbe H 2000).

Die Bedeutung der B-Lymphozyten und Antikörper ist seit der Entdeckung der oligoklonalen Banden im Liquor von MS-Patienten in der Diskussion (Archelos JJ 2000; Kabat EA 1948). Die oligoklonalen Banden sind interindividuell unterschiedlich, bleiben aber im Verlauf der Erkrankung bei den Patienten stabil, was für eine kontinuierliche, intrathekale Synthese von Antikörpern spricht (Walsh MJ 1986). Oligoklonale Banden lassen sich jedoch auch bei anderen chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen, wie z. B. der chronischen Borreliose, nachweisen (Bednarova J 2005). In aktiven demyelinisierenden Läsionen sind sowohl beim Patienten als auch im Tiermodell Antikörper gegen Myelinbestandteile vorhanden (Genain CP 1999; Cross AH 2001). Sie können durch die Aktivierung von Komplementbestandteilen zur Myelindestruktion beitragen. In MS-Läsionen ist eine klonale Expansion von B-Lymphozyten nachweisbar (Baranzini SE 1999). Im Liquor korreliert ein Überwiegen der B-Lymphozyten gegenüber anderen Zellen mit einer schnelleren Progression der Erkrankung (Cepok S 2001).

Die Inflammation bei MS kann durch autoimmune Prozesse, durch ein bislang unbekanntes infektiöses Agens, als auch sekundär durch einen primär degenerativen Prozess verursacht sein (Hohlfeld R 2004). Die Autoimmunhypothese wird durch den Nachweis autoreaktiver Immunzellen und Antikörper und die Beteiligung des HLA-Komplexes als Suszeptibilitätsgen gestützt. Wie es zur Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Bestandteile des Myelins kommt, ist bislang nicht verstanden. Untersuchungen zeigen jedoch, dass auch beim Gesunden autoreaktive Zellen vorliegen (Martin

R 1992), die bei Aktivierung pathogen werden können (Hafler DA 2004). Die Aktivierung von autoimmunen Zellen könnte durch eine strukturelle Ähnlichkeit zwischen Epitopen von Viren oder Bakterien und Bestandteilen des Myelins (molekulares Mimikry), durch Superantigene, durch eine Freisetzung von Autoantigenen oder eine zusätzliche Aktivierung von vorhandenen Autoimmunzellen im Rahmen einer Infektion geschehen (Wucherpfennig KW 2001). Auch eine Ausdehnung der Reaktivität der Immunzellen von einem Myelinepitop im Rahmen eines 'epitopic spreading' auf andere Epitope erscheint möglich und stellt eine Erklärung dar, wie es zu einer andauernden Autoimmunität kommen kann (Hafler DA 2004; Vanderlugt CI 2002).

Molekulares Mimikry ist zwischen Epitopen des Epstein Barr Virus (EBV) sowie des Humanen Herpes Virus 6 (HHV 6) und MBP möglich (Tejada-Simon MV 2003; Wekerle H 2003). Inzwischen haben Untersuchungen jedoch gezeigt, dass der T-Zell-Rezeptor wesentlich weniger spezifisch ist als ursprünglich angenommen und dass es daher rechnerisch häufig zu einer Kreuzreaktivität kommen muss (Hemmer B 1998; Wucherpfennig KW 2001). So konnten experimentell Kreuzreaktionen zwischen MBP-spezifischen T-Zellen und sieben verschiedenen Bakterien und drei Viren nachgewiesen werden (Wucherpfennig KW 2001). Zusätzlich zu dem Auftreten einer Kreuzreaktivität wird noch eine Prädisposition zur Entwicklung einer Autoimmunkrankheit vermutet (Martin R 2001).

Insbesondere durch das epidemiehafte Auftreten der MS nach Ende der britischen Stationierung auf Island und den Färöer Inseln (Kurtzke JF 1979; Kurtzke JF 1982), wird neben der Autoimmunhypothese auch eine infektiöse Genese diskutiert (Kurtzke JF 1993). Die Suche nach dem verantwortlichen Agens blieb bislang ohne Erfolg (Gilden DH 2005). Hinweise auf eine mögliche Beteiligung gibt es für Viren der Herpes-Familie, speziell für HHV6 und EBV. Eine gesteigerte Immunantwort auf EBV-spezifische Epitope bei MS Patienten konnte inzwischen nachgewiesen werden (Cepok S 2005). Das HHV6 konnte in Läsionen von MS-Kranken, jedoch auch im Gehirn von Patienten mit anderen neurologischen Krankheiten detektiert werden (Challoner PB 1995; Moore FG 2002). Ein Einfluss von Chlamydien bei der Krankheitsentstehung wird kontrovers diskutiert. Die DNA von Chlamydien und spezifische Antikörper sind im Liquor einiger MS-Patienten vorhanden (Sriam S 1999). Spätere

Untersuchungen konnten keinen Unterschied der Antikörperantwort zwischen MS-Patienten und Patienten mit anderen neurologischen Krankheiten feststellen (Boman J 2000; Gieffers J 2001).

Für andere äußere Einflüsse, die als Risikofaktoren angesehen wurden, wie Impfungen oder Traumata, konnte bislang kein direkter Nachweis eines Zusammenhangs mit der Entstehung der Erkrankung erbracht werden (Sibley WA 1993; Zipp F 1999; Ascherio A 2001; Confavreux C 2001).

1.4. Klinische Charakteristika der MS

Die MS ist eine Erkrankung, die sowohl schubförmig als auch chronisch progredient verlaufen kann. Unter RR-MS (*relapsing-remitting* MS = RR-MS) versteht man jede schubförmig verlaufende Form der MS mit oder ohne komplette Rückbildung der Symptome zwischen den Schüben. Als Schub ist das Neuauftreten oder die Verschlechterung bestehender Symptome über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden definiert. Die RR-MS ist mit 66 % die häufigste Verlaufsform der MS (Weinshenker BG 1989 a). Zur Gruppe der SP-MS (*secondary-progressive* MS = SP-MS) gehören alle Verläufe, bei denen es entweder nach einem anfänglich schubförmigen Verlauf zu einer Progredienz ohne Schübe oder zu einer schleichenden Progredienz zwischen den Schüben kommt. Innerhalb von 10 Jahren geht die RR-Verlaufsform bei über 40% der Patienten in eine SP-MS über, nach 25 Jahren sind es über 80% (Goodkin DE 1989; Weinshenker BG 1989 a). Die PP-MS (*primary-progressive* MS = PP-MS) beschreibt einen schleichenden Verlauf ohne abgrenzbare Schübe, bei der eine zeitweise Konstanz jedoch möglich ist. Die PR-MS (*progressive-relapsing* MS = PR-MS) stellt eine Form der schleichenden Verschlechterung dar, bei der es zusätzlich zu Schüben kommt, die aber nicht aus einer RR-MS hervorgegangen ist, sondern eher in die Gruppe der PP-MS gehört (Lublin FD 1996).

Die Häufigkeit der primär chronischen Verlaufsform wird mit 6,9% bis 37% angegeben (Minderhoud JM 1988; Weinshenker BG 1989 a; Runmarker B 1992; Thompson AJ 1997). Je nach Alter der Studienpopulation treten unterschiedliche Prävalenzraten auf, da die Häufigkeit der PP-MS bei einem Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr bei 17,6% liegt, während in der

Gruppe der über 49-Jährigen über 70% zum Diagnosezeitpunkt an einer PP-MS leiden (Lauer K 1987; Weinshenker BG 1989 a; Thompson AJ 1997; Andersson PB 1999; Cottrell DA 1999).

Der Erkrankungsbeginn liegt im Alter zwischen 10 und 70 Jahren, wobei für die RR-MS ein Erkrankungsmaximum im Alter von 30 Jahren, für die PP-MS im Alter von 42 Jahren gefunden wird (Andersson PB 1999; Cottrell DA 1999 a). Die Diagnosestellung erfolgt im Durchschnitt vier Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome (Bulman DE 1991). Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer (Weinshenker BG 1989 a). Bei Patienten, die vor dem 20. oder nach dem 45. Lebensjahr erkranken und bei Patienten mit familiärer MS liegt das Geschlechterverhältnis bei 3:1 (Duquette P 1992).

Die MS kann alle Bereiche des ZNS betreffen. Allerdings sind bestimmte Areale signifikant häufiger als andere betroffen. Im asiatischen Raum überwiegen okulospinale Erstsymptome (Kuroiwa Y 1982). In den Gebieten mit hoher Prävalenz, wie Europa und Nordamerika, findet sich dagegen ein breiteres Spektrum. Einen Überblick über die relative Häufigkeit verschiedener betroffener funktioneller neurologischer Systeme als klinische Erstmanifestation einer MS gibt **Tabelle 4** (Confavreux C 1980; Goodkin DE 1989; Weinshenker BG 1989 a; Phadke JG 1990; Miller DH 1992; Weinshenker BG 1996).

	Confavreux C et al.2000	Goodkin DE et al 1989	Miller DH et al.1992	Phadke JG 1990	Weinshenker BG et al.	
					1989	1996
Verlaufs- formen ¹ :						
RR-MS	58%	45%	65%	30%	66%	84%
PP-MS	18%	41%	5%	9%	19%	14%
SP-MS	24%	14%	30%	22%	15%	2%
Erst- symptome ² :						
pyramidal	52% ³	62% ³	14%	42% ³	20%	24%
sensibel	52% ³	62% ³	27%	42% ³	45%	72%
visuell	18%	14%	20%	11%	17%	20%
cerebellär	k. A.	24% ⁴	23%	4%	13%	k. A.
Hirnstamm	9%	24% ⁴	2%	24%	13%	k. A.
kognitiv	k. A.	k. A.	3%	1%	k. A.	k. A.

Tabelle 4: Symptome der MS, ¹ = Verlaufsformen zum Zeitpunkt der Datenerhebung, ² = Erstsymptome bezogen auf alle Verlaufsformen, Mehrfachnennungen möglich ³ = Lange Bahnen, ⁴ = cerebellär und Hirnstamm, k. A. = keine Angaben

Die PP-MS manifestiert sich klinisch bei über 50 % der Patienten mit einer Parese. Auch eine cerebelläre Symptomatik kommt bei dieser Verlaufsform mit ca. 25% deutlich häufiger als Erstsymptom vor als bei Patienten mit RR-MS (Andersson PB 1999).

Die Prognose der MS ist für den einzelnen Kranken nicht vorhersagbar. Der Behinderungsgrad wird klinisch mit Hilfe der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke mit Punktwerten von 0-10 gemessen (Kurtzke JF 1983). Ein EDSS-Punktwert von 6 entspricht einer Gehstrecke von maximal 100 m, ein EDSS-Punktwert von 10 entspricht dem Tod durch MS. Bei der RR-MS liegt die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zu einem EDSS von 6,0 bei 20 Jahren (Weinshenker BG 1989 a; Confavreux C 2000). Bei Patienten mit PP-MS ist die Zeit mit 7,1 Jahren signifikant kürzer. Die PR-MS unterscheidet sich bezüglich der Prognose nicht von der primär progredienten MS (Kremenutzky M 1999).

Ungünstige prognostische Faktoren sind ein höheres Lebensalter bei Beginn, das männliche Geschlecht, ein schleichendes motorisches Defizit oder eine cerebelläre Symptomatik als Erstsymptom, ein kurzer Abstand zwischen den ersten beiden Schüben (< 2,5 Jahre) (Scott TF 2000) sowie eine Frequenz von fünf oder mehr Schüben in den ersten beiden Erkrankungsjahren (Weinshenker BG 1989 b; Weinshenker BG 1991; Miller DH 1992; Weinshenker BG 1996). Die Anzahl der Herde im MRT bei der ersten Bildgebung und die Anzahl neuer Herde nach 3 Monaten ist sowohl bei der Konversion eines Einzelsymptoms zu einer klinisch sicheren MS, als auch bei der Progression ein prognostischer Faktor (Brex PA 2001; Minneboo A 2004). Günstige prognostische Faktoren für ein langsames Fortschreiten der Erkrankung sind das weibliche Geschlecht, ein jüngeres Erkrankungsalter, eine Optikusneuritis und sensible Symptome als Erstsymptom (Runmarker B 1992; Hawkins SA 1999).

Die Progression wird als gering bezeichnet bei einem EDSS von 0-3 nach 10 Jahren Verlaufsdauer, bzw. einem Progressionsindex (erreichter EDSS-Punktwert pro Dauer der Erkrankung in Jahren) $\leq 0,2$. Als rasch verlaufend gilt ein Progressionsindex von 1,4 und größer, bzw. ein EDSS-Wert von 7-9 nach bis zu 15 Jahren (Poser S 1982; Lauer K 1987; Weinshenker BG 1989 a; Weinshenker BG 1996; Andersson PB 1999; Hawkins SA 1999; Confavreux C 2000; Ebers GC 2000 a). Drei bis 35,9% der Patienten haben laut Literatur nach dieser Definition zu Beginn der Erkrankung eine geringe Progression, die sich bei zwei Dritteln im Verlauf beschleunigt (Hawkins SA 1999). Eine Übersicht zur Progression der MS findet sich in **Tabelle 5**.

	Ebers et al.2000	Andersson et al.1999	Confavreux et al.2000	Weinshenker et al.	
				1989	1996
Beobachtungs- zeitraum (Jahre)	25	3	20	12	3
Studiendesign	prosp.	retrosp.	retrosp. ¹	prosp.	prosp.
Patientenzahl	1044	95	1844	1099	259
Verlaufsform					
RR-MS	26%		85%	66%	84%
PP-MS	74% ²	100%	15%	32%	16%
Dauer bis zum Erreichen eines EDSS von 3	10 Jahre		8 Jahre ³	8 Jahre	
Dauer bis zum Erreichen eines EDSS von 6	15 Jahre	10,5 Jahre	20 Jahre	15 Jahre	20 Jahre
Dauer bis zum Erreichen eines EDSS von 7			30 Jahre		
Dauer bis zum Erreichen eines EDSS von 8	27 Jahre			46 Jahre	
Dauer bis zum Erreichen eines EDSS von 10	47 Jahre				

Tabelle 5: Progression der MS, ¹ = retrospektive Erhebung der Daten bei allen Patienten mit einem Beginn der Erkrankung vor Beginn der Beobachtung, ² = SPMS und PPMS, ³ = Dauer bis zum Erreichen eines EDSS von 4, prosp. = prospektiv, retrosp. = retrospektiv

Untersuchungen, ob sich familiäre MS von sporadischer MS im klinischen Phänotyp unterscheidet, zeigen ein uneinheitliches Bild. So konnten einige Studien keinerlei Unterschiede zwischen familiärer und sporadischer MS in den Bereichen Alter bei Erkrankungsbeginn, Erstsymptom, klinischer Verlauf und Progression feststellen (Weinshenker BG 1990). Andere Untersuchungen zeigen, dass mit wachsender Anzahl an betroffenen Familienmitgliedern das Alter bei Erkrankungsbeginn sinkt (Sadovnick AD 1998; Ebers GC 2000 a). Untersuchungen, ob der klinische Phänotyp der MS bei Geschwisterpaaren homogen verläuft, haben ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse gezeigt (Doolittle TH 1990; Sadovnick AD 1990; Bulman DE 1991; Robertson NP 1996; Brassat D 1999; Chataway J 2001) (s. **Tabelle 6**).

Referenz	n	Konkordanz der Geschwister in				
		Alter bei Beginn	Jahr des Beginns	Erstsymptom	Verlaufsform	Progression
Brassat D et al.1999	87	Nein	n. u.	n. u.	Nein	r=0,234
Bulman DE et al.1991	99	r=0,234	Nein	n. u.	n. u.	n. u.
Chataway J et al 2001	262	r=0,23	r=0,4	$\kappa=0,02$	$\kappa=0,17$	$\kappa=0,09$
Doolittle TH et al.1990	48	66%	Nein	n. u.	nur RR-MS	n. u.
Robertson NP et al.1996	155 Paare, 11 Trios	Nein	Ja, r=0,135	Nein	$\kappa=0,15$	Nein
Sadovnick AD et al.1990	15	r=0,722	n. u.	Nein	Nein	Nein

Tabelle 6: Klinische Konkordanz bei Geschwisterpaaren mit MS, n. u.=nicht untersucht

Bei Eltern-Kind-Paaren vererben betroffene Väter häufiger die Erkrankung an ihre Kinder als betroffene Mütter (Kantarci OH 2006). Bei Kindern von betroffenen Vätern gibt es tendenziell eine höhere Progression, ein höheres Auftreten von PP-MS und ein jüngeres Erkrankungsalter als bei Kindern von an MS erkrankten Müttern (Hupperts R 2001).

1.5. Ableitung der Fragestellung

Vor dem Hintergrund der hier dargestellten epidemiologischen, genetischen und immunologischen Heterogenität stellt sich die Frage nach einem möglichen klinischen Äquivalent. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals klinische, epidemiologische und prognostische Daten zur familiären MS in Deutschland gesammelt. Die klinische Charakterisierung der familiären MS kann Hinweise auf genetische Hintergründe bieten. Primäres Ziel der Untersuchung war der Vergleich der Behinderungsprogression bei familiärer und sporadischer MS.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studienplanung

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellte Untersuchung wurde in folgenden Schritten durchgeführt (**s. Abb. 1**).

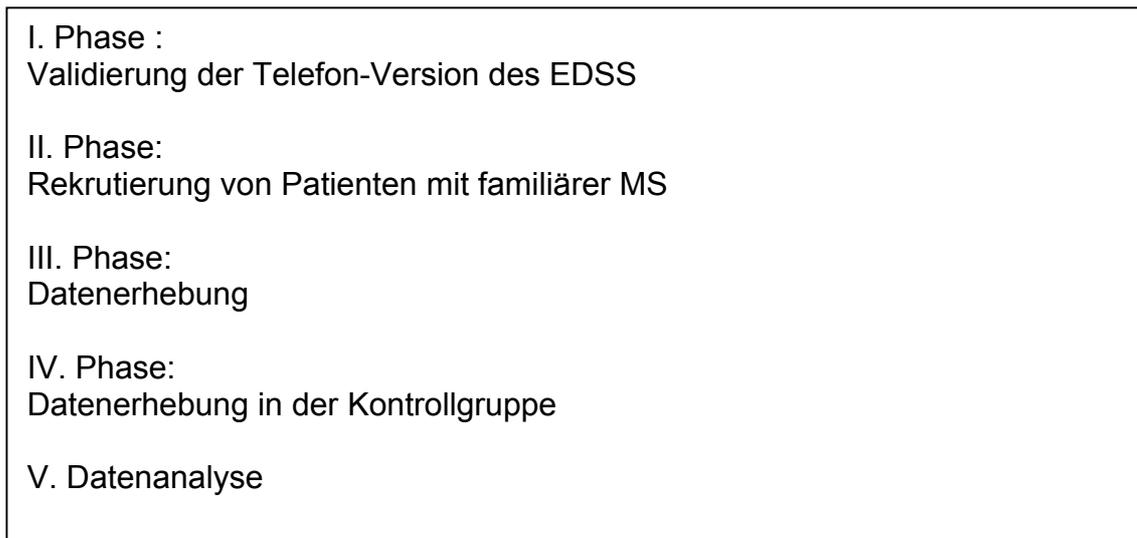


Abb. 1: Studienplanung

Primärer Endpunkt der Datenerhebung war die Progression der Erkrankung, definiert durch den Progressionsindex (s.o.). Um die Vergleichbarkeit zwischen den Patienten mit familiärer MS und sporadischer MS zu erhöhen, wurde den Geschwisterpaaren eine nach Alter, Geschlecht und Verlaufsform vergleichbare ('gematchte') Kontrollgruppe zugeordnet.

Sekundäre Endpunkte waren das Alter bei Erkrankungsbeginn und das Erstsymptom. Um die statistische Power zu erhöhen, wurden hier alle Patienten mit sporadischer MS eingeschlossen (**s. Abb. 2**).

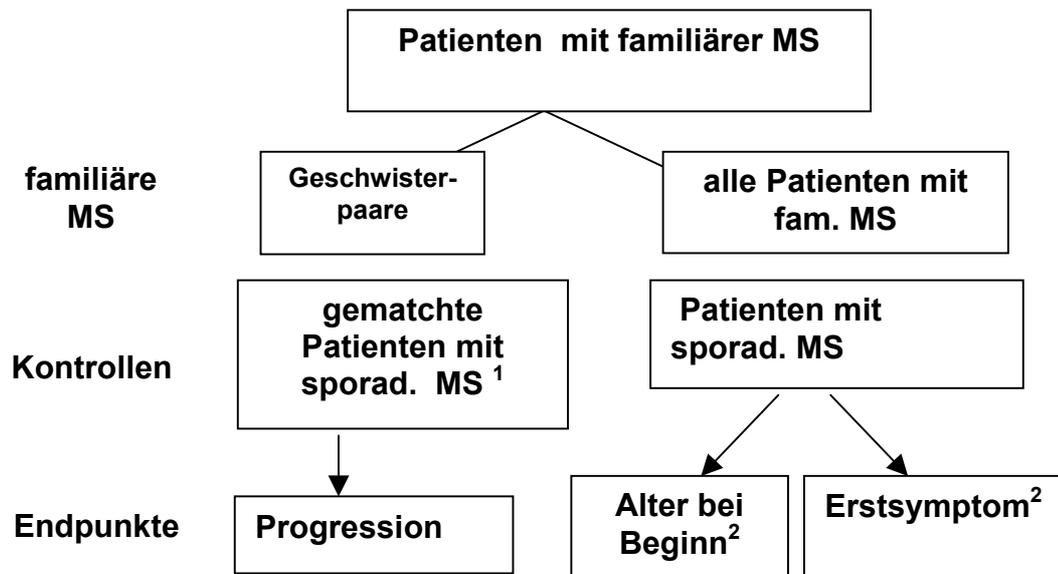


Abb. 2: Patienten mit familiärer MS und Kontrollen, ¹ = 'gematcht' nach Alter, Geschlecht und Verlaufsform, ² = Stratifizierung nach Geschlecht

2.2. Patientenkollektiv

Die Patienten wurden in der MS-Ambulanz der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg, in umliegenden Rehabilitationskliniken und neurologischen Praxen rekrutiert.

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit einer klinisch oder laborchemisch unterstützten sicheren MS nach Poser-Kriterien (Poser CM 1983). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer weiteren chronischen Erkrankung, die mit einer körperlichen oder seelischen Behinderung einherging, Patienten mit einem Alkohol- oder Drogenabusus sowie Patienten, bei denen eine Einschränkung der Geschäftsfähigkeit vorlag. Das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung war Einschlussvoraussetzung.

Die MS wurde bei Vorliegen mindestens eines weiteren Angehörigen ersten oder zweiten Verwandtschaftsgrades mit einer sicheren MS als familiäre MS definiert. Patienten, deren Angehörige nicht teilnehmen wollten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da keine Sicherung der Diagnose familiäre MS möglich war. Die MS wurde als sporadisch definiert, wenn bei keinen Verwandten ersten oder zweiten Grades eine MS bekannt war oder der

Verdacht auf eine MS gestellt wurde. Adoptierte Patienten wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Insgesamt wurden 195 Patienten mit vermuteter familiärer MS telefonisch kontaktiert. Siebzehn Patienten (8,7%) wurden aus der Studie ausgeschlossen (**s. Abb. 3**).

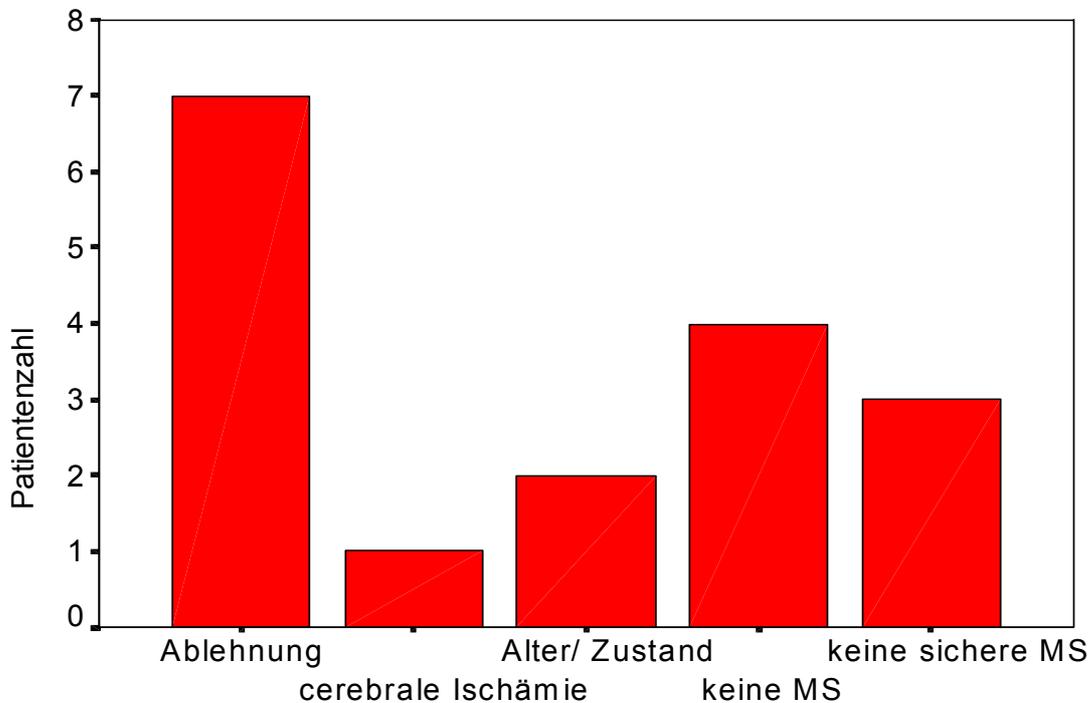


Abb. 3: Ausschlussgründe

Bei vier Patienten (2%) war die Diagnose der Multiplen Sklerose zweifelhaft. Drei Patienten (1,5%) hatten keine nach Poser Kriterien klinisch sichere oder Labor unterstützte gesicherte Multiple Sklerose. Sieben Patienten (3,6%) lehnten die Teilnahme ab. Zwei Patienten (1%) waren zu einer Teilnahme bereit, aber die Befragung konnte aufgrund des gesundheitlichen Zustandes bzw. des Alters nicht vollständig durchgeführt werden. Bei einem Patienten wurde durch die Befragung bekannt, dass er außer der MS bereits einen Schlaganfall erlitten hatte, der als dauerhafte Folge Paresen nach sich zog. Dieser Patient wurde ausgeschlossen, weil eine genaue Differenzierung der Folgen der cerebralen Ischämie und der Folgen der Multiplen Sklerose nicht möglich war. Als Konsequenz wurden alle betroffenen Angehörigen (n=22) ausgeschlossen, die nicht ein weiteres betroffenes Familienmitglied hatten, da bei ihnen nicht mehr sicher von einer familiären Form ausgegangen werden konnte.

In die Kontrollgruppe wurden 284 Patienten mit sporadischer, nach Poser-Kriterien sicherer MS eingeschlossen, den Geschwisterpaaren wurde zusätzlich

eine nach Alter, Geschlecht und Verlaufsform 'gematchte' Kontrollgruppe zugeordnet.

2.3. Skalen und Definitionen

Als Diagnosekriterien wurden die Kriterien nach Poser (Poser CM 1983) benutzt. Sie schließen Patienten mit einem Erkrankungsbeginn im Alter zwischen 10 und 59 Jahren ein. Die Diagnose stützt sich auf die klinische oder durch Zusatzuntersuchungen festgestellte räumliche und zeitliche Dissemination der Läsionen und unterteilt vier verschiedene Stufen der Diagnosesicherheit (s. **Tabelle 7**).

	Schübe ¹	klinisch nachweisbare Läsionen	durch Zusatzuntersuchungen nachweisbare Läsionen ²	Oligoklonale Banden/ intrathekale IgG-Produktion
Klinisch sichere MS	2	2 oder 1 und	1	
laborunterstützt sichere MS	2	1 oder	1	+
	1	2		+
	1	1 und	1	+
klinisch wahrscheinliche MS	2	1		
	1	2		
	1	1 und	1	
laborunterstützt wahrscheinliche MS	2		+	+

Tabelle 7: Diagnostische Kriterien für MS nach Poser 1983,¹ = Neuauftreten oder Verschlechterung von Symptomen über 24 Stunden, ² = Bildgebung, evozierte Potentiale

Für Patienten mit einer chronischen Verlaufsform muss eine Verschlechterung der Symptome über mindestens 6 Monate bestehen.

Zur Erhebung der Endpunkte sowie zusätzlicher Daten (weitere Erkrankungen, bisherige Medikation, Autoimmunkrankheiten, Anzahl der Schübe, Verlaufsform) wurde ein Fragebogen verwendet (s. Anhang).

Zur Messung des Behinderungsgrades wurde die Telefonversion der Expanded Disability Status Scale nach Lechner-Scott benutzt (Lechner-Scott J 2003). Der EDSS nach Kurtzke ist ein Score mit Punktwerten von 0 (keine klinische Behinderung) bis 10 (Tod durch MS), mit Intervallen von 0,5 Punkten. Die Punkte werden nach der Gehfähigkeit und der funktionellen Einschränkung in verschiedenen Systemen (visuelles System, Hirnstammfunktionen, sensibles System, cerebelläres System, Blasen- und Mastdarmfunktion, höhere geistige Funktionen) vergeben. Die Telefon-Version des EDSS wurde zunächst an Patienten der neurologischen MS-Ambulanz in einer doppelt-blinden Untersuchung validiert. Dazu wurde mit dem Einverständnis der Patienten 24 bis 48 Stunden vor einem vereinbarten Termin in der MS-Sprechstunde telefonischer Kontakt aufgenommen. Es wurde ein standardisierter Telefon-EDSS erhoben (s. Fragebogen im Anhang). Beim vereinbarten Termin in der Poliklinik erfolgte durch einen geblindeten Untersucher die Erhebung des klinischen EDSS nach Kurtzke. Eingeschlossen in die Validierung wurden nur Patienten mit einer klinisch oder laborchemisch sicheren MS nach Poser-Kriterien (Poser CM 1983). Zielanzahl waren 50 Patienten.

Als primärer Endpunkt wurde der Progressionsindex (PI) verwendet. Der PI wurde definiert als Quotient aus Telefon-EDSS und Dauer der Erkrankung (Lechner-Scott J 2003, Cendrowski WS 1986). Der Progressionsindex soll die Geschwindigkeit der Verschlechterung wiedergeben, während der EDSS die aktuelle Behinderung darstellt (Cendrowski WS 1986; Poser S 1982; Weinshenker BG 1996). Der PI wurde gewählt, um neben dem aktuellen Behinderungsgrad den zeitlichen Verlauf zu beurteilen.

Der Telefon-EDSS wurde bei den Patienten mit familiärer MS als auch in der den Geschwistern zugeordneten Kontrollgruppe erhoben und mit der Dauer der Erkrankung der PI errechnet. Als Kontrollgruppe wurden nach Alter, Geschlecht und Verlaufsform 'gematchte' Patienten mit sporadischer MS verwendet.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn wurde eigenanamnestisch und durch Aktenanalyse erhoben. Jedes neu aufgetretene, zu einer zentralen Demyelinisierung passende neurologische Symptom, das mehr als 24 Stunden

andauerte und für das es keine anderweitige Erklärung gab, wurde als erstes Symptom gewertet (Poser CM 1983). Ein schleichender Verlauf wurde angenommen, wenn es zu einer zunehmenden Verschlechterung über mindestens 6 Monate gekommen war und dafür auch keine andere Ursache gefunden werden konnte. Zusätzlich wurde das Jahr der Diagnosestellung erhoben.

Das Erstsymptom wurde durch eigenanamnestische Angaben und Aktenanalyse erhoben. Mehrfachnennungen waren möglich. Die Beschwerden wurden in Anlehnung an die funktionellen Systeme des EDSS in eine der folgenden Gruppen eingeordnet (Kurtzke JF 1955; Kurtzke JF 1983):

1. pyramidale Symptome: Jede spastische Lähmung der oberen oder unteren Extremität, für die keine andere Ursache gefunden wurde.
2. sensible Symptome: Alle sensorischen Ausfälle, Parästhesien, Dysästhesien und Hyperalgien der Extremitäten oder des Rumpfes sowie ein positives Lhermitte- Zeichen, für die keine andere Ursache gefunden wurde. Sensible Störungen im Bereich der Trigeminnervation wurden zu den Hirnstammsymptomen (s.u.) gezählt.
3. Visuelle Symptome: Schleiersehen, Erblindung und Skotome, für die keine andere Ursache existierte. Eine Verschlechterung der Refraktion wurde ausgenommen, es sei denn, es bestand ein augenärztlicher Befund, der sie mit einer Retrobulbärneuritis assoziierte.
4. Hirnstammsymptome: Doppelbilder, eine Fazialisparese, eine Trigeminnuralgie bzw. andere Sensibilitätsstörungen im Trigeminnbereich, Schwankschwindel und bulbäre Dysarthrie.
5. andere Symptome: Darunter wurden cerebelläre Symptome (Dysmetrie, Dysdiadochokinese, Rumpf- oder Gangataxie, eine skandierende Sprache sowie ein Intentionstremor), höhere geistige Funktionen (Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und Apraxien) sowie Störung der Blasen- und Mastdarmfunktion zusammengefasst.

2.4. Statistik

Die Protokollierung, Kalkulation und Datenverwaltung erfolgten auf der Grundlage der Computer-Software Microsoft-Word 97[®] und Microsoft-Excel 97[®]. Die deskriptive und analytische Statistik erfolgte mit SPSS 13,0[®]. Von den Daten aller Patienten erfolgte eine deskriptive Auswertung.

Zur statistischen Auswertung der Validierung des Telefon-EDSS wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman benutzt, da der EDSS keiner Normalverteilung folgt (Willoughby EW 1988; Spearman C 1904). Zur Messung der ‚Interrater-Übereinstimmung‘ wurde zusätzlich der Kappa-Koeffizient errechnet. Ein Kappa-Wert von <0,0 wird als sehr gering, 0,0-0,2 als gering, 0,21-0,4 als mäßig, 0,41-0,6 als moderat, 0,61-0,8 als deutlich und 0,81-1,0 als nahezu perfekt interpretiert (Cohen J 1960; Landis JR 1977). Die Analyse des Progressionsindex erfolgte mit dem nicht-parametrischen U-Test nach Mann und Whitney, da hier zwei unabhängige Variablen mit beliebig verteilten Werten einem Test unterzogen werden sollten. Zusätzlich wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson mit der Dauer der Erkrankung durchgeführt und das Bestimmtheitsmaß errechnet. Um die Konkordanz innerhalb der Geschwisterpaare festzustellen wurde für den EDSS und den PI eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die biometrische Auswertung des Erstsymptoms erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Die Auswertung des Alters bei Erkrankungsbeginn erfolgte nach Überprüfung auf Normalverteilung mit dem t-Test für ungepaarte Stichproben. Zusätzlich erfolgte eine Korrelationsanalyse innerhalb der Familien. Alle Endpunkte wurden in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Verlaufsform analysiert.

Als Signifikanzniveau wurde bei allen Tests $p < 0,05$ definiert. Bei multiplen Testungen wurde das Signifikanzniveau nach der Anzahl der Testungen ($n=3$) auf $p < 0,017$ korrigiert.

3. ERGEBNISSE

3.1. Validierung des Telefon-EDSS

Zur Validierung des Telefon-EDSS wurde bei 52 Patienten (19 Männer) 24 bis 48 Stunden vor der Vorstellung in der MS-Ambulanz der Telefon-EDSS erhoben (Lechner-Scott J 2003). Die Erhebung des klinischen EDSS erfolgte durch einen unabhängigen Untersucher.

Die klinischen Charakteristika der in die Validierung eingeschlossenen Patienten finden sich in **Tabelle 8**.

	Patienten
Alter (Jahre)	39,6 (+/- 11)
Verlaufsform	73% RR-MS 15 % SP-MS 12% PP-MS
Geschlecht (w:m)	1,7:1
EDSS (Mittelwert, SD)	3,5 (+/- 2,2)
Telefon-EDSS (Mittelwert, SD)	4,1 (+/- 1,94)
Dauer der Erkrankung (Jahre)	8,7 (+/- 6,7)

Tabelle 8: Daten der zur Validierung des Telefon-EDSS eingeschlossenen Patienten

Die Patienten waren zum Befragungszeitpunkt zwischen 18 und 67 Jahre alt mit einem Mittelwert von 39,63 Jahren (+/-11). 73 % der Patienten litten unter einer schubförmig remittierenden Form der Multiplen Sklerose, 15% an der sekundär progredienten Form und 12 % an der primär progredienten Form. Der mittlere klinisch erhobene EDSS betrug 3,5 +/- 2,2 EDSS-Punkte, der Telefon-EDSS 4,1 +/- 1,94 Punkte. Die nicht-parametrische Korrelationsanalyse nach Spearman ergab eine hoch signifikante Korrelation mit $r=0,844$ ($p<0,01$) (**s. Abb. 4**).

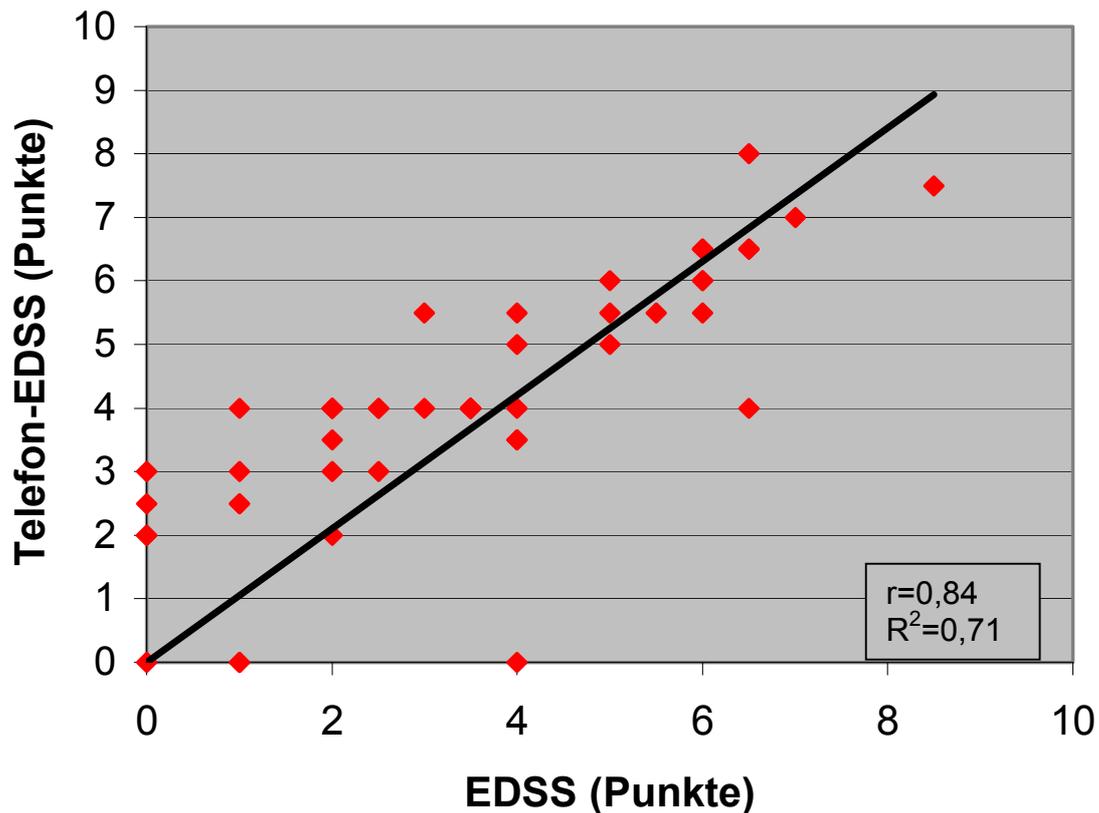


Abb. 4: Korrelation des EDSS mit dem Telefon-EDSS bei n=52 Patienten, $r=0,84$

Die Korrelation im EDSS-Bereich ≤ 3 Punkte lag mit $r=0,71$ niedriger als im EDSS-Bereich >3 Punkte ($r=0,811$). Die Korrelation war bei den Patienten mit SP-MS und PP-MS höher ($r=0,97$ und $r=0,80$) als bei Patienten mit RR-MS ($r=0,72$), allerdings waren der mittlere EDSS und die Verlaufsdauer bei den Patienten mit SP-MS und PP-MS (mittlerer EDSS = 5,5 und 6,1, mittlere Dauer = 12,6 und 13,6 Jahre) ebenfalls höher als bei Patienten mit RR-MS (mittlerer EDSS = 2,6 und mittlere Dauer = 7 Jahre).

Die Analyse nach Cohen auf Interraterreliabilität ergab einen niedrigen Wert für absolute Übereinstimmung ($\kappa=0,181$). Innerhalb von einem halben EDSS-Punkt Differenz lag die Übereinstimmung mit $\kappa=0,61$ deutlich höher, innerhalb von einem EDSS-Punkt Differenz bei $\kappa=0,638$. Dieses zeigt sich auch in den Angaben der prozentualen Übereinstimmung (s. **Tabelle 9**).

	EDSS ≤ 3	EDSS > 3	alle
Korrelationskoeffizient	0,71	0,81	0,84
absolute Übereinstimmung (%)	8,7	31	21
Übereinstimmung (%) (+/-0,5 Punkte)	13,0	75,9	48,1
Übereinstimmung (%) (+/- 1 EDSS Punkt)	34,8	86,2	63,5

Tabelle 9: EDSS-Telefon-EDSS. Prozentuale Übereinstimmung und Korrelationskoeffizient als Maß der Interraterreliabilität

3.2. Patienten

Es konnten 156 Patienten mit familiärer Multipler Sklerose in die Untersuchung eingeschlossen werden (**s. Abb. 5**):

- 44 Geschwisterpaare (88 Patienten), darunter zwei Zwillinge
- 2 Geschwistertrios (6 Patienten)
- 1 Geschwisterquadro (4 Patienten)
- 16 Eltern-Kindpaare (32 Patienten)
- 19 anders Verwandte 2. oder 3. Grades (z.B. Tante-Nichte, Großmutter-Enkel, Cousin-Cousine)
- 7 Patienten, die mit einem der Geschwisterpaare oder der Eltern-Kind-Paare verwandt waren

Die Patienten mit familiärer MS waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 45,8 Jahre alt und hatten einen aktuellen EDSS von 4,6 Punkten. Das Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei 30,8 Jahren, das Alter bei Diagnosestellung bei 34,1 Jahren. Das Geschlechterverhältnis lag in der Gesamtgruppe der Patienten mit familiärer MS bei 3:1 (w:m), bei den Geschwisterpaaren bei 4:1. 54% der Patienten hatten eine RR-MS, 25% eine SP-MS und 17% eine PP-MS. Als häufigstes Erstsymptom wurden sensible Symptome, gefolgt von visuellen und pyramidalen Symptomen, genannt (**s. Tabelle 10**).

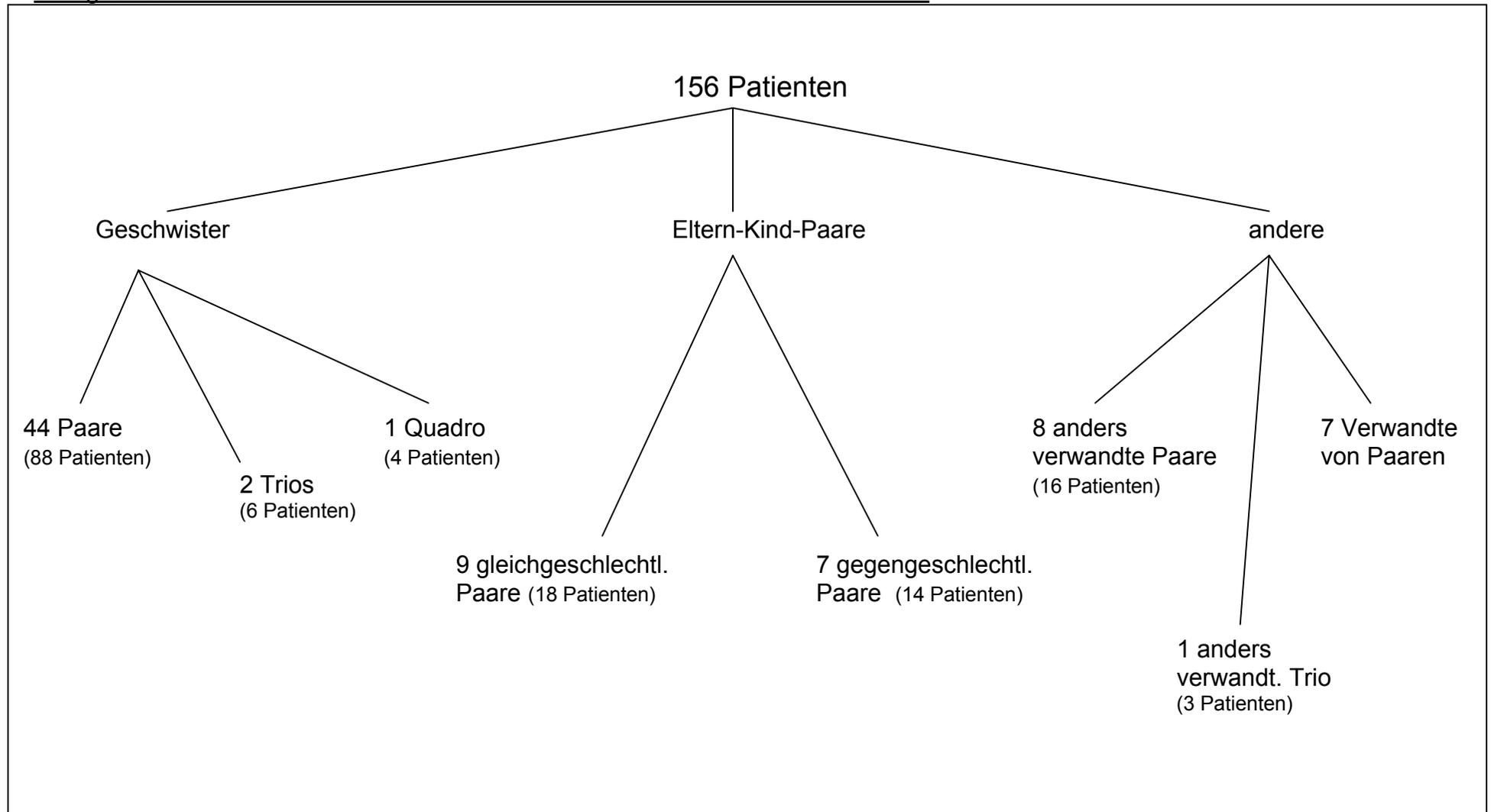


Abb. 5: Familienstruktur der Patienten mit familiärer MS

	alle	Geschwister- paare	Eltern-Kind- Paare	andere
n	156	98	32	26
Alter (Jahre, +/- SD)	45,8 (+/-11,4)	44,6 (+/- 10,2)	47,06 (+/- 14,1)	49 (+7- 11,8)
Geschlecht (w:m)	3:1	4:1	2,2:1	2,2:1
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre, +/- SD)	30,8 (+/-9,2)	28,8 (+/- 7,5)	32,2 (+/-12,3)	32,1 (+/- 10,3)
Alter bei Diagnose (Jahre, +/- SD)	34,1 (+/-10,1)	33,2 (+/-9,2)	35,9 (+/- 12,25)	36,5 (10,19)
Verlaufsform				
RR-MS	54%	63,3%	43,8%	30,8%
SP-MS	35%	32,7%	43,8%	34,6%
PP-MS	17%	4,1%	12,5%	34,6%
Aktueller EDSS (Punkte, +/- SD)	4,6+/-1,9	4,4+/- 1,7	4,5 +/- 2,1	5,6+/- 2
Erstsymptom ¹				
sensibel	43,6%	49,5%	34%	34,5%
pyramidal	25%	24,1%	27,8%	38,2%
visuell	25,6%	24,4%	27,5%	26,3%
Hirnstamm	25%	25,4%	38%	3,8%
andere	19,2%	14%	27,2%	26,3%
andere Autoimmunkrankheiten (%)	10	10	10	15
Therapie mit Cortikoiden (%)	89	90	87	85
Therapie mit Interferonen (%)	36	42	28	23
Therapie mit Glatirameracetat (%)	8	11	0	4
Therapie mit Mitoxantron (%)	6	4	9	11
Liquordiagnostik erfolgt (%)	96	98	97	92
MRT erfolgt (%)	98	99	97	96

Tabelle 10: Deskriptive Daten der Patienten mit fam. MS, ¹=Mehrfachnennungen möglich, Zusammenfassung der cerebellären, höheren geistigen und Blasen- und Mastdarmfunktion mit anderen wegen niedriger Auftretensfrequenz

Den Patienten mit familiärer MS wurden zwei Kontrollgruppen zugeordnet. Zum einen wurde der größten Untergruppe der Patienten mit familiärer MS, den Geschwisterpaaren/trios/quadro eine nach Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung und Verlaufsform ‚gematchte‘ Kontrollgruppe zugeordnet (**s. Tabelle 11**).

	Geschwisterpaare	Kontrolle
Alter bei Befragung (Jahre +/- SD)	44,6 (+/- 10,2)	44,55 +/-9,8
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre +/-SD)	28,8 (+/- 7,5)	29,61 +/- 8
Verlaufsform (%)		
RR-MS	63,3%	63,3%
SP-MS	32,7%	32,7%
PP-MS	4,1%	4,1%
Geschlechter- verhältnis (w:m)	4:1	4:1
EDSS (Punkte +/- SD)	4,4+/- 1,7	4,5 (+/- 2,23)
Progressionsindex (Punkte/Jahr, +/- SD)	0,44 +/- 0,49	0,38 +/-0,31

Tabelle 11: Geschwisterpaare und 'gematchte' Kontrollgruppe, deskriptive Daten

Die Kontrollgruppe unterschied sich weder im Alter bei Erkrankungsbeginn ($p=0,49$) noch beim aktuellen Alter ($p=0,96$) oder bei den Verlaufsformen voneinander. Diese Kontrollgruppe wurde zur Überprüfung der Progression benutzt.

Zur Auswertung der sekundären Endpunkte wurden zur Erhöhung der statistischen Power alle Patienten mit sporadischer MS der Datenbank des Universitätsklinikums Marburg verwendet (**s. Tabelle 12**). Dabei konnten 284 Patienten mit sporadischer MS eingeschlossen werden. Die Patienten waren

zum Zeitpunkt der Befragung 40,1 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis betrug 2,5 zu 1. Siebzig Prozent litten an einer schubförmigen Verlaufsform, 18,7 % hatten eine SP-MS, 10,9% hatten eine PP-MS. Die SP-MS trat damit signifikant seltener auf als bei den Patienten mit familiärer MS ($\chi^2(2)=15,58$, $p<0,001$). Die Patienten mit sporadischer MS waren beim Befragungszeitpunkt mit einem durchschnittlichen Alter von 40,15 \pm 12,1 Jahren signifikant jünger als die Patienten mit familiärer MS ($t(438)=4,82$, $p<0,001$). Die Gruppen unterschieden sich nicht im Alter bei Erkrankungsbeginn ($p=0,4$) oder im Geschlechterverhältnis ($p=0,39$).

	Patienten mit familiärer MS	Patienten mit sporadischer MS
n	156	284
Geschlechterverhältnis (w:m)	3:1	2,5:1
Alter bei Befragung (Jahre, +/- SD)*	45,8 (+/-11,4)	40,1 (+/- 12,1)
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre, +/- SD)	30,8 (+/-9,2)	30,90 (+/-10,46)
Verlaufsform * ¹		
RR-MS	54%	70,4%
SP-MS	35 %	18,7%
PP-MS	11%	10,9%
Erstsymptom*		
sensibel	43,6%	39,4%
pyramidal	25%	25,4%
visuell	25,6%	27,5%
Hirnstamm	25%	10%
andere	19,2%	7%

Tabelle 12: Deskriptive Daten der Patienten mit sporadischer MS und der Patienten mit familiärer MS im Vergleich. * signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit familiärer MS und sporadischer MS, ¹ = Mehrfachnennungen möglich

3.3. Progression der Multiplen Sklerose

Die Progression der Multiplen Sklerose wurde mit Hilfe des erhobenen Telefon-EDSS und des Progressionsindex (EDSS-Punkte/Dauer der Erkrankung) dargestellt. Es erfolgte zunächst eine Analyse nach den Parametern *Geschlecht* und *Verlaufsform*. Signifikante Unterschiede zeigten sich in Abhängigkeit von der Verlaufsform. Patienten mit einer sekundär oder einer primär chronisch progredienten Verlaufsform hatten signifikant höhere EDSS-Werte als Patienten mit RR-MS, ($u=1584,0$, $p<0,001$ für SP-MS, bzw. $u=93,5$, $p<0,001$ für PP-MS), **s. Abb. 6**. Für den Progressionsindex war der Unterschied nicht signifikant ($p>0,05$). Dieser von der Verlaufsform abhängige Unterschied zeigte sich sowohl bei familiärer als auch bei sporadischer MS.

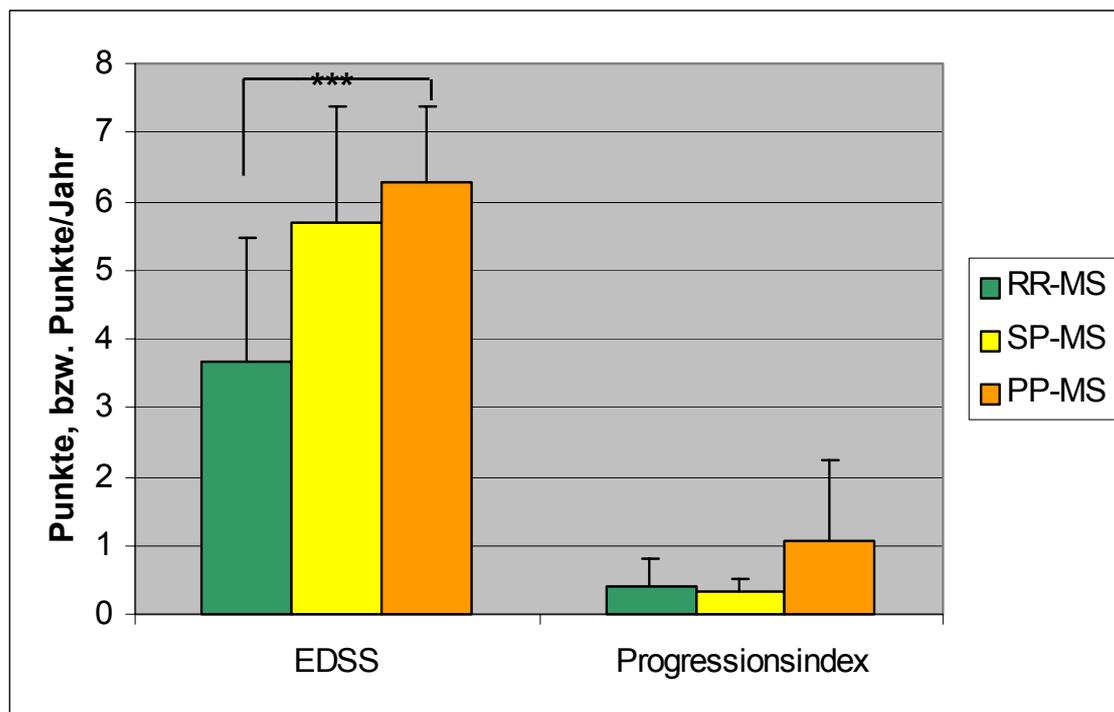


Abb. 6: EDSS und Progressionsindex in Abhängigkeit vom Verlaufsform, Mittelwerte und Standardabweichungen. EDSS: RR-MS $m=3,67 \pm 1,8$, SP-MS $m=5,69 \pm 1,67$, PP-MS $m=6,28 \pm 1,07$. PI: RR-MS $m=0,42 \pm 0,39$, SP-MS $m=0,33 \pm 0,17$, PP-MS $m=1,06 \pm 1,18$, *** $p<0,001$

Männliche Patienten hatten sowohl bei familiärer MS als auch bei sporadischer MS tendenziell höhere EDSS-Werte und höhere Progressionsindices. Die Unterschiede waren jedoch weder bei gemeinsamer noch bei getrennter Analyse signifikant (**s. Abb. 7**).

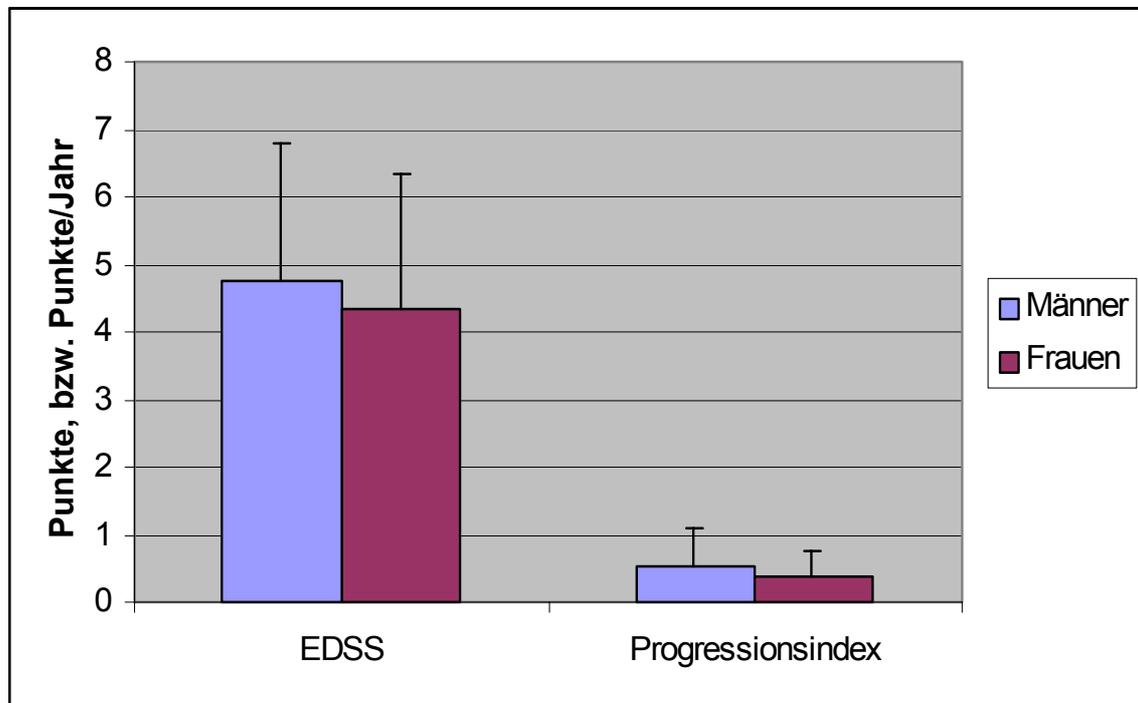


Abb. 7: EDSS und Progressionsindex in Abhängigkeit vom Geschlecht für n=196 Patienten mit familiärer oder sporadischer MS, EDSS: Männer m=4,77 +/- 2,01, Frauen m=4,34 +/- 1,99; PI: Männer m=0,51 +/- 0,57, Frauen m=0,38 +/- 0,36, p> 0,05.

Bei den 47 Geschwisterpaaren/trios/quadro lag eine durchschnittliche Progression von 0,43+/-0,49 EDSS-Punkten pro Jahr Erkrankungsdauer vor. Bei der den Geschwisterpaaren nach Alter, Geschlecht und Verlaufsformen zugeordneten Kontrollgruppe (**s. Tabelle 11**) lag der Progressionsindex mit 0,38 +/- 0,31 EDSS-Punkte pro Jahr Erkrankungsdauer tendenziell niedriger. Der Telefon-EDSS und der Progressionsindex unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant (u=4519,5, p=0,73, bzw. u=4352,5 und p=0,43) (**s. Abbildung 8**).

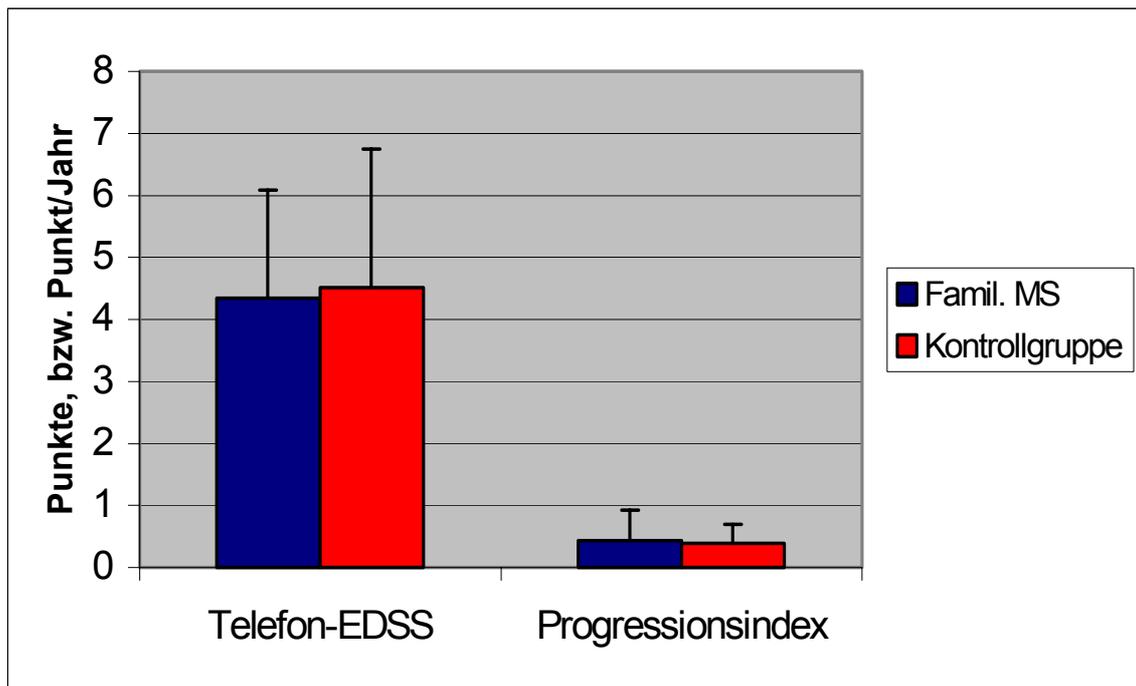


Abb. 8: Telefon-EDSS und Progressionsindex, Mittelwerte und Standardabweichungen in EDSS-Punkten bzw. EDSS-Punkten/Jahren Erkrankungsdauer, Familiäre MS (blau) EDSS $m=4,35 \pm 1,74$, PI $m=0,46 \pm 0,49$, Kontrollgruppe (rot) EDSS $m=4,5 \pm 2,23$, PI $m=0,38 \pm 0,3$.

Eine Analyse im Abhängigkeit von der bisherigen Medikation zeigte einen tendenziell höheren EDSS (EDSS=5,4, $\chi^2(15)=24,1$, $p=0,063$) und einen höheren PI (PI=0,69, $\chi^2(15)=115,38$, $p=0,037$) bei den Patienten unter Mitoxantrontherapie als bei Patienten ohne Mitoxantrontherapie (EDSS=4,5, PI=0,44). Alle Patienten mit Mitoxantrontherapie hatten eine SP-MS oder PP-MS. Bei der Analyse innerhalb dieser Verlaufsformen war der Unterschied nicht mehr signifikant.

Die Darstellung der Progression mit der Dauer der Erkrankung zeigte sowohl bei den Patienten mit familiärer MS als auch in der Kontrollgruppe eine Abnahme des PI mit der Dauer der Erkrankung (**s. Abb. 9**). Bei den Patienten mit familiärer MS war der Verlauf steiler als bei den Patienten mit sporadischer MS.

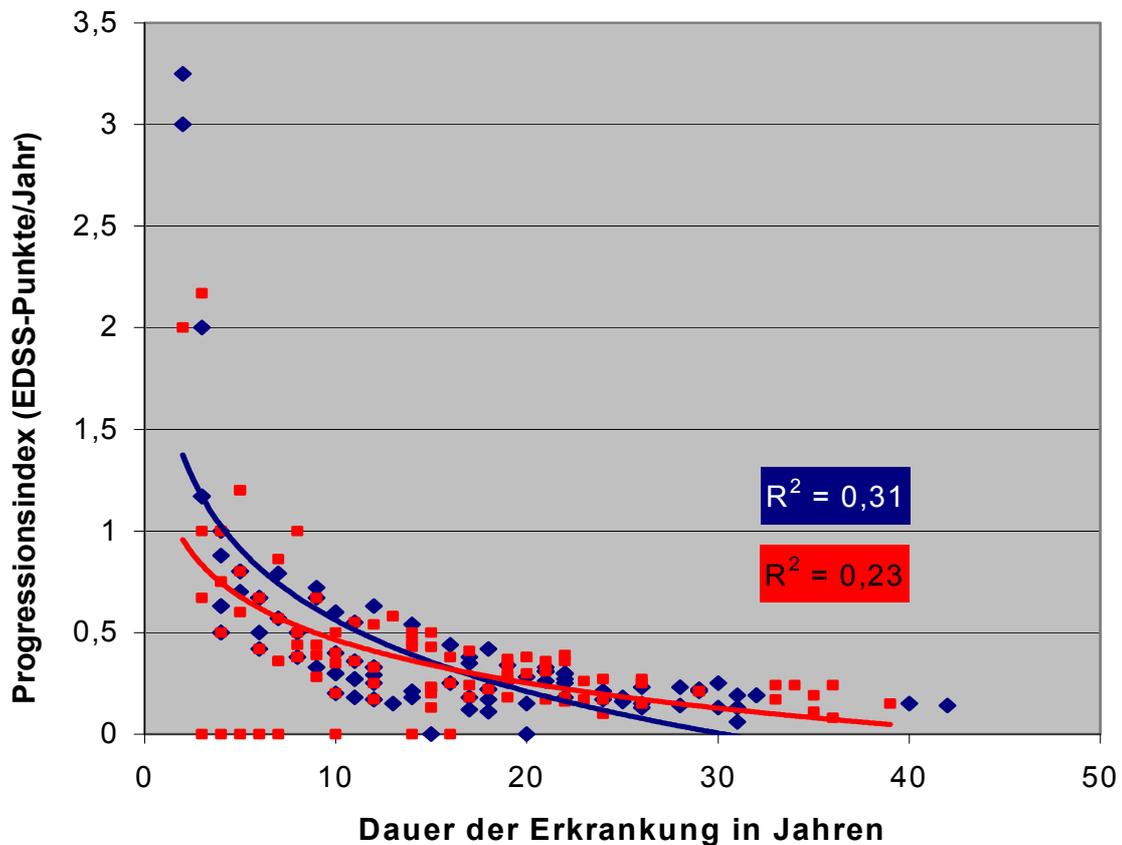


Abb. 9: Darstellung des Verlaufs des Progressionsindex über die Dauer der Erkrankung. Bei den Geschwisterpaaren (blau) und bei Kontrollen (rot) lag eine logarithmische Form vor.

Der PI korrelierte negativ mit der Dauer der Erkrankung. Bei den Geschwisterpaaren lag ein Korrelationskoeffizient von $r=-0,56$ vor. Bei den Kontrollen war die Korrelation weniger stark $r=-0,49$. Das Bestimmtheitsmaß lag bei den Geschwisterpaaren bei $r^2=0,31$ und bei den Kontrollen bei $r^2=0,23$. Der PI, jedoch nicht der EDSS, korrelierte innerhalb der Geschwisterpaare signifikant ($r=0,48$, $p=0,01$).

3.4. Alter bei Erkrankungsbeginn

Das Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei den Patienten mit familiärer MS bei $30,1 \pm 9,2$ Jahren, bei Patienten mit sporadischer MS bei $30,9 \pm 10,5$ Jahren. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($t(438)=-0,827$, $p=0,409$).

Die Analyse nach Geschlecht getrennt zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, wenn auch männliche Patienten bei familiärer MS tendenziell später erkrankten als bei sporadischer MS (**s. Abb. 10**).

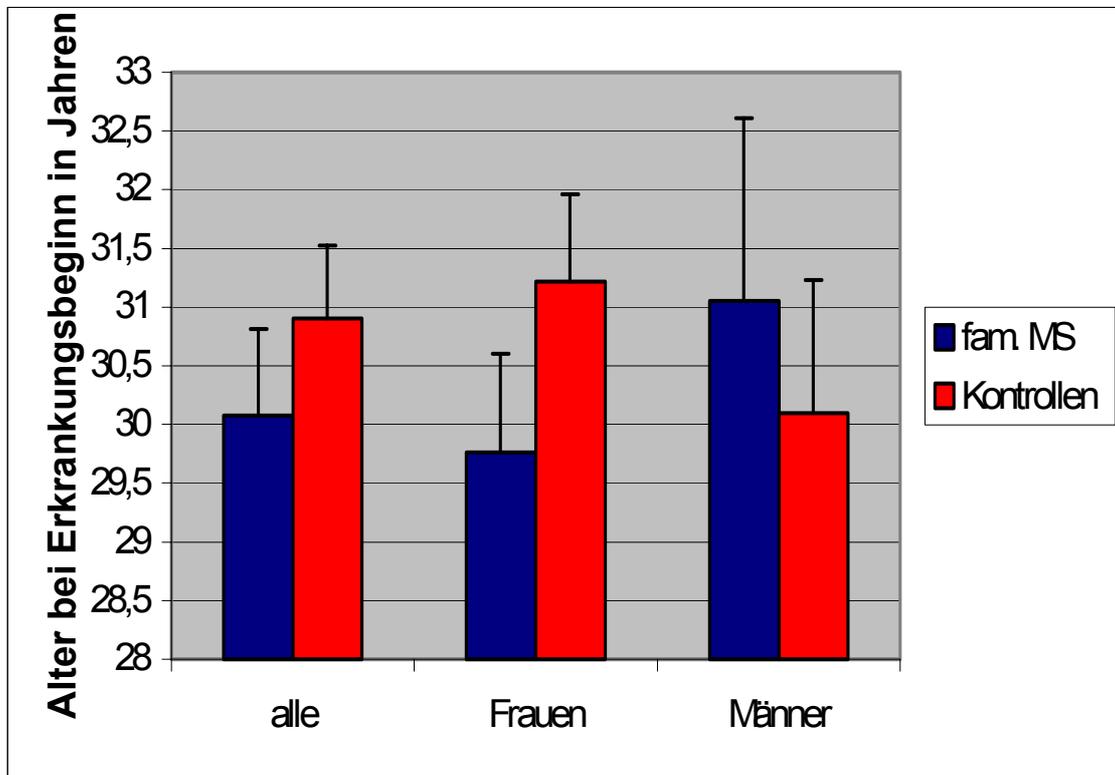


Abb. 10: Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren, Mittelwerte und Standardabweichungen, Männer und Frauen, sowie nach dem Geschlecht getrennt, alle: familiäre MS: $m=30,07 \pm 9,23$ Jahre, sporadische MS $m=30,9 \pm 10,46$ Jahre, Männer: familiäre MS $m=31,05 \pm 9,59$ Jahre, sporadische MS $m=30,1 \pm 10,14$ Jahre; Frauen: familiäre MS $m=29,76 \pm 9,13$ Jahre, sporadische MS $m=31,22 \pm 10,59$.

Die Analyse nach Verlaufsform zeigte einen späteren Erkrankungsbeginn bei Patienten mit PP-MS als mit RR-MS, sowohl bei familiärer ($t(99)=-2,256$, $p=0,026$) als auch bei sporadischer MS ($t(229)=-5,861$, $p<0,001$) (**s. Abb. 11**). Nach Korrektur nach Bonferroni war das Ergebnis bei familiärer MS nicht mehr signifikant. Bei sporadischer MS erkrankten die Patienten mit SP-MS signifikant früher als die Patienten mit PP-MS ($t(82)=-3,24$, $p=0,002$). Eine nach Krankheitsverläufen getrennte Analyse des Erkrankungsbeginns bei familiärer und sporadischer MS zeigte keine signifikanten Unterschiede, jedoch ein tendenziell jüngeres Erkrankungsalter bei familiären Patienten mit PP-MS als bei sporadischer MS ($p=0,098$).

Innerhalb der Familien korrelierte das Alter bei Erkrankungsbeginn nur in der Untergruppe der Geschwisterpaare signifikant ($r=0,39$, $p=0,01$), jedoch nicht in der Gesamtgruppe.

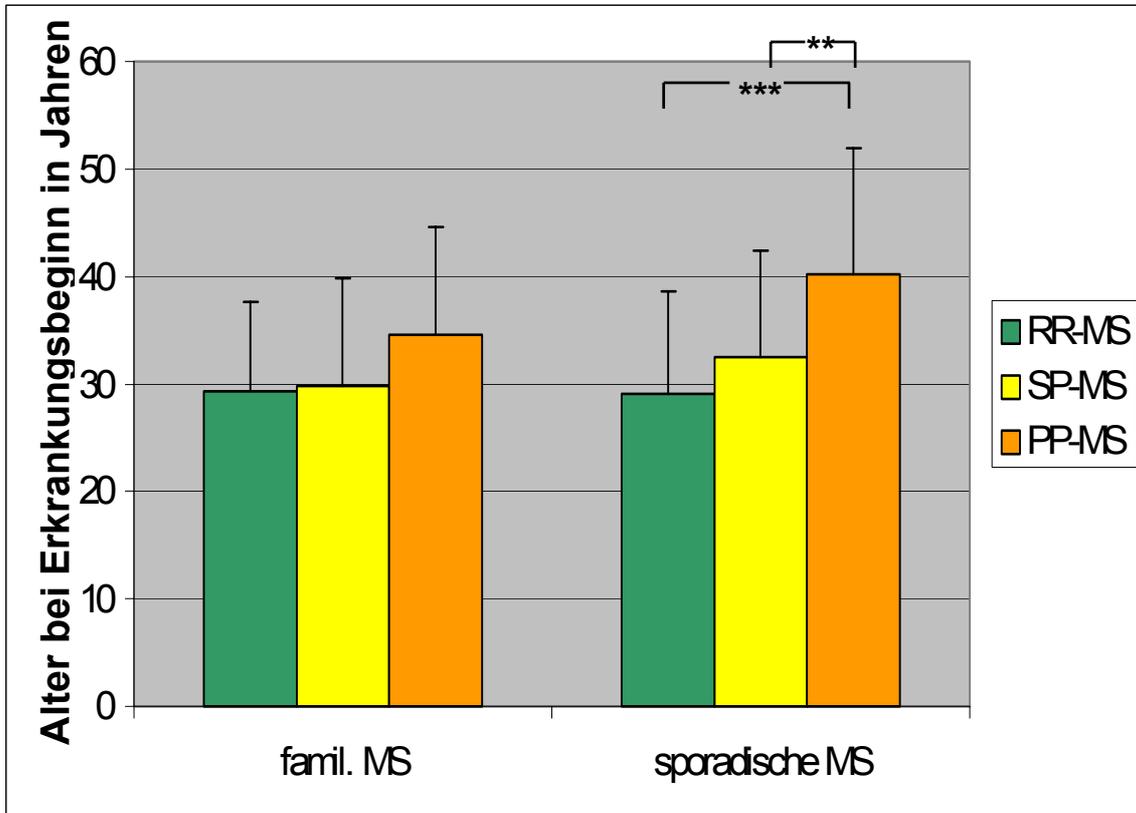


Abb. 11: Alter bei Erkrankungsbeginn nach Verlaufsform.

Familiäre MS: RR-MS $m=29,3 \pm 8,28$, SP-MS $m=29,78 \pm 10,09$, PP-MS $m=34,53 \pm 10,08$. Sporadische MS: RR-MS $m=29,05 \pm 9,57$, SP-MS $m=32,45 \pm 9,92$, PP-MS $m=40,23 \pm 11,71$. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

3.5. Erstsymptom

Von Patienten mit familiärer MS gaben 43,6 % sensible Symptome, 25% motorische Symptome, 25,6 % visuelle Symptome, 25% Hirnstammsymptome und 19,2% andere Symptome (Zusammenfassung von cerebellären Symptomen, höheren kognitiven Leistungen, Blasen- und Mastdarmstörungen) als Erstsymptom an. Mehrfachnennungen waren möglich. Als Erstsymptome wurden von Patienten mit sporadischer MS in 39,4 % sensible Symptome, in 25,4 % motorische Symptome und in 27,5% visuelle Symptome angegeben. Hirnstammsymptome und andere Symptome wurden von sporadischen Patienten mit 10 % und 7 % signifikant seltener angegeben als von Patienten mit familiärer MS (Hirnstammsymptome $\chi^2(1)=17,882$, $p < 0,001$, andere Symptome $\chi^2(1)=14,851$, $p < 0,001$) (s. Abb. 12).

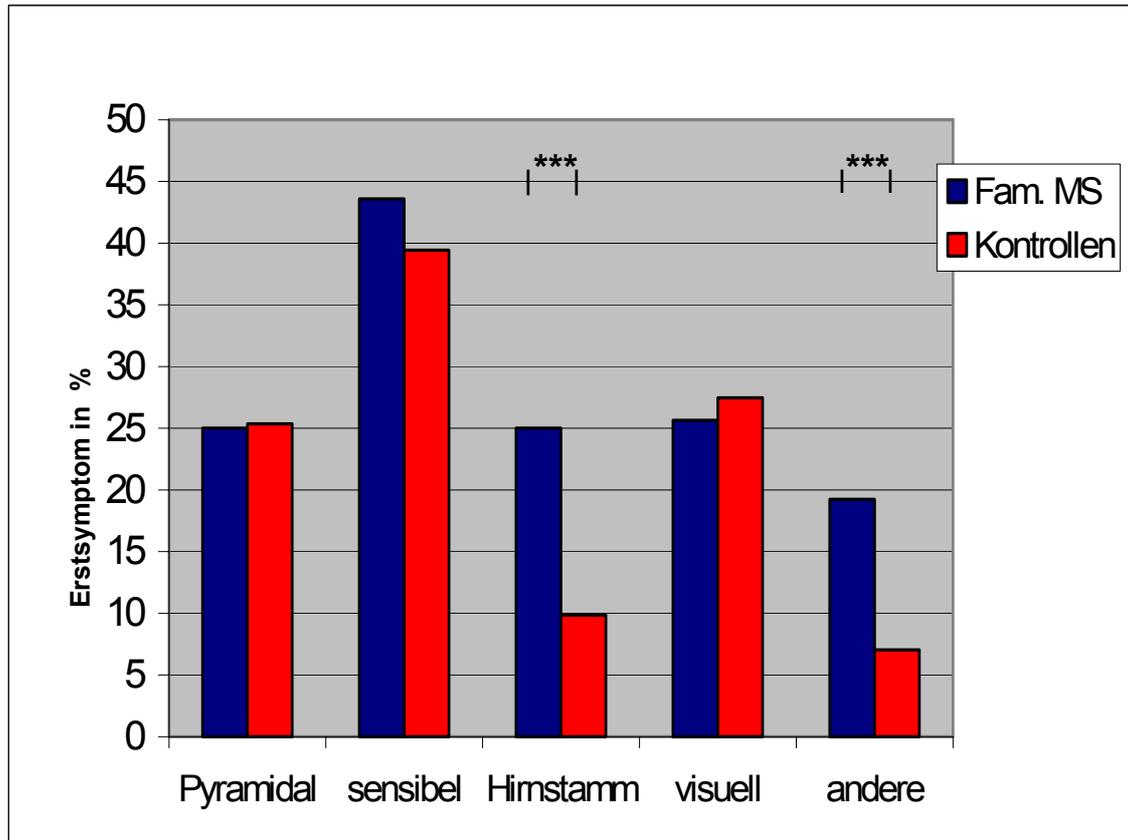


Abb. 12: Häufigkeit der genannten Erstsymptome in %. Familiäre MS (blau), sporadische MS (rot). Signifikante Unterschiede bei Hirnstammsymptomen und anderen Symptomen, *** $p < 0,001$

Es zeigten sich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Angabe des Erstsymptoms. Die Unterschiede zwischen familiärer und sporadischer MS blieben auch nach einer nach Geschlecht getrennten Analyse signifikant (**s. Abb. 13**). Die Analyse nach Verlaufsformen (familiäre MS und sporadische MS gemeinsam) zeigte, dass bei Patienten mit RR-MS tendenziell seltener motorische Symptome als Erstsymptom genannt wurden als bei Patienten mit SP-MS ($\chi^2(2)=5,393$, $p=0,02$) und signifikant seltener als bei Patienten mit PP-MS ($\chi^2(2)=71,373$, $p<0,001$).

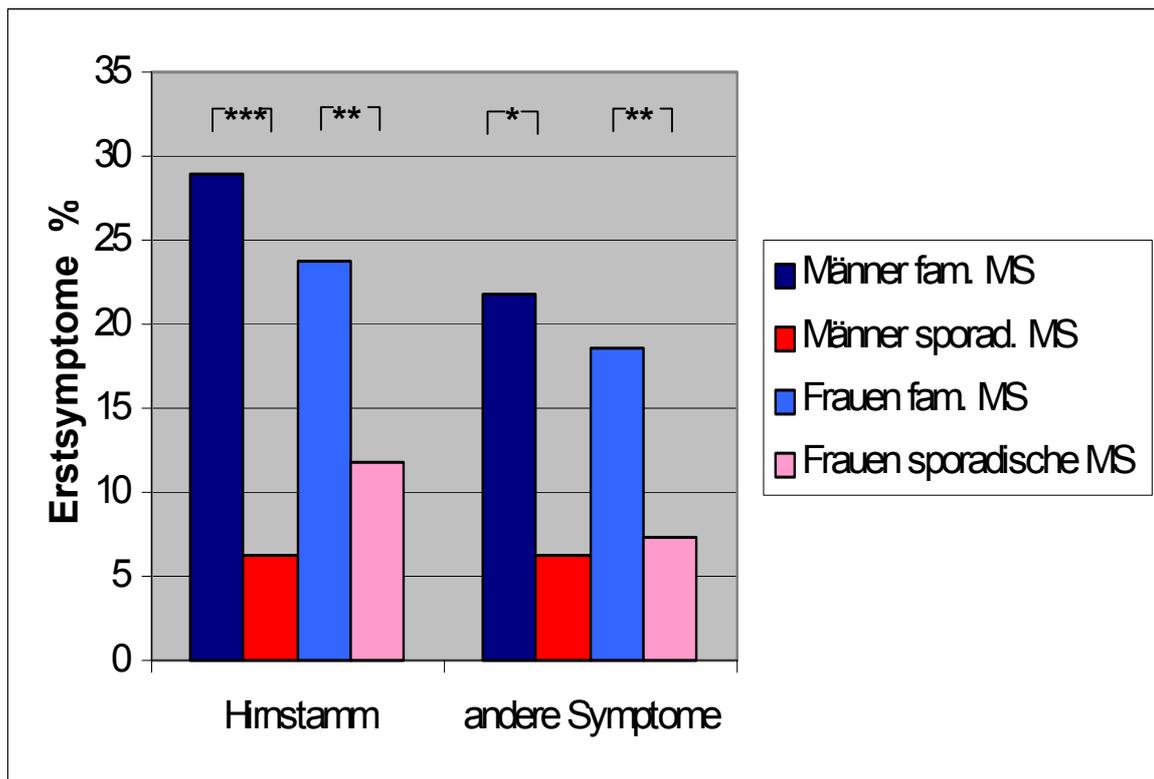


Abb.13: Nach Geschlecht getrennte Analyse. Signifikante Unterschiede bei Hirnstammsymptomen, bei den Männern $\chi^2(1)=11,324$, $p=0,001$, bei den Frauen $\chi^2(1)=8,699$, $p=0,003$, sowie bei anderen Symptomen als Erstsymptom, Männer $\chi^2(1)=5,758$, $p=0,016$, bei den Frauen $\chi^2(1)=9,371$, $p=0,002$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Bei Patienten mit SP-MS traten motorische Symptome signifikant seltener auf als bei Patienten mit PP-MS ($\chi^2(2)=30,033$, $p<0,001$). Häufiger traten bei Patienten mit RR-MS visuelle Symptome auf als bei Patienten mit PP-MS ($\chi^2(2)=7,874$, $p=0,005$) und bei Patienten mit SP-MS tendenziell häufiger Hirnstammsymptome als bei Patienten mit PP-MS ($\chi^2(2)=4,35$, $p=0,037$) (**s. Abb. 14**). Dieser Unterschied war nach Korrektur nach Bonferroni nicht mehr signifikant.

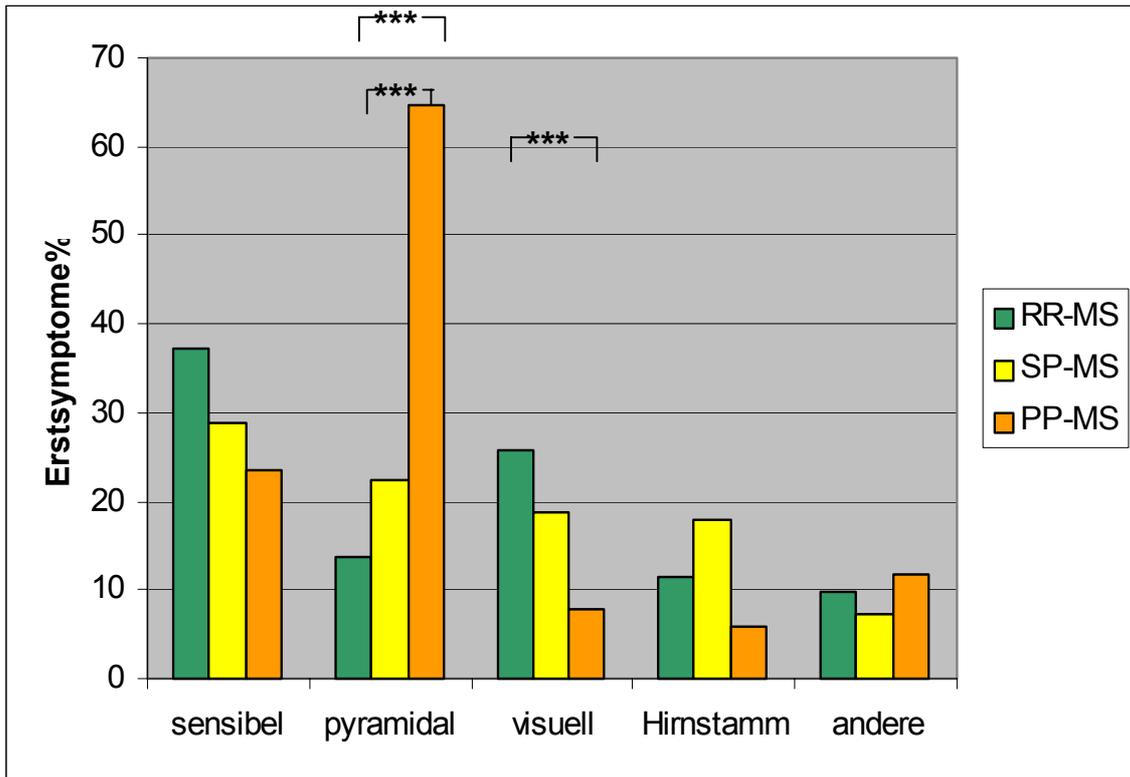


Abb. 14: Familiäre und sporadische MS, Erstsymptome nach Verlaufsformen, *** $p < 0,001$.

Diese Unterschiede zeigten sich auch bei der getrennten Analyse von familiärer MS und sporadischer MS. Zusätzlich traten nur bei Patienten mit sporadischer MS sensible Symptome häufiger bei RR-MS auf als bei PP-MS ($\chi^2(1)=6,755$, $p=0,009$). Unterschiede innerhalb der Verlaufsformen zwischen familiärer und sporadischer MS zeigten sich nur mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Hirnstammsymptomen bei familiärer MS als bei sporadischer MS, allerdings nur bei RR-MS und SP-MS ($\chi^2(1)=10,255$, $p=0,001$ bzw. $\chi^2(1)=8,184$ $p=0,004$) sowie anderer Symptome bei RR-MS ($\chi^2(1)=10,122$, $p=0,001$). Bei den Geschwisterpaaren waren 28% konkordant für das Erstsymptom.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1.) Der Telefon-EDSS ist valide und bei der Unmöglichkeit einen Patienten klinisch zu untersuchen, eine Alternative den Behinderungsgrad zu objektivieren.

2.) Die Progression verläuft bei familiärer MS und sporadischer MS unterschiedlich. Bei familiärer MS kommt es mit der Dauer der Erkrankung zu einer deutlicheren Verlangsamung als bei sporadischer MS, wenn insgesamt auch gleiche Progressionsindices erreicht werden.

3.) Das Alter bei Erkrankungsbeginn ist bei familiärer MS und bei sporadischer MS nicht unterschiedlich. Die Analyse nach Verlaufsformen zeigt jedoch, dass Patienten mit PP-MS später erkranken als Patienten mit RR-MS oder SP-MS. Es zeigen sich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede.

4.) Bei familiärer MS treten häufiger Hirnstammsymptome auf als bei sporadischer MS. Zusätzlich werden Symptome wie cerebelläre, Blasen- und Darminkontinenz sowie kognitive Störungen häufiger genannt als bei sporadischer MS. Patienten mit PP-MS haben signifikant häufiger motorische Symptome und signifikant seltener visuelle Symptome als Patienten mit RR-MS.

4. DISKUSSION

Bei 15% der Patienten mit MS liegt eine familiäre Erkrankung vor (Ebers GC 2000 a). Die epidemiologische, pathologische und immunologische Heterogenität der Erkrankung legt nahe, dass verschiedene Gene und externe Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Groß angelegte genetische Studien haben bisher nur wenige an der MS beteiligte Gene gefunden. Ziel dieser Arbeit war es, eine klinische Charakterisierung von Patienten mit familiärer und sporadischer MS vorzunehmen und eine mögliche Grundlage für weiterführende genetische Untersuchungen auf der Basis des klinischen Phänotyps zu schaffen. Die in dieser Untersuchung vorliegenden Ergebnisse sind die bislang größte klinische Charakterisierung von Patienten mit familiärer MS in Deutschland.

4.1. Diskussion der Methoden

Die Datenerhebung erfolgte durch eine telefonische Befragung und durch Akteneinsicht. Die Diagnose einer MS wurde anhand der Kriterien nach Poser gestellt (Poser CM 1983). Dabei wurden in die Untersuchung nur Patienten mit einer klinisch oder laborunterstützt sicheren MS eingeschlossen. Die Kriterien nach Poser waren bis zum Jahr 2004 in wissenschaftlichen Untersuchungen die Standardkriterien, nach denen Patienten in Studien eingeschlossen wurden. Die Diagnose der MS beruht auf der Feststellung der zeitlichen und örtlichen Disseminierung der Läsionen durch die klinische Untersuchung, anamnestisch und mit elektrophysiologischen Zusatzuntersuchungen und dem Ausschluss anderer demyelinisierender Erkrankungen. Die Grenzen der Diagnosekriterien nach Poser liegen im Bereich der Differentialdiagnose anderer chronisch verlaufender Erkrankungen und werden zusätzlich durch das Einbeziehen von anamnestischen Angaben in ihrer Sicherheit limitiert (McDonald WI 1989, Goodkin DE 1991 a). Zunehmend setzen sich bei der Erstdiagnose die Kriterien nach McDonald durch, die neben den klinischen Kriterien zur Feststellung der Disseminierung in Raum und Zeit insbesondere das MRT hinzuziehen (McDonald WI 2001). Dabei müssen im MRT drei der vier folgenden Kriterien

erfüllt sein: eine Gadolinium-aufnehmende Läsion oder neun hyperintense Läsionen in der T2-Wichtung, mindestens eine infratentorielle Läsion, mindestens eine juxtacorticale Läsion, mindestens drei periventriculäre Läsionen (Barkhof F 1997; Tintoré M 2000). Allerdings sind die McDonald-Kriterien im Prinzip eine Ergänzung der Poser-Kriterien für den frühen Erkrankungsverlauf, so dass sich für das hier untersuchte Patientengut keine Konsequenzen ergeben. In dieser Untersuchung wurde eine bereits bestehende Diagnose überprüft, die Patienten litten im Durchschnitt 15 Jahre unter der Erkrankung. Die Daten wurden mit Hilfe einer validierten Telefonbefragung und Akteneinsicht erhoben, so dass eine klinische Untersuchung sowie Zusatzuntersuchungen nicht notwendig waren. Die Akteneinsicht und Befragung ergaben, dass bei 96% der Patienten mit familiärer MS eine Liquordiagnostik erfolgte und bei 98% ein MRT durchgeführt wurde, deren Ergebnisse in die Diagnosestellung einbezogen wurden. Aufgrund einer unsicheren Diagnose wurden vier Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen. Dieser Schritt wurde vorgenommen, um eine mögliche Verzerrung durch eine Fehldiagnose zu reduzieren. Eine mögliche Änderung der Ergebnisse durch einen zu unrecht vorgenommenen Ausschluss wurde als gering angesehen, da es sich nur um 2% der Befragten handelte.

Die Patienten mit familiärer MS wurden über Rehabilitationskliniken, Praxen und die MS-Ambulanz der Philipps-Universität Marburg rekrutiert. Die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen wurden nach ihrer Zustimmung telefonisch kontaktiert. Da bei den Patienten eine unterschiedliche Neigung bestehen kann, dieser Untersuchung zuzustimmen, ist bei dieser Art der Rekrutierung die Erfassung von Subgruppen nicht sicher auszuschließen (Weinshenker BG 1989 a,b; Lykken DT 1978). In Deutschland existiert bislang keine MS-Datenbank, die eine bevölkerungsbasierte Untersuchung ermöglichen würde. Die deskriptiven Daten der Patienten mit familiärer MS, die in dieser Untersuchung erhoben wurden, sowie die Daten der Patienten in der Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht im Alter bei Beginn, in der Dauer sowie in der Häufigkeit der Verlaufsformen von den Daten der bislang größten bevölkerungsbasierten Untersuchung aus Kanada von Weinshenker et al, in der 1099 Patienten untersucht wurden (Weinshenker BG 1989 a). Auffallend ist ein Unterschied im Geschlechterverhältnis, das bei Weinshenker und Kollegen w:m

2:1 betrug, in dieser Untersuchung bei familiärer MS jedoch bei 3:1 lag. Dieses wurde bei familiärer MS bereits von Duquette und Kollegen beschrieben (Duquette P 1992), eine Deutung dieses Befundes steht bislang aus.

Bei der familiären MS wurde das Verwandtschaftsverhältnis erfragt. Bei Angabe von Adoption wurde der Patient von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Kontrollpersonen wurden aus der Datenbank der MS-Ambulanz der Philipps-Universität Marburg und aus neurologischen Praxen rekrutiert.

Für den ersten Endpunkt, die Progression der Erkrankung, wurde den Geschwisterpaaren nach Alter, Geschlecht und Verlaufsform passende Kontrollpersonen zugeordnet. Dadurch wurde bei den Patienten mit familiärer MS eine möglichst homogene Gruppe erreicht. Bekannte Einflussfaktoren auf die Progression, wie Alter bei Erkrankungsbeginn, Geschlecht und Verlaufsform wurden damit kontrolliert (Weinshenker BG 1989 a; Weinshenker BG 1989 b; Weinshenker BG 1991; Miller DH 1992).

Bei den anderen Endpunkten wurden zugunsten einer höheren Power allen Patienten mit familiärer MS alle Patienten mit sporadischer MS aus der MS-Datenbank zugeordnet. Dieses Vorgehen birgt das Risiko, dass Unterschiede zwischen den Gruppen durch bekannte andere Faktoren wie Geschlecht und Verlaufsform zustande kommen (Poser S 1982, Noseworthy JH 1999, Andersson PB 1999). Die Analyse zeigt, dass in dieser Kontrollgruppe weniger Patienten mit SP-MS vorhanden waren als bei der Gruppe mit familiärer MS und dass die Patienten zum Befragungszeitpunkt jünger waren. Aus diesem Grund wurde zusätzlich eine nach Verlaufsform getrennte Untersuchung durchgeführt.

Zusätzlich zu der Gefahr eines 'Bias' durch die Art der Patientenrekrutierung, können Informationen durch die Telefonbefragung verloren gehen. Dieses kann durch den Untersucher bedingt sein. Um diese Art der Verzerrung zu minimieren, wurden alle Befragungen von derselben Person in Form eines strukturierten Interviews durchgeführt. Mögliche Missverständnisse und Fehlinformationen wurden soweit möglich durch Einsicht in die Akten behoben. Zur Operationalisierung der durch die Erkrankung verursachten Behinderung stehen mehrere Skalen zur Verfügung. In dieser Untersuchung wurde die Telefonversion der im klinischen Alltag am meisten benutzten Skala, dem Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke, verwandt (Kurtzke JF

1983). Zusammen mit der vorangehenden Version ist der EDSS seit 50 Jahren im Gebrauch und ist einfach zu handhaben (Kurtzke JF 1955). Null entspricht einem Zustand ohne Behinderung, 10 ist definiert als Tod, die Grenze zur Rollstuhlpflichtigkeit liegt bei 6,5 bis 7,0. Das wiederholte Erheben des EDSS führt zu keiner Verzerrung des Ergebnisses, da der Punktwert auf einer klinischen Untersuchung und nicht auf einem Test beruht. Nachteile des EDSS sind die besonders im hohen EDSS-Punktbereich große Abhängigkeit von der Gehstrecke, die andere Beschwerden geringer berücksichtigt und die schlechte Interraterreliabilität, insbesondere im niedrigen EDSS-Bereich (Amato MP 1988, Noseworthy JH 1990; Goodkin DE 1991b; Verdier-Taillefer MH 1991; Goodkin DE 1992; Montalban X 1996). Zwei Untersucher stimmen nur in 40 % bis 70% der Fälle absolut überein. Als Ursache für die geringe Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchern wird die Abhängigkeit des EDSS-Punktwertes von den Funktionellen Systemen angesehen, deren Betroffenheit, etwa im sensiblen System, bei der rein klinischen Untersuchung nur schwer zu objektivieren ist.

Zunehmend gewinnt der Multiple Sclerosis Functional Composite, der sich aus mehreren Untertest zusammensetzt, an Bedeutung. Er bezieht Armfunktion, Beinfunktion und kognitive Funktionen mit ein und hat eine höhere Interraterreliabilität als der EDSS (Cohen JA 2000). Nachteilig ist die mangelnde Übungsstabilität einiger Untertests.

Bislang wurde eine Untersuchung mit 110 Patienten zur Validität der Telefonversion des EDSS von Lechner-Scott publiziert (Lechner-Scott J 2003). Dabei wurde ein Kappa-Wert von 0,48 für alle EDSS-Bereiche erreicht. Die Übereinstimmung war im EDSS-Bereich $> 4,5$ Punkte höher als im EDSS-Bereich $< 4,5$ Punkte ($k=0,249$). Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterscheiden sich nicht von den Ergebnisse zur Interraterreliabilität mit zwei klinisch erhobenen EDSS-Werten, bei denen die k-Werte zwischen 0,32 und 0,76 lagen (Amato MP 1988; Noseworthy JH 1990; Francis DA 1991). Insbesondere im niedrigen EDSS-Bereich von 1-3,5 EDSS-Punkten liegt eine absolute Übereinstimmung nur bei 10% der Patienten vor (Goodkin DE 1992). In der hier durchgeführten Untersuchung zur Validierung des Telefon-EDSS wurden 52 Patienten mit einem mittleren EDSS von 3,5 Punkten untersucht. Der Korrelationskoeffizient lag mit $r=0,84$ sehr hoch und im Bereich der Untersuchung von Lechner-Scott ($r=0,95$). Wesentliche Unterschiede zwischen

dieser Untersuchung und der Untersuchung von Lechner-Scott waren ein insgesamt niedrigerer EDSS-Wert bei unseren Patienten (3,5 vs. 4,5 EDSS-Punkte), eine geringere Anzahl an Patienten in unserer Untersuchung (52 vs. 110) sowie die Tatsache, dass den Untersuchern bei Lechner-Scott der letzte klinisch erhobene EDSS-Wert (im Durchschnitt 3,36 Monate vor der Telefonerhebung) bekannt war. Diese Kenntnis kann zu einer Beeinflussung des Rating-Ergebnisses führen. Die geringere Interraterreliabilität in niedrigen EDSS-Bereichen als in hohen EDSS-Bereichen findet sich auch in der hier durchgeführten Untersuchung wieder. In der hier durchgeführten Untersuchung zeigte sich im niedrigen EDSS-Bereich ein Bias hin zu einem tendenziell höheren Telefon-EDSS. Die Grenzen des Telefon-EDSS sind die selben wie beim klinischen EDSS. Innerhalb einer Übereinstimmung von einem halben Punkt bzw. von einem Punkt lag der Kappa-Wert bei $\kappa=0,61$ bzw. $\kappa=0,638$. Dieses liegt in einem vergleichbaren Bereich mit dem klinisch erhobenen EDSS. Die Forderung nach mindestens einem Punkt Unterschied als Maß für eine tatsächliche Änderung des Behinderungsgrades wurde bereits beim klinisch erhobenen EDSS gestellt (Verdier-Taillefer MH 1991, Noseworthy JH 1990).

Nach Abschluss der Validierung wurde der Telefon-EDSS für die hier durchgeführte Untersuchung benutzt, da die Werte einem klinisch erhobenen EDSS entsprechen und die Möglichkeit der telefonischen Befragung die Teilnahmebereitschaft erhöhte. Kritisch zu sehen bleibt die mögliche Verzerrung durch patienten- und untersucherabhängige Variablen, die eine Verwendung im Alltag limitiert. Eine vorherige Kenntnis des Gesundheitszustandes des Patienten erhöht unter Umständen die Zuverlässigkeit des Telefon-EDSS, birgt allerdings auch die Gefahr, Veränderungen nicht objektiv zu erfassen.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn wurde in dieser Untersuchung anamnestisch erhoben. Es existieren keine Studien, die die Genauigkeit der Anamnese in Hinblick auf Daten erfassen. Bei der MS führen nicht alle Erstsymptome zum Aufsuchen eines Arztes. Erste Beschwerden können retrospektiv nur mit einer begrenzten Wahrscheinlichkeit der MS zugeordnet werden. Zusätzlich können im Verlauf der Erkrankung bei 40-65% der Patienten kognitive Einschränkungen

entstehen (Amato MP 2006). Ein weiteres Problem der Erhebung durch Eigenanamnese bei familiärer MS stellt die Gefahr dar, dass bei der zweiten erkrankten Person den Symptomen eine erhöhte Aufmerksamkeit zukommen könnte, d.h. dass ein früheres Erkennen der Erkrankung beim zweiten Familienmitglied zu erwarten ist. Bei den hier untersuchten Patienten zeigte sich kein Hinweis auf ein früheres Auftreten oder ein Auftreten der Erkrankung im gleichen Alter beim zweiten Erkrankten innerhalb einer Familie. Dieses entspricht den Ergebnissen von anderen Studien mit Patienten mit familiärer MS, die bislang keine Antizipation der Erkrankung beim Zweiterkrankten nachweisen konnten (Doolittle TH 1990, Oturai AB 2004). Die Dauer vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Diagnose war in dieser Untersuchung wie auch in der Untersuchung von Bulman et al. zwischen den Ersterkrankten und den Zweiterkrankten nicht unterschiedlich (Bulman DE 1991). Die Diagnose wurde im Durchschnitt 3,9 Jahre (0- 30 Jahre) nach Beginn der Symptomatik gestellt. Dieses liegt im Bereich der in der Literatur genannten Dauer von 3,8 Jahren bis Diagnosestellung (Bulman DE 1991). Die Varianz der Dauer bis zur Diagnosestellung war in dieser Untersuchung sehr hoch, so dass trotz der anamnestischen Unsicherheit das Alter bei Erkrankungsbeginn dem Alter bei Diagnosestellung vorgezogen und mit den Angaben in den Akten verglichen wurde.

Die Art des Erstsymptoms wurde ebenfalls anamnestisch erhoben. Dabei waren mehrfache Nennungen möglich. Die Angaben wurden den funktionellen Systemen nach Kurtzke zugeordnet (Kurtzke JF 1983). Die Angabe von den ersten Symptomen birgt eine Unsicherheit, die zum einen in der Abhängigkeit vom Gedächtnis des Patienten, zum anderen in der Interpretation der beschriebenen Symptome besteht. Da die Symptome nicht für eine MS spezifisch sind, wurden auch weitere Erkrankungen der Patienten erfragt, um das Risiko der Fehlzurordnung zu reduzieren.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Die hier dargestellte Untersuchung ist die bislang größte Untersuchung familiärer MS in Deutschland. Die klinische, genetische und epidemiologische Heterogenität machen die Durchführung regionaler Untersuchungen nötig.

Der klinische Phänotyp bei familiärer MS unterschied sich in dieser Untersuchung im zeitlichen Verlauf der Progression sowie in der Symptomatik bei Erkrankungsbeginn vom Phänotyp bei sporadischer MS. Dagegen konnte kein signifikanter Unterschied im EDSS, im PI oder im Alter bei Erkrankungsbeginn festgestellt werden. Informationen über das Fortschreiten der Erkrankung stellen sowohl für den Patienten als auch für den Arzt eine wichtige Erkenntnis dar. Unterschiede sind auch bei Studien von Bedeutung, die die Wirksamkeit von Medikamenten untersuchen. In dieser Untersuchung unterschieden sich die Patienten mit familiärer MS im EDSS und im Progressionsindex nicht von den Patienten mit sporadischer MS. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis einer kanadischen Untersuchung von Weinshenker und Ebers überein (Weinshenker BG 1990; Ebers GC 2000 a), jedoch nicht mit der Untersuchung von Fernández-Pérez (Fernández-Pérez MJ 1999), wo ein niedrigerer EDSS bei Patienten mit familiärer MS als bei Patienten mit sporadischer MS gefunden wurde. Bei der Untersuchung von Fernández-Pérez war die Anzahl an Patienten mit $n=23$ gering und keiner der Patienten litt unter einer PP-MS. Da die PP-MS mit einer schnelleren Progression einhergeht, ist dieses ein möglicher Einflussfaktor auf das Ergebnis (Weinshenker BG 1989 a; Weinshenker BG 1996). Bei der hier durchgeführten Untersuchung zeigte die nach Verlaufsform getrennte Analyse signifikant höhere EDSS-Werte bei SP-MS und PP-MS als bei RR-MS. Auch nach Verlaufsform getrennt zeigte sich kein Unterschied zwischen sporadischer und familiärer MS. Die Kontrollen zeigten durch das 'Matching' keinen Unterschied zu den Patienten mit familiärer MS in Hinblick auf Alter, Geschlecht oder Verlaufsform.

Unterschiede zeigten sich bei der Analyse des Progressionsindex mit der Dauer der Erkrankung. Bei beiden Gruppen korrelierte der Progressionsindex negativ mit der Dauer der Erkrankung. D.h. die Progression der Behinderung verlangsamt sich mit der Dauer der Erkrankung. Diese Verlangsamung der Progression und die besonders hohen Progressionsindices zu Beginn der Erkrankung wurden bereits von Cendrowski festgestellt (Cendrowski WS 1986). Neben dieser deutlichen Abnahme des PI über die Dauer der Erkrankung zeigte sich in dieser Untersuchung ein zusätzlicher Unterschied zwischen den Gruppen. Obwohl in dieser Untersuchung kein Unterschied im EDSS oder im PI

gefunden wurde, nimmt der PI über die Dauer der Erkrankung bei den Patienten mit familiärer MS tendenziell stärker ab. Das heißt, im Laufe der Erkrankung kam es zu einer deutlicheren Verlangsamung der Progression bei Patienten mit familiärer als bei Patienten mit sporadischer MS.

Ein genetischer Einfluss auf den Verlauf erscheint vor dem Hintergrund der genetischen Heterogenität möglich. Für eine genetische Beeinflussung des Outcomes spricht ferner, dass bei den Geschwisterpaaren der PI signifikant korreliert ($r=0,484$, $p=0,01$). Diese Konkordanz des PI von Geschwisterpaaren wurde bereits von Brassat nachgewiesen (Brassat D 1999), wenn auch die Korrelation mit $r=0,23$ geringer war als in dieser Untersuchung. Andere Untersuchungen konnten dieses nicht bestätigen (Robertson NP 1996; Chataway J 2001).

Neben genetischen Einflüssen kann die Berechnung des Progressionsindex aus dem EDSS das Ergebnis verändern. Der EDSS soll eine momentane Behinderung operationalisieren, der Progressionsindex soll die bis zu dem Erhebungszeitpunkt erreichte Behinderung über die Dauer der Erkrankung widerspiegeln. Die Aussagefähigkeit des Progressionsindex ist begrenzt, da der EDSS kein linearer Score ist und da die Behinderung bei der MS nicht kontinuierlich fortschreitet (Willoughby EW 1988). Weitere Einflussfaktoren wie eine unterschiedliche oder eine unterschiedlich wirksame Therapie wurden in der hier durchgeführten Studie miteinbezogen. Während keine Wirkung der Cortikoide auf die längerfristige Prognose nachgewiesen werden konnte (Brusaferri F 2000), konnte die Wirksamkeit zur Schubreduktion durch Interferone bei RR-MS und SP-MS und von Glatirameracetat bei RR-MS nachgewiesen werden (European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS 1998; Ge Y 2000; Johnson KP 2000; Molyneux PD 2000; Cohen JA 2002; Frank JA 2004). Die Patienten wurden nach ihrer bisherigen Medikation befragt. Neunzig Prozent der Geschwisterpaare in dieser Untersuchung hatten eine intermittierende Therapie mit Cortikoiden, 42% mit Interferonen, 11% mit Glatirameracetat und 4% mit Mitoxantron erhalten. Es konnten keine Unterschiede des Behinderungsgrades oder Progressionsindex zwischen Patienten mit oder ohne Glukokortikoid-, Interferon-, oder Glatirameracetatherapie festgestellt werden. Im Gesamtkollektiv hatten die Patienten mit einer Mitoxantrontherapie einen tendenziell höheren EDSS und

einen höheren PI als Patienten ohne Mitoxantrontherapie ($\chi^2(15)=24,1$, $p=0,063$, bzw. $\chi^2(15)=115,38$, $p=0,037$). Alle Patienten mit Mitoxantrontherapie hatten eine SP-MS oder PP-MS. Bei der Analyse innerhalb dieser Verlaufsgruppen war kein Unterschied nachweisbar.

In der hier dargestellten Untersuchung gibt es Hinweise auf einen möglichen genetischen Einfluss auf das Fortschreiten der Behinderung und eine mögliche geringere Progression bei familiärer MS. Die dargestellte Untersuchung ist durch die Durchführung als Querschnittsuntersuchung in ihrer Aussagekraft limitiert. Zur weiteren Klärung der Faktoren, die die Geschwindigkeit des Fortschreitens beeinflussen, sollte eine prospektive Studie durchgeführt werden.

Bei den familiären Patienten lag das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn bei 30,8 Jahren, bei den sporadischen Patienten bei 30,9 Jahren. Es war kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Auch die nach Geschlecht getrennte Analyse zeigte keinen Unterschied. Wegen des häufigeren Auftretens von SP-MS bei familiärer MS als bei sporadischer MS wurde zusätzlich eine nach der Verlaufsform getrennte Analyse durchgeführt. Diese zeigte, dass das Erkrankungsalter bei PP-MS höher liegt als bei RR-MS und bestätigte Ergebnisse anderer Studien (Andersson PB 1999). Tendenzielle Unterschiede innerhalb einer Verlaufsform zeigten sich nur bei der PP-MS, hier waren die Patienten mit sporadischer MS jünger als die Patienten mit familiärer MS. Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen aus der Untersuchung von Weinshenker et al. und von Ebers et al. (Weinshenker BG 1990; Ebers GC 2000 a).

In bisherigen Untersuchungen wurde das Alter bei Erkrankungsbeginn von allen Parametern am häufigsten konkordant für Geschwisterpaare gefunden. Dabei wurden für das Alter bei Erkrankungsbeginn bei Geschwisterpaaren Korrelationskoeffizienten von 0,23 bis 0,722 gefunden (Sadovnick AD 1990; Bulman DE 1991; Oturai AB 2004). In dieser Untersuchung korrelierte das Erkrankungsalter bei den Geschwisterpaaren signifikant ($r=0,39$, $p=0,01$), jedoch nicht in der Gesamtgruppe der Patienten mit familiärer MS. Allerdings gab es auch Untersuchungen, die keinerlei Korrelation des Alters bei Beginn der Erkrankung feststellen konnten (Robertson NP 1996; Brassat D 1999).

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine höhere familiäre Belastung mit einem früheren Erkrankungsbeginn einhergeht (Doolittle TH 1990; Sadovnick AD 1998; Andersson PB 1999). Dieses war in dieser Untersuchung nicht nachvollziehbar. Neben einem möglichen genetischen Einfluss auf das Alter bei Erkrankungsbeginn, kann auch die erhöhte Aufmerksamkeit bei Multiplexfamilien eine Rolle spielen. Das Alter bei Diagnose war zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

Die Multiple Sklerose ist durch eine große Variabilität des Erstsymptoms bei Krankheitsbeginn gekennzeichnet. In dieser Untersuchung gaben die Patienten mit familiärer MS signifikant häufiger Hirnstammsymptome als Erstsymptom an als Patienten mit sporadischer MS. Dieser Unterschied zeigte sich auch nach der getrennten Analyse nach Geschlecht. In der nach Verlaufsform getrennten Analyse zeigte sich, dass dieser Unterschied nur zwischen Patienten mit RR-MS und Patienten mit SP-MS bestand. Zusätzlich ergab sich, dass bei den Patienten mit familiärer MS häufiger andere Symptome (Zusammenfassung von cerebellären, kognitiven, Blasen- und Mastdarmbeschwerden) angegeben wurden. Ursache dieser Unterschiede kann eine genetische Beeinflussung des Erstsymptoms sein. Bislang durchgeführte Untersuchungen konnten keinen Unterschied in der Auftretenshäufigkeit der Erstsymptome zwischen Patienten mit familiärer und sporadischer MS finden (Weinshenker BG 1990; Ebers GC 2000 a). Untersuchungen von klinischen Symptomen bei Geschwisterpaaren konnten bislang keine Konkordanz für das Erstsymptom nachweisen (Sadovnick AD 1990; Robertson NP 1996; Chataway J 2001). In dieser Untersuchung bestand für 12 Geschwisterpaare und einem Geschwisterquadro eine Konkordanz für die Erstsymptomatik.

Hinweisend auf einen möglichen genetischen Einfluss auf die Erstsymptomatik kann die weltweit unterschiedliche Beteiligung funktioneller Systeme zur Beginn der Erkrankung sein (Confavreux C 1980; Kuroiwa Y 1982; Goodkin DE 1989; Weinshenker BG 1989 a; Phadke JG 1990; Miller DH 1992; Weinshenker BG 1996). Die Häufigkeit der Nennungen der verschiedenen Systeme in dieser Untersuchung mit am häufigsten genannten sensiblen Symptomen, gefolgt von der Beteiligung des motorischen Systems und des N. opticus passt zu den Bevölkerungs-basierten Daten von Weinshenker (Weinshenker BG 1989 a). Die Angabe von Hirnstammsymptomen ist hier bei den Patienten mit familiärer MS

mit 25 % häufiger als bei Weinshenker, jedoch passend zu den Zahlen der Untersuchungen von Goodkin und Phadke (Goodkin DE 1989; Phadke JG 1990). Für die Validität der hier gefundenen Daten spricht ferner die Tatsache, dass hier wie in früheren Untersuchungen bei Patienten mit PP-MS häufiger eine motorische Beteiligung zu Beginn der Erkrankung vorlag als bei Patienten mit RR-MS (Andersson PB 1999).

Zusammenfassung der Diskussion

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass sich der klinische Phänotyp bei familiärer MS im Verlauf und im Erstsymptom unterscheidet. Ein genetischer Einfluss ist bei großer Heterogenität der Erkrankung denkbar. Hinweisend dafür sind die signifikante Konkordanz von Geschwisterpaaren im PI und im Alter bei Erkrankungsbeginn, sowie eine Übereinstimmung im Erstsymptom bei 28% der Geschwisterpaare.

Die Unterschiede zu den Ergebnissen anderer regionaler Untersuchung legen nahe, dass eine nationale oder regionale Charakterisierung durch die große genetische, epidemiologische und pathophysiologische Heterogenität nötig ist. Die Ergebnisse sind durch die Form der Querschnittsuntersuchung limitiert. Genetische Untersuchungen mit einer genauen Aufarbeitung des klinischen Phänotyps und mit möglichst prospektiver Erfassung der Daten durchzuführen, könnte eine Möglichkeit sein, weitere an der Suszeptibilität und dem Phänotyp der MS beteiligte Gene aufzudecken.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Multiple Sklerose ist eine Erkrankung des Zentralen Nervensystems, die klinisch als auch pathologisch eine große Heterogenität aufweist. Deutschland gehört mit einer Prävalenz von 60/100.000 Einwohnern zu den Hochrisikoländern. Bei 15 % der Betroffenen liegt eine familiäre Form der Erkrankung vor. Klinisch lassen sich unterschiedliche Verlaufsformen (schubförmig, sekundär-progredient, primär-progredient) unterscheiden. In verschiedenen Populationen und bei verschiedenen Verlaufsformen zeigt die Krankheit unterschiedliche Symptome. Ebenso ist das Erkrankungsalter von der Verlaufsform abhängig, und die Progression der Erkrankung ist heterogen. Pathologisch lassen sich unterschiedliche Entzündungsmuster mit unterschiedlicher Beteiligung von Immunzellen und humoraler Immunabwehr nachweisen. Die Ätiologie der Erkrankung ist bislang ungeklärt. Familiäre Formen als auch die geographische Risikoverteilung haben zu einer Akzeptanz einer genetischen Suszeptibilität geführt. Welche Umweltfaktoren als Auslöser der autoimmunitären Reaktion dienen, ist bislang unbekannt. Genetische Untersuchungen konnten bislang - außer einer eindeutigen Beteiligung des HLA-Systems - keine reproduzierbar relevanten Genloci für die Entstehung der MS finden. Vor diesem Hintergrund sollte die Untersuchung eine genaue klinische Charakterisierung von Patienten mit familiärer MS in Deutschland und so eine Möglichkeit der klinischen Differenzierung bieten.

Wir untersuchten 156 Patienten (98 Geschwister) mit familiärer MS, die über die Universitätsklinik Marburg, Rehabilitationskliniken und neurologische Praxen rekrutiert wurden. Den Geschwistern wurde eine nach Alter, Verlaufsform, Geschlecht und Dauer der Erkrankung angepasste Kontrollgruppe zugeordnet. Darüber hinaus wurde allen Patienten mit familiärer MS eine Kontrollgruppe aus 284 Patienten mit sporadischer MS der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Marburg zugeordnet. Die Endpunkte waren die Progression des Behinderungsgrades, das Alter bei Erkrankungsbeginn und das Erstsymptom. Die Progression der Erkrankung wurde mit der Telefon-Version des EDSS nach Lechner-Scott und dem daraus berechneten Progressionsindex ($PI = EDSS/Dauer \text{ der Erkrankung}$) erhoben. Diese wurde zuvor von uns in einer doppelt-blinden Untersuchung an 52 Patienten der neurologischen MS-

Ambulanz validiert. Das Alter bei Erkrankungsbeginn und die Erstsymptomatik wurden anamnestisch und mit Hilfe der Krankenakten erhoben.

Die Patienten mit familiärer MS zeigten ein stärkeres Absinken des PI mit der Dauer der Erkrankung als diejenigen mit sporadischer MS. Bei den Erstsymptomen traten bei familiärer MS signifikant häufiger Hirnstammsymptome auf als bei sporadischer MS. Der EDSS, der PI und das Alter bei Erkrankungsbeginn unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Die Geschwisterpaare waren für das Alter bei Erkrankungsbeginn und den PI konkordant.

Die Ergebnisse zeigen, dass der klinische Phänotyp bei familiärer und sporadischer MS gewisse Unterschiede aufweist. Dieses Ergebnis sollte Anlass sein, eine prospektive Untersuchung mit Erhebung klinischer Daten durchzuführen, die eine Bildung von Subgruppen zur genetischen Analyse ermöglicht.

6. SUMMARY

Multiple sclerosis is a demyelinating disease of the central nervous system with profound heterogeneity of the clinical and pathological phenotype. Germany is a high risk area with a prevalence of 60/100.000. The rate of familial disease amounts to 15%.

Three courses of disease can be differentiated (relapsing-remitting, secondary progressive, primary progressive). Initial presentation varies with the disease course and the study population. According to different disease courses, age of onset changes and the progression of disease evolve heterogeneously. Pathological analysis revealed different patterns of myelin destruction and inflammation defined by the contribution of cell and humoral mediated immunity. The aetiology of multiple sclerosis is unknown. Familial clustering and the geographic prevalence pattern have yielded acceptance of a genetic susceptibility. The environmental factors triggering the autoimmune reaction have not been found yet. Genome screens failed to show any susceptibility genes beside the locus of the HLA system.

Based on this, the study should characterize the clinical phenotype of patients with familial multiple sclerosis in Germany and provide the opportunity of clinical differentiation.

156 patients (98 sib pairs) with familial multiple sclerosis were recruited by the department of neurology of the University Hospital of Marburg, rehabilitation clinics and neurological practices. The control group was matched with sib pairs in age, disease course, sex and duration of disease. A second control group including 284 patients with sporadic multiple sclerosis was used for all patients with familial multiple sclerosis. The first end point of the study was the progression of disability measured by the telephone EDSS by Lechner-Scott and the progression index (PI = EDSS/duration of disease). Secondary, age at onset and first symptom according to anamnestic data and patient records were examined.

Previously, we evaluated the validity of the telephone EDSS in a double blind study with 52 patients of the MS clinic.

In patients with familial multiple sclerosis PI declined more in the course of disease than in sporadic patients. Patients with familial MS reported significantly more often brain stem symptoms at the beginning of disease than patients with sporadic MS. The PI, the EDSS and the age at onset did not differ between the two groups. Sib pairs were concordant in the age at onset, the first symptom and the PI.

The results show that the clinical phenotype in familial and sporadic multiple sclerosis differ in some aspects. The results should appeal for a prospective study on clinical data that gives the opportunity to form subgroups for further genetic analysis.

7. LITERATUR

- Amato MP, Fratiglioni L., Groppi C, Siracusa G, Amaducci L (1988). "Interrater Reliability in assessing FS and Disability on the Kurtzke Scale in Multiple Sclerosis." *Arch Neurol* 45: 746-748.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E (2006). "Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies." *J Neurol Sci* 245:41-6
- Andersson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE (1999). "Multiple Sclerosis that is progressive from onset, Clinical characteristics and Progression of disability." *Arch Neurol* 56: 1138-42.
- Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP (2000). "The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis." *Ann Neurol* 47: 694-706.
- Ascherio A, Zhang SM, Henan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM (2001). "Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis." *N Engl J Med* 344: 327-332.
- Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, Friese M, Schroder R, Deckert M, Schmidt S, Ravid R, Rajewsky K (2000). "Clonal expansion of CD8(+)T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction." *J Exp Med* 192: 393-404.
- Baranzini SE, Jeong MC, Butunoi C, Murray RS, Bernard CC, Oksenberg JR (1999). "B cell repertoire and clonal expansion in multiple sclerosis brain lesions." *J Immunol* 163: 5133-44.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltes P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Lasseff N, Valk J (1997). "Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis." *Brain* 120: 2059-2069.
- Barnett MH, Prineas JW (2004). "Relapsing and remitting Multiple Sclerosis: Pathology of the newly forming lesion." *Ann Neurol* 55: 458-468.
- Bednarova J, Stourac P, Adam P (2005). "Relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis." *Acta Neurol Scand* 112: 97-102.
- Bobowick AR, Kurtzke JF, Brody JA, Hrubec Z, Gillespie M (1978). "Twin Study of MS: an epidemiologic inquiry." *Neurology* 28: 978-987.
- Boman J, Roblin PM, Sundstrom P, Sandstrom M, Hammerschlag MR (2000). "Failure to detect Chlamydia pneumoniae in the central nervous system of patients with MS." *Neurology* 54: 265.
- Boylan KB, Tkahashi N, Pary DW, Sadovnick AD, Diamond M, Hood LE, Prusiner SB (1990). "DNA Length Polymorphism 5' to the myelin basic protein gene is associated with multiple sclerosis." *Ann Neurol* 27: 291-297.
- Brassat D, Azais-Vuillemin C, Yaouanq J, Semana G, Reboul J, Cournu I, Mertens C, Edan G, Lyon-Caen O, Clanet M, Fontaien B and The French Multiple Sclerosis Genetics Group (1999). "Familial Factors influence disability in MS multiplex families." *Neurology* 52: 1632-36.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH (2002). "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability in multiple sclerosis." *N Engl J Med* 346: 158-64.
- Brex PA, Miszkiel KA, O'Riordan JI, Plant GT, Moseley IF, Thompson AJ, Miller DH (2001). "Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with

- clinically isolated syndromes : the role of a follow up MRI." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 390-393.
- Brusaferri F, Candelise L (2000). "Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials." *J Neurol* 247: 435-442.
- Bulman DE, Sadovnick AD, Ebers GC (1991). "Age of onset in siblings concordant for multiple sclerosis." *Brain* 114: 937-950.
- Cendrowski WS (1986). "Progression index and disability status in multiple sclerosis: resurvey of 207 patients in central Poland." *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 137: 5-13.
- Cepok S, Jacobsen M, Schock S, Omer B, Jaekel S, Bøddeker I, Oertel WH, Sommer N, Hemmer B (2001). "Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis." *Brain* 124: 2169-2176.
- Cepok S, Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Stei S, Büssow K, Sommer N, Hemmer B (2005). "Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis." *J Clin Invest* 115: 1352-1360.
- Challoner PB, Smith KT, Parker JD, MacLeod DL, Coulter SN, Rose TM (1995). "Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis." *Proc Natl Acad Sci* 92: 7440-7444.
- Chataway J, Mander A, Robertson N, Sawcer S, Deans J, Fraser M, Broadley S, Clayton D, Compston A (2001). "Multiple sclerosis in sibling pairs : an analysis of 250 families." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 757-767.
- Chataway J, Sawcer S, Feakes R, Corradu F, Broadley S, Jones HB, Clayton D, Gray J, Goodfellow PN, Compston A (1999). "A screen of candidates from peaks of linkage: evidence for the involvement of myeloperoxidase in multiple sclerosis." *J Neuroimmunol* 98: 208-213.
- Cohen J (1960). "A coefficient of agreement for nominal scales." *Educ Psychol Meas* 20: 37-46.
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijsmans MF, Sandrock AW, Rudick RA, Simon JH, Simonian NA; Tsao EC, Whitacker JN for the IMPACT Investigators (2002). "Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS." *Neurology* 59: 679-687.
- Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DM, Jak AJ, Kniker JE, Mertz LA, Skramagas TT, Cutter GR (2000). "Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure." *Neurology* 54: 802-806.
- Coles AJ, Wing M, Molyneux P, Paolollo A, Davie CM, Hale G, Miller D, Waldmann H, Compston A (1999). "Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis." *Ann Neurol* 46: 296-304.
- Colhoun HM, McKeigue PM, Smith GD (2003). "Problems of reporting genetic associations with complex outcomes." *Lancet* 361: 865-72.
- Compston A (1997). "Genetic epidemiology of multiple sclerosis." *J Neurol, Neurosurg, and Psychiatry* 62: 553-561.
- Confavreux C, Aimard G, Devic M (1980). "Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients." *Brain* 103: 281-300.

- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S (2001). "Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis." *The New England Journal of Medicine* 344: 319-326.
- Confavreux C, Vukusic S, Thibault M, Adeleine P (2000). "Relapses and progression of disability in multiple sclerosis." *The New Engl J Med* 343: 1430-1438.
- Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC (1999). "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis." *Brain* 122: 625-639.
- Cross AH, Trotter JL, Lyons J (2001). "B cells and antibodies in CNS demyelinating disease." *J Neuroimmunol* 112: 1-14.
- Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, Coulson AH, Lucia MV, Dudley JP (1977). "Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis in Japanese-Americans." *Am J Epidemiol* 105: 303-10.
- Doolittle TH, Myers RH, Leirich JR, Birnbaum G, Sheremata W, Franklin GM, Nelson LM, Hauser SL (1990). "Multiple Sclerosis sibling pairs: Clustered onset and familial predisposition." *Neurology* 40: 1546-1552.
- Dupont B, Lisak RP, Jersild C, Hansen JA; Silberberg DH, Whitsett C, Zweiman B, Chiongoli K (1977). "HLA antigens in black American patients with multiple sclerosis." *Transplant Proc.* 9: 181-5.
- Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C (1992). "The Increased Susceptibility of Women to Multiple Sclerosis." *Can J Neurol Sci* 19: 466-471.
- Dyment DA, Cader MZ, Willer CJ, Risch N, Sadovnick AD, Ebers GC (2002). "A multigenerational family with multiple sclerosis." *Brain*(125): 1474-1482.
- Dyment DA, Willer CJ, Scott B, Armstrong H, Ligiers A; Hillert J, Paty DW, Hashimoto S, Devonshire V, Hooge J, Kstrukoff L, Oger J, Metz L, Warren S, Hader W, Power C, Auty A, Nath A, Nelson R, Freedman M; Brunet D, Paulseth JE, Rice G, O'Connor P, Duquette P, Lapierre Y, Francis G, Bouhard J-P, Murray TJ, Bhan V, Maxner C, Pryse-Phillips W, Stefanelli M, Sadovnick AD, Risch N, Ebers GC (2001). "Genetic susceptibility to multiple sclerosis : a second stage analysis in Canadian MS families." *Neurogenetics* 3: 145-151.
- Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, Murray TJ, Seland TP, Duquette P, Grey T, Neson R, Nicolle M, Brunet D (1986). "A population-based study of multiple sclerosis in twins." *N Engl J Med* 315: 1638-42.
- Ebers GC, Kukay K, Bulman DE, Sadovnick AD, Rice G, Andersen C, Armstrong H, Cousin K, Bell RB, Hader W; Paty DW, Hashimoto S, Oger J, Duquette P, Warren S, Gray T, O'Connor P, Nath A, Auty A, Metz L, Francis G, Paulseth JE, Murray TJ, Pryse-Phillips W, Nelson R, Freedman M, Brunet D, Bouhard JP, Hinds D, Risch N (1996). "A full genome screen in ms." *Nat Genet* 13: 472-476.
- Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Madalfino P, Wingerchuk DM, Baskerville J, Rice GPA (2000 a). "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 8: Familial multiple sclerosis." *Brain* 123: 641-649.
- Ebers GC, Paty DW (1982). "HLA-typing in ms sib pairs." *The Lancet*: 88-90.
- Ebers GC, Sadovnick AD (1993). "The geographic distribution of multiple sclerosis: a review." *Neuroepidemiology* 12: 1-5.

- Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IML, Willer CJ, Risch N (2004). "Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings." *Lancet* 363:1773-74.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ, Canadian Collaborative Study Group (1995). "A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis." *Nature* 377:150-1
- Ebers GC, Yee IML, Sadovnick AD, Duquette P and the Canadian Collaborative Study Group (2000 b). "Conjugal Multiple Sclerosis : population-based prevalence and recurrence risks in offspring." *Ann Neurol* 48: 927-931.
- European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS (1998). "Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis." *The Lancet* 352: 1491-97.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, Lechner H (1988). "Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis." *Neurology* 38: 1822-1825.
- Fernández-Pérez MJ, Barakat O, García-Moreno JM, Lucas M, Navarro G, Gata JM, Gamero MA; Duque P, Izquierdo G (1999). "Características clínicas de la esclerosis múltiple familiar en España." *Revista neurologica* 29: 693-696.
- Ferner RE, Hughes RAC, Johnson MR (1995). "Neurofibromatosis 1 and multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 582-585.
- Finelli PF (1991). "Conjugal multiple sclerosis: A clinical and laboratory study." *Neurology* 41: 1329-1321.
- Francis DA, Bain P, Swan AV, Hughes RAC (1991). "An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis." *Arch Neurol* 48: 299-301.
- Frank JA, Richert N, Bash C, Stone L, Calabresi PA; Lewis B, Stone R, Howard BS, McFarland HF (2004). "Interferon- β -1b slows progression of atrophy in RRMS." *Neurology* 62: 719-725.
- French Research Group on Multiple Sclerosis (1992). "Concordance rate is independent of zygosity." *Ann Neurol* 32: 724-727.
- GAMES and the Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative (2003). "A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis." *Journal of Neuroimmunology* 143: 39-46.
- Gaudet JPC, Hashimoto L, Sadovnick AD, Ebers GC (1995 a). "Is sporadic MS caused by an infection of adolescence and early adulthood? A case-control study of birth order position." *Acta Neurol Scand* 91: 19-21.
- Gaudet JPC, Hashimoto L, Sadovnick AD, Ebers GC (1995 b). "A study of birth order and multiple sclerosis in multiplex families." *Neuroepidemiology* 14: 188-92.
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JA, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scarano F, Babb JS, Mannon LJ, Kolson DL, Cohen JA (2000). "Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment." *Neurology* 54: 813-817.
- Genain CP, Canella B, Hauser SL, Raine CS (1999). "Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis." *Nat Med* 5: 170-5.
- Gieffers J, Pohl D, Treib J, Dittmann R, Stephan C, Klotz K, Hanefeld F, Solbach W, Haass A, Maass M (2001). "Presence of chlamydia

- pneumoniae DNA in the cerebral spinal fluid is a common phenomenon in a variety of neurological diseases and not restricted to multiple sclerosis." *Ann Neurol* 49: 585-9.
- Gilden DH (2005). "Infectious causes of multiple sclerosis." *Lancet Neurol* 4: 195-202.
- Goodkin DE (1991b). "EDSS reliability." *Neurology* 41: 332.
- Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Schrokman B, Whitham R, and the MS Collaborative Research Group (1992). "Inter-and Intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke EDSS." *Neurology* 42: 859-63.
- Goodkin DE, Doolittle TH, Hauser SS, Ransohoff RM, Roses AD, Rudick RA (1991a). "Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis Research involving multiply affected families." *Arch Neurol* 48: 805-807.
- Goodkin DE, Heertsgaard D, Rudlick RA (1989). "Exacerbation rates and adherence to disease type of a prospectively follow-up population with multiple sclerosis." *Arch Neurol* 1989: 1107-1112.
- Hafler DA (2004). "Multiple sclerosis." *J Clin Invest* 113: 788-794.
- Hammond SR, English DR, McLeod JG (2000). "The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia." *Brain* 123: 968-74.
- Hawkins SA, McDonnell GV (1999). "Benign Multiple Sclerosis ? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors." *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 67: 148-153.
- Heltberg A, Holm NV (1982). "Concordance in twins and recurrence in sibships in multiple sclerosis (letter)." *The Lancet* 1: 1068.
- Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N (2002). "Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology." *Curr Opin Neurol* 15: 227-231.
- Hemmer B, Vergelli M, Pinilla C, Houghten R, Martin R (1998). "Probing degeneracy in T-cell recognition using combinatorial peptide libraries." *Immunol Today* 19: 163-168.
- Hemmer B, Vergelli M, Tranquill L, Ceulon P, Ling IV, MacFarland HF, Martin R (1997). "Human T-cell response to myelin basic protein peptide." *Neurology* 49: 83-99.
- Hillert J (1994). "Human leukocyte antigen studies in multiple sclerosis." *Ann Neurol* 36: S15-17.
- Hohlfeld R, Wekerle H (2004). "Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines." *PNAS* 101: 14599-14606.
- Hupperts R, Broadley S, Mander A, Clayton D, Compston DAS, Robertson NP (2001). "Patterns of disease in concordant parent-child pairs with multiple sclerosis." *Neurology* 57: 290-295.
- Jacobsen M, Cepok S, Quak E, Happel M, Gaber R, Ziegler A, Schock S, Oertel WH, Sommer N, Hemmer B (2002). "Oligoclonal expansion of memory CD8+ T cells in the cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients." *Brain* 125: 393-404.
- Jacobsen M, Schweer D, Ziegler A, Gaber R, Schock S, Schwinzer R, Wonigeit K, Lindert R, Kantarci O, Schaefer-Klein J, Schipper HI, Oertel WH; Heidenreich F, Weinshenker BG, Sommer N, Hemmer B (2000). "A point mutation in PTPRC is associated with the development of multiple sclerosis." *Nat genet* 26: 1-5.

- Jersild C, Fog T., Hansen GS, Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B (1973). "Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course." *Lancet* 2: 1221-5.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Pruitt A, Rose JW, Kachuck N, Wolinsky JS and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group (2000). "Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years." *Multiple Sclerosis* 6: 255-266.
- Kabat EA, Gluman M, Knaub V (1948). "Quantitative estimation of the albumin and gammaglobulin in normal and pathological cerebrospinal fluid by immunochemical methods." *Am J Med* 4: 653-62.
- Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, Ramsay PP, Lincoln R, Achenbach SJ, De Andrade M, Hauser SL, Weinshenker BG (2006). "Men transmit MS more often to their children vs Women. The Carter effect." *Neurology* 67: 305-310
- Kaufman MP (1992). "Conjugal MS, Letters to the editor." *Neurology* 42: 1644-45.
- Kinnunen E, Koskenvuo M., Kaprio J, Aho K (1987). "Multiple Sclerosis in a nation-wide series of twins." *Neurology* 37: 1627-1629.
- Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, Ebers GC (1999). "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation." *Brain* 122: 1941-1949.
- Kuokkanen S, Gwschend M, Rioux JD, Daly MJ, Terwilliger JD, Tienari PJ, Wikström J, Palo J, Stein LD, Hudson TJ, Lander ES, Peltonen L (1997). "Genomewide scan of Multiple Sclerosis in Finnish Multiplex Families." *Am J Hum Genet* 61: 1379-1387.
- Kuokkanen S, Sundvall M, Terwilliger JD, Tienari PJ, Wikström J, Holmdahl R, Petterson U, Peltonen L (1996). "A putative vulnerability locus to multiple sclerosis maps to 5p14-p12 in a region syntenic to the murine locus Eae2." *Nat genet* 13: 477-480.
- Kuroiwa Y (1982). "Clinical and epidemiological aspects of multiple sclerosis in Japan." *Jpn J Med* 21: 135-40.
- Kurtzke JF (1955). "A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis." *Neurology* 5: 580-3.
- Kurtzke JF (1970). "Studies on the natural history of multiple sclerosis.V. Long-term survival in young men." *Arch Neurol* 22: 215-25.
- Kurtzke JF (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." *Neurology* 33: 1444-52.
- Kurtzke JF (1993). "Epidemiological evidence for multiple sclerosis as an infection." *Clin Microbio Rev* 6: 382-427.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE (1985). "Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: III: Migration and the risk of MS." *Neurology* 35: 672-678.
- Kurtzke JF, Bui-Quoc-Huong (1980). "Multiple Sclerosis in a Migrant Population: 2. Half-Orientals Immigrating in Childhood." *Ann Neurol* 8: 256-60.
- Kurtzke JF, Gudmundsson KR, Bergmann S (1982). "Multiple Sclerosis in Iceland: 1. Evidence of a postwar epidemic." *Neurology* 1982: 143-50.
- Kurtzke JF, Hyllested K (1979). "Multiple sclerosis in the Faroe Islands: I. Clinical and Epidemiological Features." *Annals of Neurology* 5: 6-21.

- Kwon OJ, Karni A, Israel SM, Brautbar C, Amar A, Meiner Z, Abramsky O, Karussis D (1999). "HLA class II susceptibility to multiple sclerosis among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jews." *Arch Neurol* 56: 555-60.
- Lander E, Kruglyak L (1995). "Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results." *Nat genet* 11: 241-247.
- Landis JR, Koch GG (1977). "The measurement of observer agreement for categorical data." *Biometrics* 33: 159-174.
- Lassmann H, Raine CS, Antel J, Prineas JW (1998). "Immunopathology of multiple sclerosis: report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna." *J Neuroimmunol* 86: 231-7.
- Lassmann H, Ransohoff RM (2004). "The CD4-Th1 model for multiple sclerosis: a crucial re-appraisal." *Trends in Immunology* 25: 132-137.
- Lauer K, Firnhaber W (1987). "Epidemiological investigations into multiple sclerosis in southern Hesse V. Course and prognosis." *Acta Neurol Scand* 76 (1): 12-17.
- Lechner-Scott J, Kappos L, Hofman M, Polman Ch, Ronner H, Montalban X, Tintore M, Frontoni M, Buttinelli C, Amato MP, Bartolozzi ML, Versavel M, Dahlke F, Kapp JF, Gibberd R (2003). "Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone?" *Multiple Sclerosis* 9: 154-159.
- Lublin FD, Reingold SC for the National MS Society, Advisory committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis (1996). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey." *Neurology* 46: 907-911.
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rogríguez M, Lassmann H (2000). "Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination." *Ann Neurol* 47: 707-717.
- Lykken DT, Tellegen A, DeRubeis R (1978). "Volunteer bias in twin research: the rule of two-thirds." *Soc Biol* 25: 1-9
- Lynch SG, Rose JW, Petajan JH, Stauffer D, Kamerath, Leppert M (1991). "Discordance of T-cell receptor beta-chain genes in familial multiple sclerosis." *Ann Neurol*: 402-410.
- Martin R, Gran B, Zhao Y, Markovic-Plese S, Bielekova B, Marques A, Sung M-H, Hemmer B, Simon R, McFarland HF, Pinilla C (2001). "Molecular mimicry and antigen-specific T cell responses in multiple sclerosis and chronic CNS Lyme disease." *J Autoim* 16: 187-192.
- Martin R, McFarland MF, McFarlin DE (1992). "Immunological aspects of demyelinating diseases." *Annu Rev Immunol* 10: 153-87.
- Masterman T, Ligers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J (2000). "HLA-DR 15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis." *Ann Neurol* 48: 211-219.
- McDonald WI (1989). "The diagnosis of multiple sclerosis." *Br Med J* 299: 635-637.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sanberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, Van den Noort S, Weinshenker B, Wolinsky JS (2001). "Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis." *Ann Neurol* 50: 121-127.
- McDonnell GV, Mawhinney H, Graham CA, Hawkins SA, Middleton D (1999). "A study of the HLA-DR region in clinical subgroups of multiple sclerosis and its influence on prognosis." *J Neurol* 165: 77-83.

- Meyer-Rienecker HJ (1983). "Grundlagen und Epidemiologie der Multiplen Sklerose." *Psychiatrie Neurol Med Psychol* 35: 697-707.
- Miller DH, Hornabrook RW, Purdie G (1992). "The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 341-346.
- Miller DH, Hammond SR, McLeod JG, Purdie G, Skegg DC (1990). "Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 821-3.
- Minderhoud JM, van der Hoeven JH, Prange AJA (1988). "Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis." *Acta Neurol Scand* 78: 10-15.
- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Casetlijns JA (2004). "Infratentorial lesions predict long term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis." *Arch Neurol* 61: 217-21.
- Molyneux PD, Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Berkhof F, Filippi M, Yousry T, Hahn D, Wagner K, Ghazu M, Beckmann K, Dahlke F, Losseff n, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH and the European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary progressive multiple sclerosis (2000). "The effect of interferon beta -1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis." *Brain* 123: 2256-2263.
- Montalban X, Tintoré M, Ríó J, Galán I, Codina A (1996). "Variabilidad interobservador en la evaluación de los sistemas funcionales y de la escala de estado de discapacidad ampliada de Kurtzke en una unidad de esclerosis múltiple." *Revista Neurologica* 24: 630-632.
- Moore FG, Wolfson C (2002). "Human herpes virus 6 and multiple sclerosis." *Acta neurol scand* 106: 63-83.
- Noseworthy JH (1999). "Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis." *Nature* 399: A 40-A 47.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker B (2000). "Multiple Sclerosis." *N Engl J Med* 343: 938-952.
- Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC and The Canadian Collaborative Study Group (1990). "Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple Sclerosis clinical trial." *Neurology* 40: 971-975.
- Oksenberg JR, Baranzini SE, Barcellos LF, Hauser SL (2001). "Multiple Sclerosis: genomic rewards." *J Neuroimmunol* 107: 171-184.
- Oturai A, Larsen F, Ryder LP, Madsen HO, Hillert J, Fredrikson S, Sandberg-Wollheim M, Laaksonen M, Koch-Henriksen N, Sawcwe S, Fugger L, Sorensen PS, Svejgaard A (1999). "Linkage and Association Analysis of Susceptibility Regions on Chromosome 5 and 6 in 106 Scandinavian Sibling Pair Families with Multiple Sclerosis." *Ann Neurol* 46: 612-616.
- Oturai AB, Ryder LP, Fredrikson S, Myhr KM, Celius EG, Harbo HF, Andersen O, Akesson E, Hillert J, Madsen HO, Nyland H, Spurkland A, Datta P, Svejgaard A, Sorensen PS (2004). "Concordance for disease course and age of onset in Scandinavian multiple sclerosis coaffected sib pairs." *Multiple Sclerosis* 10: 5-8.
- Perini P, Gallo P (2001). "The range of multiple sclerosis associated with neurofibromatosis type 1." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 679-681.

- Phadke JG (1990). "Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis." *Brain* 113: 1597-1628.
- Poser CM (1994). "The epidemiology of Multiple Sclerosis: A General Overview." *Ann Neurol* 36: S180-193.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW (1983). "New Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols." *Ann Neurol* 13: 227-231.
- Poser S, Bauer HJ, Poser W (1982). "Prognosis of multiple sclerosis: Results from an epidemiological area in Germany." *Acta Neurol Scand* 65: 347-354.
- Rieckmann P (2001). "Early multiple sclerosis therapy in effects of public health economics." *Med Klin* 96 Suppl 1: 17-21.
- Robertson NP, Clayton D, Fraser M, Deans J, Compston DAS (1996). "Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis." *Neurology* 47: 347-352.
- Robertson NP, O'Riordan JI, Chataway J, Kingsley DPE, Miller DH, Clayton D, Compston DAS (1997). "Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis." *Lancet* 349: 1587-90.
- Robertson NP, Wood N, Holmans P, Kellar-Wood H, Sawcer S, Compston A (1995). "Strategies for the identification of susceptibility genes in multiple sclerosis." *Int MS J* 2: 1-7.
- Runmarker B, Andersen O (1992). "Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with 25 years of follow-up." *Brain* 116: 117-134.
- Sadovnick AD (1994). "Genetic Epidemiology of multiple sclerosis: a survey." *Ann Neurol* 36 (52): S 194-S203.
- Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, Bulman D, Hashimoto L, Paty W, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murray TJ, Seland TP, Metz I, Bell R, Duquette P, Gray T, Nelson R, Weinshenker B, Brunet BD, Ebers GC (1993). "A population-based study Multiple sclerosis in twins: update." *Ann Neurol* 33: 281-285.
- Sadovnick AD, Baird PA (1988). "The familial nature of multiple sclerosis: Age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients." *Neurology* 38: 990-991.
- Sadovnick AD, Ebers GC, Dymont DA, Risch NJ and the Canadian Collaborative Study Group (1996). "Evidence for genetic basis of multiple sclerosis." *Lancet* 347.
- Sadovnick AD, Hashimoto LL, Hashimoto SA (1990). "Heterogeneity in multiple sclerosis: comparison of clinical manifestations in relatives." *Can J Neurol Sci* 17: 387-390.
- Sadovnick AD, Macleod PMJ (1981). "The familial nature of multiple sclerosis: Empiric recurrence risks for first, second and third degree relatives ." *Neurology* 31: 1039-41.
- Sadovnick AD, Yee I, Ebers DC, and the Canadian Collaborative Study Group (2001). "Recurrence risk to sibs of MS index cases: Impact of consanguineous matings." *Neurology* 56: 784-5.
- Sadovnick AD, Yee JMC, Ebers GC, Risch NJ (1998). "Effect of age at onset and parental disease status on sibling risks for multiple sclerosis." *Neurology* 50: 719-23.

- Sawcer S, Compston A (2003). "The genetic analysis of multiple sclerosis in Europeans: concepts and design." *J Neuroimmunol* 143: 13-16.
- Sawcer S, Jones HB, Feakes R, Gray J, Smaldon N, Chataway J, Robertson N, Clayton A, Goodfellow PN, Compston A (1996). "A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22." *Nat genet* 13: 464-468.
- Scott TF, Schramke C, Novero J, Chieffe C (2000). "Short-term prognosis in early RRMS." *Neurology* 55: 689-693.
- Seboun E, Okesenberg RJ, Rombos A, Usuku A, Goodkin DE, Lincoln RR, Wong M, Pham-Dinh D, Boesplug-Tanguy O, Carsique R, Fitoussi R, Gartioux C, Reyes C, Ribierre F, Faure S, Fizames C, Gyapay G, Weissenbach J, Dautigny A, Rimmler JB, Garcia ME, Pericak-Vance MA, Haines JL, Hauser SL (1999). "Linkage analysis of candidate myelin genes in familial multiple sclerosis." *Neurogenetics* 2: 155-62.
- Sibley WA (1993). "Physical trauma and multiple sclerosis." *Neurology* 43: 1871-74.
- Skulina C, Schmidt S, Dornmair K, Babbe H, Roers A, Rajewsky K, Wekerle H, Hohlfeld R, Goebels N (2004). "Multiple sclerosis: Brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood." *PNAS* 101: 2428-2433.
- Spearman C (1904). "The proof and the measurement of association between two things." *American J Psychol* 15: 72-101.
- Sriam S, Stratton CW, Yao S (1999). "Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis." *Ann Neurol* 46: 6-14.
- Tejada-Simon MV, Zang YCQ, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ (2003). "Cross-reactivity with Myelin Basic Protein and Human Herpesvirus-6 in Multiple Sclerosis." *Ann Neurol* 53: 189-197.
- The Multiple Sclerosis Genetics Group (1996). "A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex." *Nat genet* 13: 469-471.
- The Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative (2001). "A meta-analysis of genomic screens in multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis* 7: 3-11.
- Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, Montalban, De Sá J (1997). "Primary progressive multiple sclerosis." *Brain* 120: 1085-1096.
- Thorpe JW, Mumford CJ, Compston DAS, Kendall BE, MacManus DG, McDonald WI, Miller DH (1994). "British Isles survey of multiple sclerosis in twins: MRI." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 491-496.
- Tienari PJ, Wikström J, Sajantila A, Palo J, Pletonen L (1992). "Genetic susceptibility to multiple sclerosis linked to myelin basic protein." *The Lancet* 340: 987-91.
- Tintoré M, Rovira A, Martínez M, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grive E, Capellades J, Montalban X (2000). "Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis." *Am J Neuroradiol* 21: 702-706.
- Van Oosten BW, Lai M, Hodgkinson S, Barkhof S, Miller DH, Moseley IF, Thompson AJ, Rudge P, Mc Dougall A, McLeod JG, Ader HJ, Polman CH (1997). "Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4

- antibody cM-T412; results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase II trial." *Neurology* 49: 351-7.
- Vanderlugt CI, Miller SD (2002). "Epitop spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy." *Nat Rev Immunol* 2: 85-95.
- Verdier-Taillefer MH, Zuber M, Lyon-Caen O, Clanet M, Gout O, Louis C, Apérovitch A (1991). "Observer Disagreement in Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: Facts and Consequences." *Eur Neurol* 31: 117-119.
- Visscher BR, Detels R, Coulson AH, Malmgren RM, Dudley JP (1977). "Latitude, migration, and the prevalence of multiple sclerosis." *Am J Epidemiol* 106: 470-5.
- Walsh MJ, Toutellotte WW (1986). "Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA, and IgM in multiple sclerosis." *J Exp Med* 163: 41-53.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1989 a). "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study I. Clinical course and disability." *Brain* 112: 133-146.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1989 b). "The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course." *Brain* 112: 1419-1428.
- Weinshenker BG, Bulman D, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1990). "A comparison of sporadic and familial multiple sclerosis." *Neurology* 40:1345-8
- Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J (1996). "Long-term and Short-term outcome of multiple sclerosis." *Arch Neurol* 53:353-8
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1991). "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome." *Brain* 114: 1045-1056.
- Wekerle H, Hohlfeld R (2003). "Molecular Mimicry in Multiple Sclerosis." *N Engl J Med* 349: 185-186.
- Wikstrom J, Ritter G, Poser S, Firnhaber W, Bauer HJ (1977). "The occurrence of multiple sclerosis in Lower Saxony: results of a 12-year field study." *Nervenarzt* 48: 494-9.
- Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC and the Canadian Collaborative Study Group (2003). "Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis." *PNAS* 100: 12877-12882.
- Williams A, Eldridge R, McFarland H, Houff S, Krebs H, McFarlin D (1980). "Multiple Sclerosis in twins." *Neurology* 30: 1139-47.
- Willoughby EW, Paty DW (1988). "Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique." *Neurology* 38: 1793-1798.
- Wood NW, Holman P, Clayton D, Robertson N, Compston DAS (1994). "No linkage or association between multiple sclerosis and the myelin basic protein gene in affected sibling pairs." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 1191-4.
- Wood NW, Sawcer SJ, Kellar-Wood HF, Holmans P, Clayton D, Robertson N, Compston DAS (1995). "The T-cell receptor beta-locus and susceptibility to multiple sclerosis." *Neurol* 45: 1859-1863.

- Wucherpfennig KW (2001). "Structural basis of molecular mimicry." *J Autoim* 16: 293-302.
- Wucherpfennig KW, Catz I, Hausmann S, Strominger JL, Steinman L, Warren KG (1997). "Recognition of the immunodominant myelin basic protein peptide by autoantibodies and HLA-DR2-restricted T-Cell Clones from multiple sclerosis patients." *J Clin Invest* 1997: 1114-1122.
- Yu YL, Woo E, Hawkins BR, Ho HC, Huang CY (1989). "Multiple sclerosis amongst Chinese in Hong Kong." *Brain* 112: 1445-67.
- Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM (1999). "No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination." *Nature Medicine* 5: 964-965.

8. ANHANG**8.1. Abkürzungen**

CD	Cluster of differentiation
DZ	Dizygot
EBV	Epstein Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GAMES	Genetic Analysis of MS in Europeans
HHV6	Humanes Herpes Virus 6
HKT	Häufigkeit
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IFN	Interferon
MAG	myelin-assoziiertes Glykoprotein
MBP	Myelin basisches Protein
MLS	Maximum Lod Score
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MZ	Monozygot
OMGP	Oligodendrozyten-Myelin-Glykoprotein
PI	Progressionsindex
PLP	Proteolipidprotein
PP-MS	primary-progressive MS
prosp.	prospektiv
retrosp.	retrospektiv
RR-MS	relapsing-remitting MS
SP-MS	secondary-progressive MS

TNF	Tumornekrosefaktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

8.2. Fragebogen

- I. Angaben zur Person
- II. Angaben zum jetzigen Krankheitsbild (Telefon EDSS)
- III. Angaben zum Krankheitsverlauf

Angaben zur Person

1.) Name, Vorname

2.) Geburtsdatum

3.) Adresse

4.) Telefonnummer

5.) Hausarzt

6.) Adresse des Hausarztes

7.) Beruf

8.) Verwandte mit MS

Name, Vorname	Adresse	Telefonnummer	Verwandtschafts-grad

II. Telefon EDSS

Datum :

1) Das Gespräch wurde geführt mit

- PatientIn
- Krankenpflegepersonal
Beziehung zum Patienten:
- Arzt/ Ärztin
Spezialisierung:

2) Finden Sie, daß sich Ihre durch die MS verursachten Beschwerden seit dem letzten Gespräch/ der letzten Untersuchung (im Krankenhaus oder per Telefon) verändert haben?

- starke Verbesserung
- leichte Verbesserung
- keine Veränderung
- leichte Verschlechterung
- starke Verschlechterung

3) Können Sie ohne Hilfe gehen?

- Ja ⇒ weiter mit Frage 3a
- Nein ⇒ weiter mit Frage 4

3a) Wie weit können Sie ohne Hilfe und ohne Pause gehen?

Bitte beziehen Sie sich auf bekannte Entfernungen (Post, Geschäft, Kirche) um eine Verbesserung oder eine Verschlechterung festzustellen und um die Distanz besser zu erfassen.

- unbegrenzt (weiter als 8-10 km, 2-3 Stunden) (EDSS 0.0-3.5)
- deutlich mehr als 500 m (EDSS 2,0-3,5)
- ungefähr 500 m (EDSS ≥ 4.0)

Wenn eine dieser Möglichkeiten angekreuzt wird, dann benutzen Sie Frage 10, um mit Hilfe der Functional Scores weiter zu unterscheiden. In diesen Fällen wird der EDSS durch die Functional Scores bestimmt.

- 300m **EDSS=4.5**
- 200m **EDSS=5.0**
- 100m **EDSS=5.5**

Bitte notieren Sie den EDSS Score am Ende der letzten Seite.

- unter 100 m \Rightarrow weiter mit Frage 4
- zwischen 100 und 300 m, aber keine verlässlichen Angaben
(EDSS=4.5-5.5)
 \Rightarrow weiter mit Frage 3b

Wenn eine dieser Möglichkeiten zutrifft, ist es nicht nötig, Frage 10 beantworten.

3b) Können Sie Ihre normale tägliche Arbeit verrichten?
(Diese Frage wird nur benutzt, wenn über eine Gehstrecke zwischen 100 und 300 m keine klaren Angaben gemacht werden können, da die Unfähigkeit zu arbeiten von vielen anderen Faktoren sozialer Art ohne Zusammenhang mit der MS beeinflusst wird.)

- Ja, keine Einschränkung (aber Gehstrecke \leq 300m) **EDSS=4.5**
- unfähig, einen ganzen Tag ohne besondere Vorrichtungen zu arbeiten
EDSS=5.0
- Nein, normale tägliche Aktivitäten sind nicht möglich. **EDSS=5.5**

Bitte notieren Sie den EDSS am Ende der letzten Seite.

4) Können Sie mit ein – oder beidseitiger Hilfe laufen?

- nur einseitige Hilfe \Rightarrow weiter mit Frage 4a
- beidseitige Hilfe oder Hilfe einer anderen Person
 \Rightarrow weiter mit Frage 4b
- unfähig mehr als eine paar Schritte mit beidseitiger Hilfe zu laufen
 \Rightarrow weiter mit Frage 5

- 4a) Was für eine Strecke können Sie mit ständiger oder zeitweise benutzter einseitiger Hilfe ohne Pause gehen?
Bitte beziehen Sie sich auf bekannte Entfernungen (Post, Geschäft, Kirche) um eine Verbesserung oder eine Verschlechterung festzustellen und um die Distanz besser zu erfassen

Über 50 m **EDSS=6.0**

Bitte notieren Sie den EDSS am Ende der letzten Seite.

Unter 50 m **EDSS ≥ 6.0**
⇒weiter mit Frage 4b

- 4b) Wie weit können Sie mit beidseitiger Hilfe ohne Pause gehen?

über 100m **EDSS=6.0**

über 10 aber unter 100m **EDSS=6.5**

Bitte notieren Sie den EDSS am Ende der letzten Seite.

unter 5 m (EDSS ≥ 7)
⇒weiter mit Frage 5

- 5) Brauchen Sie einen Rollstuhl?

Nein (EDSS ≤ 6.5)

Benutzen Sie die Fragen 3 und / oder 4 um den EDSS genauer zu erfassen.

Ja (EDSS ≥ 7.0)
⇒weiter mit den Fragen 5a bis 5c

- 5a) Können Sie sich in einem normalen Rollstuhl selber fortbewegen?

Ja (EDSS ≥ 7.0)

Nein (EDSS ≥ 7.5)

- 5b) Können Sie sich selber ins Bett legen und wieder aufstehen, bzw. auf die Toilette?

Ja (EDSS ≥ 7.0)

Nein (EDSS ≥ 7.5)

5c) Sitzen Sie weniger als 8 Stunden am Tag im Rollstuhl?

Ja (EDSS \geq 7.0)

Nein (EDSS \geq 7.5)

Zusammenfassung der Fragen 5a, 5b und 5c

alle ja **EDSS=7.0**

eine oder zwei nein **EDSS=7.5**

alle nein (EDSS \geq 7.5)
⇒weiter mit Frage 6

6) Sind Sie einige Stunden am Tag ans Bett gefesselt?

Nein **EDSS=7.5**

Ja, weniger als 3-4 Stunden pro Tag **EDSS=8.0**

Ja, mehr als 4 Stunden pro Tag (EDSS \geq 8)
⇒weiter mit Frage 7

7) Können Sie Ihre Arme für gewisse Tätigkeiten (auch mit Hilfe einer Pflegekraft) benutzen wie z. B.:

7a) essen

Ja Nein

7b) sich das Gesicht waschen

Ja Nein

7c) Zähne putzen

Ja Nein

Zusammenfassung der Antworten 7a, 7b und 7c

nützlicher Gebrauch der Arme (alle oder zwei ja) **EDSS=8.0**

eingeschränkter Gebrauch der Arme (einmal ja) **EDSS=8.5**

Bitte notieren Sie den EDSS am Ende der letzten Seite.

Kein Gebrauch der Arme möglich (alle nein) (EDSS \geq 8.5)
 \Rightarrow weiter mit Frage 8

Wenn das Gespräch mit dem Pflegepersonal oder einem Arzt geführt wird:

8) Kann der Patient sein Bett verlassen?

Ja (EDSS \leq 8.5)
 \Rightarrow weiter mit Frage 7

Nein (EDSS \geq 9.0)
 \Rightarrow weiter mit Frage 8a und 8b

8a) Können Sie den Patienten / die Patientin verstehen, wenn er/sie mit Ihnen spricht (bezieht sich auf Aphasie oder Dysarthrie)?

Ja Nein

8b) Kann er/ sie essen und schlucken?

Ja Nein, Ernährung über eine Magensonde

Zusammenfassung der Fragen 8a und 8b:

8a und /oder 8b ja **EDSS=9.0**

8a und 8b nein **EDSS=9.5**

Bitte notieren Sie den EDSS am Ende der letzten Seite.

9) Ist der Patient gestorben?

Nein

Ja

EDSS=10.0

Bitte notieren Sie den EDSS am Ende der letzten Seite.

Wenn der Patient gestorben ist, dann notieren Sie bitte den Todestag:

Wenn möglich, notieren Sie bitte die Todesursache:

Wenn möglich, notieren Sie, ob zwischen dem Tod und der MS ein Zusammenhang besteht:

10) Im folgenden werden eine Reihe von Symptomen aufgeführt, unter denen Patienten mit Ihrer Krankheit unter Umständen leiden. Bitte stellen Sie fest, ob Sie unter den genannten Symptomen gar nicht, ungefähr so wie in der Beschreibung, mehr als beschrieben oder weniger als beschrieben leiden?

10a) Fühlen Sie sich durch Ihre Krankheit im Alltagsleben behindert?

Nein, gar nicht.

(EDSS 0-1.5)

Bitte bestätigen Sie das mit detaillierteren Fragen.

Wenn sich das Ergebnis bestätigt, dann notieren Sie es bitte am Ende der letzten Seite.

irgendeine Art von Behinderung

(EDSS \geq 2.0)

Bitte bewerten Sie dieses Ergebnis anhand der EDSS Functional Scores.

10b) Tabellarische grobe Erfassung der Functional Scores

Schweregrad Beschreibung	nicht erfaßbar	weniger als beschrieben	wie beschrieben	mehr als beschrieben
Scores	0-1	2	3	\geq 4
Functional Systems				
1 deutl. Sichtprobleme mit einem Auge (das andere Auge ist viel besser, das Sehen mit beiden Augen kann leicht gestört sein)				
2 Diplopie oder Dysarthrie, die aber die Verständlichkeit nicht einschränkt oder ein partieller Empfindungs-				

Verlust des Gesichts oder Asymmetrie des Gesichts (aber kein Lagophthalmus) oder häufige Schluckprobleme				
3 Schwäche beider Beine oder Schwäche einer Körperhälfte, aber alle Bewegungen gegen die Schwerkraft möglich oder nahezu keine Funktion eines Armes oder Beines				
4a Zittern oder ungeschickte Bewegungen, die die Funktion stören (aber nicht unmöglich machen)				
4b Gleichgewichtsprobleme bei normalem Gehen				
5 deutl. vermindertes Berührungsempfinden oder deutl. vermindertes Schmerzempfinden				
6 Miktionsprobleme; häufige Harninkontinenz (>1x/ Tag), aber Spontanmiktion i.A. möglich				
7 leichte Konzentrations- oder Gedächtnisprobleme, aber noch völlig in Raum, Zeit und an Personen orientiert				
Anzahl der Antworten				

Unter Verwendung der Antworten von Frage 10, bestimmen Sie bitte den EDSS Score in Abhängigkeit der Anzahl der Antworten zu den Scores 1-2, 3 und ≥ 4 :

alle	„0-1“	keinerlei Gehbehinderung	EDSS=0.0
		Gehbehinderung, aber Gehstrecke über 4km	EDSS=1.0
1	„2“	kein „3“ oder „ ≥ 4 “	EDSS=2.0

2	„2“	kein „3“ oder „≥4“	EDSS=2.5
3 oder 4	„2“	kein „3“ oder „≥4“	EDSS=3.0
5	„2“	kein „3“ oder „≥4“	EDSS=3.5
1	„3“	kein „2“ oder „≥4“	EDSS=3.0
1	„3“ und		
1 oder 2	„2“	kein „≥4“	EDSS=3.5
2	„3“	kein „2“, kein „≥4“	EDSS=3.5
1	„≥4“	⇒ weiter mit den Fragen 3b und 4 als Kontrolle mindestens 4	
>5	„2“	⇒ weiter mit den Fragen 3b und 4 als Kontrolle mindestens 4	
>2	„3“	⇒ weiter mit den Fragen 3b und 4 als Kontrolle mindestens 4	

Wenn die Frage 4 nicht verwendet werden kann (das heißt, der Patient keine Hilfsmittel zum Gehen benutzt) und der Patient eine genaue Laufstrecke angeben kann, ist der EDSS=4, da die Frage 3b zu viele andere Faktoren miterfaßt.

Bitte notieren Sie den EDSS Score am Ende dieser Seite.

2	„≥4“	⇒ weiter mit Frage 5 als Kontrolle	mindestens 6
>2	„≥4“	⇒ weiter mit Frage 6 als Kontrolle	mindestens 7

EDSS Score

Nach der Durchführung eines standardisierten Telefoninterviews befinde ich, daß der Patient/ die Patientin einen EDSS Score von hat.

Paraklinische Untersuchungen (anhand der Krankenakten)

1. Liquor

Wurde eine Liquoruntersuchung durchgeführt?

Ja Nein

Wann wurde die Liquorentnahme durchgeführt?

Wenn ja, gab es oligoklonale Banden oder eine intrathekale Ig-Produktion?

Ja Nein

2. MRT

Wurde ein MRT gemacht?

Ja Nein

Wann wurde das MRT gemacht?

Wurden im MRT MS-typische Signalveränderungen gefunden?

Ja Nein

III. Angaben zum Krankheitsverlauf

1. Wann wurde die Krankheit bei Ihnen diagnostiziert?

2. Haben Sie schon vorher Beeinträchtigungen der Gesundheit gehabt? Wann war das?

Was war das?

3. Wie hat die MS bei Ihnen angefangen?

4. Welches sind Ihre jetzigen Beschwerden?

5. Unter einem Schub versteht man das Auftreten oder die Verschlechterung von Symptomen mit einer Dauer von über 24 h. Die MS kann sowohl in Schüben als auch schleichend verlaufen. Haben Sie Schübe gehabt?

Ja Nein

6. Wenn ja, verschlechtern sich Ihre Symptome zwischen den Schüben?

Ja Nein

7. Ist nach den Schüben eine Störung zurückgeblieben, ohne daß sie sich verschlechtert?

Ja Nein

8. Falls Ihre Krankheit in Schüben verläuft, wie viele Schübe hatten Sie bisher?

9. Was für Symptome hatten Sie bisher?

a) Sie schon einmal eine Lähmung oder auch ein Schwächegefühl von bestimmten Körperteilen?

Ja Nein

Wann war das?

Bestehen diese Beschwerden noch?

Ja Nein

b) Hat sich das Gefühlsempfinden in irgendeiner Körperregion schon einmal verändert (Ameisenlaufen, Kribbeln, Minderempfindungen, eingeschlafenes Bein /Arm, grundloser Schmerz...)?

Ja Nein

Wann war das?

Bestehen diese Beschwerden noch?

Ja Nein

c) Haben Sie schon einmal Doppelbilder gesehen und /oder einen Schwankschwindel verspürt?

Ja Nein

Wann war das?

Bestehen diese Beschwerden noch?

Ja Nein

d) Haben Sie schon einmal Sehstörungen gehabt, d.h. plötzliche Unschärfe, blinde Flecke, Störungen des Farbsehens oder Schleiersehen?

Ja Nein

Wann war das?

Bestehen diese Beschwerden noch?

Ja Nein

e) Haben Sie schon einmal Probleme beim Wasserlassen/ Stuhlgang gehabt, wie z. B. das Gefühl sehr dringend auf die Toilette gehen zu müssen oder den Verlust von Urin/ Stuhl?

Ja Nein

Wann war das?

Bestehen diese Beschwerden noch?

Ja Nein

f) Haben Sie schon einmal Gangprobleme gehabt, d.h. einen breitbeinigen schwankenden Gang oder Gleichgewichtsprobleme?

Ja Nein

Wann war das?

Bestehen diese Beschwerden noch?

Ja Nein

g) Haben Sie andere Probleme gehabt, die Sie Ihrer Erkrankung zuschreiben?

Was war das?

Wann war das?

Bestehen diese Beschwerden noch?

Ja Nein

8. Was für Medikamente haben Sie bisher genommen?

Name	Dosis	Zeitraum	Wirkung		
			schlecht	mittel	gut

Hatten Sie Nebenwirkungen?

Wenn ja, was für welche?

1. Medikament	
Name	
Nebenwirkung	
Dauer der Anwendung	

2. Medikament	
Name	
Nebenwirkung	
Dauer der Anwendung	

Gibt es in Ihrer Familie Personen, die an einer der folgenden Krankheiten leiden? Leiden Sie selber an einer der Krankheiten?

Krankheiten	Sie selber		Familie	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Rheumatische Erkrankungen				
Systemischer Lupus erythematoses				
chronische Polyarthritits				
Sklerodermie				

Dermatomyositis/ Polymyositis				
Sjögren-Syndrom				
Vaskulitiden				
Panarteriitis nodosa				
Hypersensitivitäts- angitis				
Wegener-Granulomatose				
Hämatologie				
autoimmune hämolytische Anämie				
autoimmune Thrombozytopenie				
perniziöse Anämie				
Dermatologie				
Pemphigus vulgaris				
GIT				
M. Crohn				
Colitis ulcerosa				
primäre biliäre Zirrhose				
Autoimmunhepatitis				
Schilddrüse				
Basedow-Krankheit				
Hashimoto-Thyreoditis				
Orthopädie				
M. Reiter				
M. Bechterew				
Augenheilkunde				

sympathische Ophthalmie				
endokrine Orbitopathie				
Neurologie				
Myasthenia Gravis				
chronische Neuroborreliose				
Vaskulitiden (das NS betreffend)				
CIPD				
Guillain-Barré-Syndrom				
andere				
Goodpasturesyndrom				
Diabetes mellitus				

Leiden Sie unter anderen Krankheiten?

Unter welchen?

1.

2.

3.

Wie werden diese Krankheiten behandelt?

Was für Krankheiten /Operationen hatten Sie schon?

8.3. Verzeichnis der akademischen Lehrerinnen und Lehrer

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer waren

im vorklinischen Abschnitt die Damen und Herren

Aumüller, Basler, Baum, Daut, Eilers, Feuser, Fruhstorfer, Geus, Grau, Gressner, Grezschick, Grundmann, Hasilik, Hoffmann, Kern, Koolmann, Lang, Lill, Müller, Mutters, Niessing, Röhm, Schmitz, Seitz, Steiniger, Sundermeyer, Voigt, Weihe und Westermann aus Marburg an der Lahn

im klinischen Abschnitt die Damen und Herren

Arnold, Barth, Baum, Christ, Christiansen, Czubayko, Doss, Gemsa, Görg, Görg, Gotzen, Griss, Gudermann, Hellinger, Hesse, Höffken, Jungclas, Klenk, Klose, Kretschmer, Krieg, Lennartz, Leppek, Lippert, Lohoff, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Pfab, Remschmidt, Renz, Richter, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Slenczka, Sommer, Sure, Wagner, Werner, und Wulf aus Marburg an der Lahn

Arps, Behr, Bonzel, Conze, Fassbinder, Feldmann, Hofmann, Janka, Jaspersen, Langohr, Soldner, Stegmann, Strupp, Wörsdörfer aus Fulda

Doré, Fontanel, Gil, Larregue, Oriot und Pries aus Poitiers (Frankreich)

Matern, Wilke, Sellmann aus Biedenkopf

Monleon aus Valencia (Spanien)

Merseburger-Schönborn aus Großburgwedel

Wanitschke aus Mainz

Blanche und Sicard aus Paris (Frankreich)

8.4. Danksagung

Für die Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit möchte ich herzlich danken:

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Sommer für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung, die anregende Kritik und die Geduld, sowie die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herr Dr. med. Björn Tackenberg für die ausgezeichnete Betreuung, die fachliche Diskussion und die Anregungen zur praktischen Durchführung der Arbeit.

Herr PD Dr. med. Bernhard Hemmer für die fachliche Diskussion und anregende Kritik.

Frau Dr. med. Sabine Schock und Frau Dr. med. Stefanie Jäkel für die freundliche Unterstützung in der Umsetzung und Hilfe bei der Kontaktaufnahme mit den Patienten.

Herrn Dr. med. Alexander Simonow für die Geduld und die uneigennützig Mühe, Patienten aus seiner Praxis für das Projekt zu gewinnen.

Den MTAs Babette von Hagen und Annette Hehenkamp für die gute Zusammenarbeit und Organisation in der Poliklinik und im neurologischen Labor.

Frau Dr. Veronika Grau, Herrn Prof. Lill und Herrn Prof. Dr. Sommer für die Unterstützung meiner Auslandsaufenthalte.

Meiner Familie, meinen Freundinnen und Freunden, die die Nerven beruhigt und die Seele gestreichelt haben, wenn es nötig war.