

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. U. BOGDAHN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**STILLEN UND JAHRESZEITENABHÄNGIGE
GEBURTENRATE BEI PATIENTEN
MIT MULTIPLER SKLEROSE**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dominika Strobl

2009

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. U. BOGDAHN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**STILLEN UND JAHRESZEITENABHÄNGIGE
GEBURTENRATE BEI PATIENTEN
MIT MULTIPLER SKLEROSE**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dominika Strobl

2009

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter: PD. Dr. Andreas Steinbrecher
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Fleck

Tag der mündlichen Prüfung: 23. / 24.02.2010

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	- 1 -
1 EINFÜHRUNG.....	- 3 -
1.1 Multiple Sklerose	- 3 -
1.1.1 Historischer Abriss.....	- 3 -
1.1.2 Epidemiologie, Verlaufsformen und Prognose	- 4 -
1.1.3 Pathologie und Pathophysiologie	- 5 -
1.1.4 Klinik.....	- 6 -
1.1.5 Diagnostik	- 7 -
1.1.6 Therapie.....	- 8 -
1.1.6.1 Immuntherapeutische Basis- und Eskalationstherapien.....	- 9 -
1.1.6.2 Therapie akuter Schübe.....	- 10 -
1.1.6.3 Symptomatische Therapie.....	- 10 -
1.2 Ätiologie der Multiplen Sklerose.....	- 11 -
1.2.1 Genetik	- 11 -
1.2.2 Umweltfaktoren.....	- 12 -
1.2.3 Der Geburtszeitpunkt bei der Multiplen Sklerose	- 14 -
1.2.4 Schützt Muttermilch vor Multipler Sklerose?	- 16 -
1.2.5 Kuhmilch - ein Risikofaktor für MS?	- 18 -
1.3 Ziele der vorliegenden Arbeit	- 18 -
1.3.1 Primäre Zielsetzung.....	- 18 -
1.3.2 Sekundäre Zielsetzung	- 19 -
2 METHODEN.....	- 20 -
2.1 Patientenrekrutierung.....	- 20 -
2.2 Datenerhebung.....	- 21 -
2.3 Das Messinstrument - Der Fragebogen	- 21 -

2.4 Datenauswertung und Statistik	- 22 -
2.4.1 Univariate Analyse	- 23 -
2.4.1.1 Deskriptive Statistik	- 23 -
2.4.1.2 Jahreszeitliches Geburtenprofil	- 23 -
2.4.1.3 Abstillmonat	- 24 -
2.4.2 Bivariate Analyse	- 24 -
2.4.2.1 Korrelation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und Stillrate	- 25 -
2.4.2.2 Korrelation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und Infektionen	- 25 -
3 ERGEBNISSE	- 26 -
3.1 Die Stichprobe	- 26 -
3.1.1 Zusammensetzung der Stichprobe	- 26 -
3.1.2 Rücklauf	- 27 -
3.2 Jahreszeitliche Geburtenverteilung	- 28 -
3.3 Der Fragebogen	- 30 -
3.3.1 Frühkindliche Ernährung	- 30 -
3.3.1.1 Muttermilch versus Muttermilchersatzprodukte	- 30 -
3.3.1.2 Korrelation zwischen Geburtenprofil und Stillrate	- 32 -
3.3.1.3 Abstillmonat	- 34 -
3.3.2 Infektionen	- 35 -
3.3.3 Demographische Daten	- 37 -
3.3.3.1 Sozioökonomischer Status	- 37 -
3.3.3.2 Beschaffenheit der Umgebung	- 38 -
4 DISKUSSION	- 39 -
4.1 Allgemeines	- 39 -
4.2 Die jahreszeitliche Geburtenverteilung	- 40 -
4.2.1 Mögliche postnatale Umweltfaktoren	- 41 -
4.2.1.1 Korrelation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und Stillrate	- 41 -
4.2.1.2 Korrelation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und Infektionen	- 44 -
4.2.2 Mögliche pränatale Umweltfaktoren	- 45 -
4.3 Demographische Daten	- 46 -
4.3.1 Sozioökonomischer Status	- 46 -
4.3.2 Umgebung während der Kindheit	- 47 -
4.4 Ausblick	- 47 -
5 LITERATURVERZEICHNIS	- 48 -
6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 60 -
7 TABELLENVERZEICHNIS	- 61 -
8 ANHANG	- 62 -
8.1 Fragebogen	- 62 -
8.2 Tabellen	- 66 -
8.3 Curriculum Vitae	- 68 -
8.3 Eidesstattliche Erklärung	- 69 -
8.4 Danksagung	- 70 -

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1H-MRS	Protonenmagnetresonanzspektroskopie
Abb.	Abbildung
AEP	Akustisch evoziertes Potential
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BTN	Butyrophilin
bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of differentiation
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonucleinsäure
EAE	Experimentelle Autoimmune Encephalomyelitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Encephalomyelitis disseminata
EDSS	Expanded disability status scale, erweiterte Behinderungsskala
EP	Evoziertes Potential
et al.	et alii
etc.	et cetera
FS	Funktionelles System

Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylenetriaminepentaacetic acid, -pentaessigsäure
H ₀	Nullhypothese
HA	Hypoallergen
HHV	Human herpesvirus, Humaner Herpesvirus
HERV-H	Human endogenous retrovirus H, Humaner endogener Retrovirus H
HG	Halbgeschwister
HIV	Human immunodeficiency virus, Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Human leukocyte antigen, Humanes Leukozytenantigen
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INO	Internukleäre Ophthalmoplegie
IQ	Intelligenzquotient
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
JZ	Jahreszeit
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
KM	Kontrastmittel
Max	Höchstwert
MBP	Myelin basic protein, basisches Myelinprotein
MHC	Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
Min	Tiefstwert
MMP	Matrixmetalloprotease
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MON	Monosymptomatische Optikusneuritis
MRT	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
MTX	Methotrexat
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NAWM	Normal appearing white matter, normal erscheinende weiße Substanz
NO	Stickstoff
NW	Nebenwirkungen
OKB	Oligoklonale Banden
P	Wahrscheinlichkeit
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PPMS	Primary progressive multiple sclerosis, primär progressive Multiple Sklerose
R	Korrelationskoeffizient nach Pearson

R ²	Determinationskoeffizient
RKI	Robert Koch-Institut
ROC	Rate of Change
RRMS	Relapsing remitting multiple sclerosis, schubförmig remittierende Multiple Sklerose
s.	Siehe
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SPMS	Secondary progressive multiple sclerosis, sekundär progressive Multiple Sklerose
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
Tab.	Tabelle
TGF	Transforming growth factor, Transformierender Wachstumsfaktor
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
VCAM	Vascular cell adhesion molecule, vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
VEMP	Vestibulär evoziertes myogenes Potential
VEP	Visuell evoziertes Potential
vgl.	Vergleiche
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZNS	Zentrales Nervensystem
φ	Phi
χ ²	Chi-Quadrat

ZUSAMMENFASSUNG

Die Multiple Sklerose, auch Encephalomyelitis disseminata genannt, ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems und stellt die häufigste neurologische Ursache nicht-traumatischer Invalidität junger Menschen dar. Noch ist ihre Ätiologie nicht geklärt, jedoch sind zweifellos prädisponierende genetische Faktoren und bislang unbekannte Umwelteinflüsse, die auf ein genetisch suszeptibles Individuum einwirken, im Rahmen einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung von zentraler Bedeutung. In einer Voruntersuchung an Patienten mit isolierter Optikusneuritis, einer Erkrankung aus dem Formenkreis der MS, konnte gezeigt werden, dass Erkrankungsrisiko und Geburtsmonat statistisch assoziiert sind.

Die vorliegende Arbeit sollte prüfen, ob auch das Geburtenprofil von MS-Patienten an der Neurologischen Universitätsklinik Regensburg einer zirkannualen Periodik unterliegt. In einem zweiten Schritt sollte untersucht werden, ob statistische Zusammenhänge zwischen diesem zirkannual unterschiedlichen Erkrankungsrisiko und der frühkindlichen Ernährung der Betroffenen sowie anderen Umweltfaktoren bestehen. Die vorliegende Untersuchung verglich das jahreszeitliche Geburtenprofil einer Kohorte von 826 MS-Kranken mit Daten des Statistischen Bundesamts zum Geburtszeitpunkt der gesunden Normalbevölkerung. Um eine mögliche Assoziation des Geburtszeitpunktes von MS-Kranken mit Umweltfaktoren zu untersuchen, wurde das Probandenkollektiv zur Risikostratifizierung anhand des jahreszeitlichen Geburtenprofils in eine Hoch- und eine Niedriginzidenzgruppe aufgeteilt. Die Assoziation mit Umweltfaktoren wurde mithilfe eines Fragebogens untersucht. Kernpunkt dieses Teils der Arbeit war der Vergleich der Stillrate und -dauer dieser Subgruppen. Da neben ernährungsbedingten Faktoren auch Infektionen als Kontributoren in der Genese der Multiplen Sklerose und als Ursache des jahreszeitlichen Geburtenprofils denkbar sind, wurden zur

Hypothesengenerierung außerdem einige der aktuell diskutierten Erreger berücksichtigt (Varizellen, Kinderkrankheiten in relativ hohem Alter, d. h. nach dem sechsten Lebensjahr und EBV). Außerdem wurden deskriptive Daten zum sozialen Status und der Beschaffenheit der Umgebung während der Kindheit der Probanden erhoben.

Die Stichprobe bestand aus 826 Personen, davon 65,6 % Frauen. Das mittlere Alter lag bei 46,3 Jahren. Die Gesamtrücklaufquote betrug 59,6 %. Ca. 15 % der Studienteilnehmer zeigten eine positive Familienanamnese bzgl. der MS. Die Kohorte ist bzgl. dieser Verteilung als Stichprobe der MS-Population als repräsentativ anzusehen.

Ähnlich wie in bereits publizierten Studien zu Patienten aus anderen geographischen Breiten waren bei unserer Patientenkohorte eine Häufung der normalisierten Geburtenrate im Frühjahr und ein Rückgang derselben in den Herbstmonaten zu verzeichnen. Im Rahmen der Gegenüberstellung der Stillraten der Subpopulationen ließ sich eine eindeutige Assoziation des Geburtszeitpunkts mit der frühkindlichen Ernährung nachweisen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen ein häufigeres Auftreten der Multiplen Sklerose unter nicht gestillten Individuen nahe. Darüber hinaus könnte die Tatsache, dass eine signifikante Majorität der Studienteilnehmer im ersten Herbst oder Winter ihres Lebens ohne schützende mütterliche Immunglobuline auskommen musste, auf in diesem Zeitraum wirkende Umweltfaktoren hindeuten.

Bezüglich der infektiologischen Vorgeschichte der Studienteilnehmer zeigte sich, dass eine Erhebung allein auf der Grundlage des verwendeten Fragebogens keine belastbaren Daten liefern kann. Dies gilt vor allem für Infektionen mit wenig charakteristischer klinischer Symptomatik und hoher inapparater Infektionsrate wie Epstein-Barr-Virus. Diesbezüglich bedarf es weiterer Studien mit angepasstem Design.

Neben der aktuell intensiv diskutierten Rolle von Infektionen als wichtigem Umweltfaktor für die Entstehung der MS liefert die vorliegende Arbeit somit auch Hinweise für ernährungsbedingte Faktoren, die im Kontext mit weiteren möglichen nicht-infektiologischen Risikofaktoren (z. B. Vitamin-D-Metabolismus) diskutiert werden.

1 EINFÜHRUNG

Die Multiple Sklerose oder Encephalomyelitis disseminata ist eine chronisch entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie stellt im jungen Erwachsenenalter speziell in Europa und Nordamerika die häufigste nicht-traumatische Ursache bleibender neurologischer Behinderung dar[1].

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Historischer Abriss

Die Bezeichnung „Multiple Sklerose“ beschreibt anschaulich die morphologischen Veränderungen der Erkrankung: Die zahlreichen (lateinisch *multiplex*: vielfach), im ZNS vorkommenden, gliösen Narben sind für den Pathologen als Verhärtungen (griechisch *skleros*: hart) tastbar und stellen Residuen vorangegangener Entzündungsreaktionen dar. Synonym wird die Bezeichnung Encephalomyelitis disseminata (ED) gebraucht, der auf die multifokale Verteilung der Läsionen in Gehirn und Rückenmark hinweist[2, 3].

In Aufzeichnungen des Holländers Jan van Beieren wurden im Jahre 1421 erstmals in der Geschichte MS-typische Symptome erwähnt. Die Heilige Lydwina von Schiedam (1380-1433) soll über einen Zeitraum von 37 Jahren rezidivierende neurologische Ausfallserscheinungen geboten haben, die sowohl in Hinblick auf Alter bei Krankheitsausbruch, als auch bezüglich der Dauer und des Verlauf durchaus mit einer ED vereinbar scheinen[4]. Erst viel später taucht ein weiterer Fall wahrscheinlicher Multipler Sklerose in der Literatur auf: Augustus Frederick d’Este (1794-1848), ein unehelicher Enkel des englischen Königs George III, berichtet in

Tagebucheinträgen wiederholt von den klassischen Symptomen eines MS-Schubes, wie beispielsweise einer mehrere Tage währenden Blindheit im Alter von 28 Jahren[5].

Erstmals als eigenständiges Krankheitsbild definiert und beschrieben wurde die Erkrankung im Jahre 1868 vom Franzosen Jean Martin Charcot (1825-1893). Der Neurologe und Pathologieprofessor brachte die MS in Zusammenhang mit pathologischen Veränderungen im ZNS und bezeichnete sie ob ihres anatomischen Korrelats als "sclérose en plaques disseminées"[6]. Die „Charcot-Trias“ aus Intentionstremor, skandierter Sprache und Nystagmus stellt ein typisches, wenn auch nicht spezifisches klinisches Erscheinungsbild dar[2, 7].

1.1.2 Epidemiologie, Verlaufsformen und Prognose

Schätzungen zufolge sind allein in Deutschland 122.000 Menschen von der MS betroffen[8, 9]. Die jährliche Zahl der Neuerkrankungen variiert allerdings, wie in Abbildung 1 veranschaulicht, stark nach geographischer Lage. Nach Kurtzke[10] wird zwischen Gebieten hoher (mehr als 30 Fälle auf 100.000 Einwohner, z.B. Nordeuropa, der Norden der USA, Kanada, Südaustralien, Neuseeland), mittlerer (5 bis 30 auf 100.000, z.B. Südeuropa, der Süden der USA, Nordaustralien) und niedriger Prävalenz (weniger als 5 auf 100.000, z.B. Asien, Afrika, Lateinamerika) unterschieden.

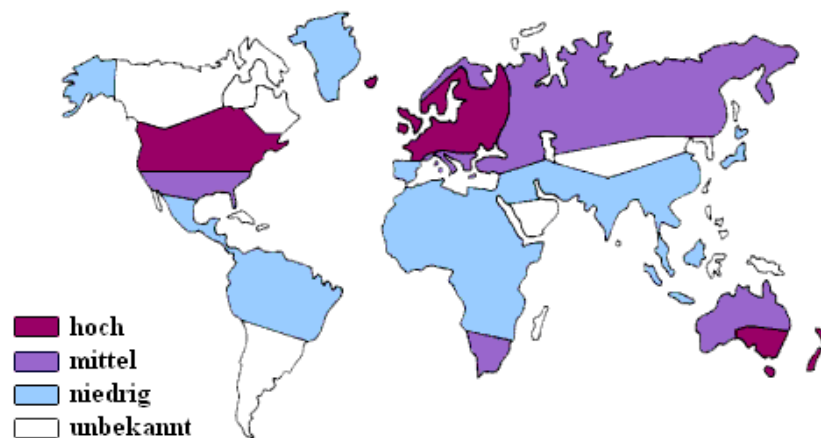


Abb. 1: MS-Prävalenz weltweit [11]

Bezüglich des Verlaufs der Multiplen Sklerose werden derzeit zwei Hauptformen unterschieden. Vom primär schubförmigen Typ mit kompletten oder inkompletten Remissionen (relapsing-remitting multiple sclerosis RRMS), der in über 80% der Fälle diagnostiziert wird, sind Frauen häufiger betroffen (2:1). Innerhalb von 10 Jahren entwickelt die Hälfte dieser Patienten eine sekundär chronisch progrediente MS (secondary progressive multiple sclerosis SPMS). Die in weniger als 20% auftretende, primär chronisch progrediente Verlaufsform

(primary progressive multiple sclerosis PPMS) weist keine Geschlechtspräferenz auf und beginnt etwas später[1, 12].

Die Multiple Sklerose führt häufig zu frühzeitiger Behinderung der Betroffenen. 15 Jahre nach Krankheitsbeginn ist nur noch die Hälfte der Patienten in der Lage, sich ohne Hilfsmittel fortzubewegen. In etwa 15% der Fälle erfährt die MS kein oder nur geringes Fortschreiten, Betroffene dieser milden, benignen Verlaufsform weisen oft Jahrzehnte nach der Diagnose keine nennenswerten Behinderungen auf. Bei ca. drei von 100 Patienten hingegen verläuft sie fulminant (Marburg Typ) und kann innerhalb weniger Monate letal enden. Statistisch betrachtet schmälert die Encephalomyelitis disseminata die Lebenserwartung jedoch kaum[1, 12].

1.1.3 Pathologie und Pathophysiologie

Das pathologisch-anatomische Korrelat der MS stellen fokale demyelinisierte Läsionen dar, Plaques genannt, die oft perivenös an Prädilektionsstellen wie der periventrikulären weißen Substanz, dem Hirnstamm, zerebellär oder auch spinal auftreten. Histologisch findet sich in diesen Herden häufig ein kompletter Verlust der Markscheiden bei deutlich reduzierter oder gänzlich verschwundener Oligodendroglipopulation. Je nach aktueller Entzündungsaktivität ist das Parenchym der Entmarkungsherde vor allem perivaskulär von mononukleären Zellen wie Makrophagen, CD8+- und CD4+- Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert[13-15]. Häufig zeigen sich auch Zeichen der Remyelinisierung mit Bildung neuer, dünnerer Markscheiden. Bereits frühzeitig und in allen Stadien der MS finden sich axonale Läsionen, Transsektionen im Rahmen der akuten Entzündung oder in Form demyelinisierter Axone bei chronischer Degeneration.

Die akute Demyelinisierung beeinträchtigt die saltatorische Erregungsleitung zwischen den Ranvierschen Schnürringen, was zum Leitungsblock führt, dem Korrelat der Schubsymptomatik[1]. Nach Abklingen der lokalen Entzündungsreaktion resultiert aus der Umverteilung von Na-Kanälen entlang der demyelinisierten axonalen Membran eine Beendigung des Leitungsblockes und eine Symptomrückbildung. Häufig kommt es auch zu einer partiellen oder vollständigen Remyelinisierung.

Die meisten Autoren nehmen pathogenetisch eine autoimmun vermittelte Entzündungskaskade an, die in genetisch suszeptiblen Individuen zur Demyelinisierung, zu axonaler Schädigung und zum Untergang von Oligodendrozyten führt. Als Autoantigene kommen vor allem verschiedene Myelinproteine, wie das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) und das basische Myelinprotein (MBP) in Frage[1, 12, 16, 17]. Nach der Aktivierung und klonalen Expansion autoreaktiver T-Helfer-Zellen, zytotoxischer T-Zellen und B-Zellen überwinden diese Lymphozytenpopulationen mit Hilfe von Adhäsionsmolekülen, Chemokinrezeptoren und Matrixmetalloproteasen (MMP) die Blut-Hirn-Schranke (BHS) und wandern ins ZNS. Dort werden sie offenbar reaktiviert, was zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und

Chemokine führt. Die Rekrutierung unspezifischer Lymphozyten und Monozyten amplifiziert das entzündliche Infiltrat. Gleichzeitig werden Effektormechanismen wie Immunglobulinablagerung, Komplementaktivierung und Aktivierung von Makrophagen in Gang gesetzt, möglicherweise sind außerdem zytotoxische Effekte von T-Zellen oder von löslichen toxischen Substanzen wie NO und Glutamat von Bedeutung[12, 17, 18]. In Abbildung 2 ist die Pathophysiologie der Multiplen Sklerose nochmals vereinfacht dargestellt.

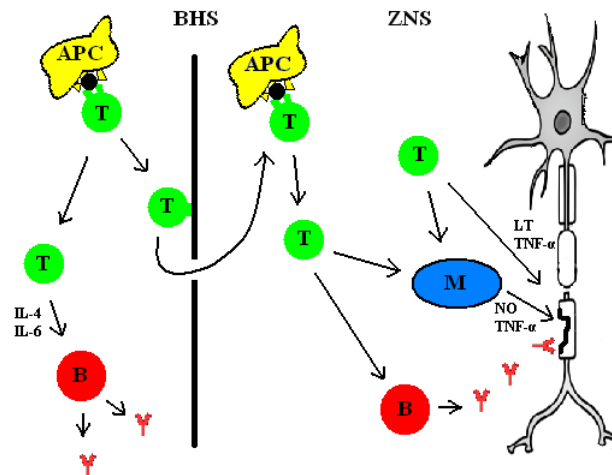


Abb. 2: Autoimmunmechanismen in der Pathogenese der MS [1, 12, 14]

APC = Antigenpräsentierende Zelle, T = T-Lymphozyt, B = B-Lymphozyt, M = Makrophage

Bereits zu Beginn der Erkrankung kann die Zerstörung der Axone irreversible neurologische Defizite hervorrufen. Die axonale Degeneration findet sich jedoch in allen Stadien der MS, teilweise auch als Sekundärfolge der chronischen Demyelinisierung. Als Ursache werden ein Verlust trophischer Signale [19] der Oligodendrozyten für die Axone diskutiert, daneben auch ein relativer Energiemangel bei gleichzeitiger mitochondrialer Dysfunktion[20, 21].

1.1.4 Klinik

Patienten mit Multipler Sklerose können eine Vielzahl verschiedenster Symptome bieten. Diese reichen von sensorischen und motorischen Ausfällen bis hin zu vegetativen und kognitiven Dysfunktionen[1, 12]. Zu Beginn der Erkrankung steht bei 85% der Patienten ein akutes, klinisch isoliertes Syndrom (CIS)[22], welches sich häufig in Form klinisch monofokaler Symptome wie der unilateralen Optikusneuritis bzw. Retrobulbärneuritis (21% der CIS[23]), isolierten Rückenmarks- (46% der CIS) oder Hirnstammsyndromen (10%) manifestiert. Häufig kommen motorische Beeinträchtigungen, die von leichter Ungeschicklichkeit bis hin zur spastischen Para- oder Tetraplegie reichen können, vor. Läsionen des Kleinhirns rufen Koordinationsstörungen hervor, die mit ataktischem Gangbild, Nystagmus, Intentionstremor und Dysarthrie einhergehen[7]. Sensibilitätsstörungen beinhalten auch Parästhesien, Dysästhesien, sowie nicht selten auch Schmerzen. V. a. bei spinalen Läsionen kommt es oft zu Blasenstörungen in Form von Urge-Inkontinenz, Harnretention und Mastdarmstörungen.

Störungen der Sexualfunktion, beim Mann erektile Dysfunktion, bei der Frau Libidoverlust, sind ebenfalls häufig[1, 12]. Mehr als 1% aller Multiple-Sklerose-Patienten entwickelt im Laufe der Krankheit eine symptomatische Trigeminalneuralgie[24]. Eine Beteiligung des Hirnstamms kann sich auch durch okuläre Symptome bemerkbar machen, u.a. infolge einer internukleären Ophthalmoplegie (INO)[25]. Durch Nackenflexion auslösbare, in die Extremitäten ausstrahlende elektrisierende Missempfindungen entlang der Wirbelsäule werden Lhermitte-Zeichen genannt und gehen auf die erhöhte mechanische Sensibilität demyelinisierter Axone zurück. Das Uhthoff-Phänomen, das bei Temperaturanstieg auftritt (beispielsweise nach heißem Bad, körperlicher Anstrengung oder bei Fieber), stellt eine vorübergehende akute Verschlechterung der MS-Symptomatik dar und ist Folge der temperaturbedingten Abnahme der Leitfähigkeit demyelinisierter Axone. Die Encephalomyelitis disseminata bewirkt auch kognitive Einschränkungen und affektive Störungen wie Depression und emotionale Labilität, die als psychische Reaktion auf die schwere Erkrankung, sicher jedoch auch als Konsequenz organischer ZNS-Veränderungen begriffen werden müssen. Ein weiteres typisches, für die Patienten sehr einschränkendes Symptom ist die Fatigue, die durch allgemeine Mattigkeit und abnorme Ermüdbarkeit charakterisiert ist[1, 12].

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose Encephalomyelitis disseminata zielt auf den Nachweis räumlich wie zeitlich disseminierter ZNS-Läsionen und stützt sich im Sinne einer Ausschlussdiagnose auf vier Säulen: Klinik (s. 1.1.4), Magnetresonanztomographie (MRT), Liquoranalyse und evozierte Potentiale (EP)[26]. Die Befunde im Einzelnen sind unspezifisch.

Im durch Lumbalpunktion gewonnenen Liquor cerebrospinalis fällt als MS-typisches Merkmal die intrathekale Synthese von Immunglobulinen auf, die sich quantitativ im Reiberschema als intrathekale IgG-Synthese darstellen lässt und/oder als oligoklonale Banden (OKB) in der isoelektrischen Fokussierung. OKB, die im Liquor, nicht aber im Serum auftauchen, finden sich bei mehr als 90% der Patienten mit gesicherter MS[27], sind aber nicht pathognomonisch. Des Weiteren zeigen sich in der Liquoranalyse oft eine geringe lymphozytäre Pleozytose (<50 Zellen/1mm³) sowie gelegentlich ein leicht erhöhter Albumin-Quotient. Die Liquordiagnostik dient v. a. auch dem Ausschluss anderer Erkrankungen, (beispielsweise Neuroborreliose oder Neurosyphilis)[1, 12, 28].

Um klinisch inapparente Demyelinisierungsherde aufzudecken, stellen elektrophysiologische Untersuchungen eine willkommene Hilfe dar. Visuell, akustisch, somatosensibel oder motorisch evozierte Potentiale (VEP, AEP, SSEP, MEP) vermögen durch Latenzverzögerungen demyelinisierende Läsionen nachzuweisen[12]. Vor allem VEP erweisen sich aufgrund der häufigen Involvierung des Nervus opticus als äußerst nützlich[25].

Den größten Stellenwert innerhalb der apparativen diagnostischen Maßnahmen nimmt heutzutage jedoch die Kernspintomographie ein. Sie ist die sensitivste, paraklinische Untersuchung im Rahmen der MS-Diagnostik[29] und liefert bei nahezu allen Patienten mit gesicherter ED auffällige Befunde[30]. Typischerweise sind bei MS umschriebene, rundliche bis ovale Signalveränderungen der weißen Substanz darstellbar, die vor allem periventrikulär, sub-, bzw. juxtacortical, im Corpus callosum, infratentoriell sowie spinal lokalisiert sind. Durch den Nachweis der Demyelinisierungsherde in der T2-Gewichtung erlaubt die MRT eine Aussage über die Läsionslast[25]. Mithilfe des Kontrastmittels Gd-DTPA können in der T1-Gewichtung akute, entzündungsaktive Herde detektiert werden. Persistierende hypointense (nicht Gd-DTPA-anreichernde) Areale in der T1-Gewichtung (Black Holes) gelten als Ausdruck ausgeprägter Zerstörung des Parenchyms mit axonalem Verlust oder hochgradiger Demyelinisierung[1, 31, 32].

Abgesehen von ihrer differentialdiagnostischen Wichtigkeit trägt die MRT vor allem zur frühen Diagnosestellung bei: Ca. $\frac{2}{3}$ der Patienten mit CIS, die je nach Studie zu 30-70% eine Encephalomyelitis disseminata entwickeln[22], zeigen bereits Läsionen in der T2-Gewichtung als Ausdruck der multifokalen Erkrankung [30]. Sind die Kriterien für zeitliche und räumliche Disseminierung mittels Kernspintomographie erfüllt, so ermöglicht dies dank der neuen internationalen diagnostischen Kriterien nach McDonald (s. Anhang 8.2) die Diagnosestellung bereits nach dem ersten MS-typischen monofokalen klinischen Schub (CIS) [33].

Um Krankheitsverlauf und Therapieeffekte möglichst objektiv beurteilen zu können, bedient man sich am häufigsten der EDSS (expanded disability status scale, s. Anhang 8.2), die die Beeinträchtigung des Patienten mittels einer Punkteskala (von 0 = normal in 0,5-Punkteschritten bis hin zu 10 = Tod durch MS) objektiviert. Die EDSS klassifiziert den Behinderungsgrad MS-Kranker mit Hilfe folgender acht neurologischer funktioneller Systeme (FS): Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehbahn, zerebrale Funktionen und andere. Außerdem werden die Gehstrecke, das Angewiesensein auf Hilfsmittel und die Hilfsbedürftigkeit im Alltag gewichtet[34].

1.1.6 Therapie

Noch ist eine kausale Therapie der Encephalomyelitis disseminata im Sinne einer Heilung nicht möglich. Mit verschiedenen medikamentösen Ansätzen gelingt es vor allem, Frequenz und Dauer der Schübe zu mindern, Symptome zu lindern und in gewissem Maße das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen. Zum einen stehen Medikamente für die Behandlung des akuten Schubs, zum anderen zur längerfristigen Verlaufsbeeinflussung zur Verfügung. Das Therapiemanagement erfolgt in Form eines Stufenplans und wird um symptomatische Behandlungsmethoden ergänzt.

1.1.6.1 Immuntherapeutische Basis- und Eskalationstherapien

Dem Wirkprinzip der Langzeittherapeutika liegt die mutmaßliche Autoimmunpathogenese der MS zugrunde. Mittels Immunmodulation oder -suppression wird versucht, ins Krankheitsgeschehen einzugreifen[35].

Rekombinante Beta-Interferone (IFN) verfügen über immunmodulatorische Eigenschaften und gelten neben Glatirameracetat als Mittel 1. Wahl für die Basistherapie. Man unterteilt sie aufgrund unterschiedlicher gentechnischer Herkunft in zwei Wirkstoffgruppen IFN- β 1a (Avonex®, Rebif®) und IFN- β 1b (Betaferon®, Betaseron®). Sie modulieren Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten sowie die Produktion proinflammatorischer Zytokine. Des Weiteren stabilisiert IFN- β die BHS, indem es die Synthese von Adhäsionsmolekülen und Matrixmetalloproteinasen hemmt und somit die Migration autoreaktiver Leukozyten ins ZNS erschwert[12, 17]. IFN-Präparate reduzieren signifikant die Schubfrequenz der RRMS und wirken der Entwicklung neuer Läsionen entgegen. Außerdem erreichte das IFN- β 1a-Präparat Rebif® eine signifikante Reduktion der Krankheitsprogression. Unter Interferontherapie beobachtet man häufig transiente grippeartige Symptome, ferner kann die Behandlung lokale Entzündungsreaktionen an der Einstichstelle, Transaminasenerhöhung und die Zunahme von Depressionen zur Folge haben[36-38].

Das immunmodulierende Glatirameracetat (Copaxone®) weist bzgl. der Aminosäurezusammensetzung Ähnlichkeit mit MBP auf. Es fungiert als dessen kompetitiver Antagonist an MHC-II-Bindungsstellen und vermag, das körpereigene Antigen vom T-Zell-Rezeptor MBP-reaktiver Lymphozyten zu verdrängen[39]. Außerdem wird die Proliferation von regulatorischer T-Zellen und von immunsupprimierenden Zytokinen induziert, was antiinflammatorische Effekte zur Folge hat[35]. Glatirameracetat verringert die Schubrate der RRMS. Unerwünschte NW sind lokale Hautreaktionen und eine systemische Postinjektionsreaktion[40, 41].

Natalizumab (Tysabri®) stellt einen monoklonalen Antikörper (Ak) gegen α 4Integrin, ein Adhäsionsmolekül auf T-Lymphozyten dar. Es verhindert die T-Zell-Migration ins ZNS durch Blockade der Interaktion zwischen lymphozytärem α 4 mit den endothelialen VCAM-Molekülen[42]. Es senkt die Schubfrequenz und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung bei RRMS[43, 44]. Der Einsatz von Natalizumab erfolgt nach sorgfältiger Risiko-Nutzenabwägung (z.B. ~1:5000 progressive multifokale Leukoenzephalopathie) in der Regel als Zweitlinientherapie[45].

Das Zytostatikum Mitoxantron (Ralenova®, Novantron®) interagiert mit dem Reparatur-Enzym DNA-Topoisomerase-II und behindert so die Nukleinsäuresynthese[46]. Es hat schubverringende und wahrscheinlich progressionshemmende Wirkung[47]. Wesentliche

Nachteile sind die kumulative Kardiotoxizität der Substanz und ein geringes aber signifikantes Leukämie-Risiko[48].

Weitere gelegentlich zum Einsatz kommende Immuntherapeutika sind vor allem das Purinanalogen Azathioprin, das Alkylans Cyclophosphamid sowie intravenöse Immunglobuline. Es befindet sich eine große Anzahl immunmodulierender und -suppressiver Therapien in zum Teil fortgeschrittener klinischer Entwicklung, z.B. der monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab, der CD52-Antikörper Alemtuzumab und das Nukleosidanalogen Cladribin.

1.1.6.2 Therapie akuter Schübe

Die intravenöse Gabe hoch dosierter Glukokortikoide (z.B. Methylprednisolon) vermag es, die Schubdauer zu verkürzen. Ein positiver Effekt von Steroiden auf den Langzeitverlauf der Multiplen Sklerose ist allerdings nicht belegt[12, 35]. Bei steroidrefraktären schweren Schüben kann eine Plasmapherese durchgeführt werden, welche als effektive Eskalationstherapie gilt[49]. Eine langfristige Kortisontherapie kann vielfältige Nebenwirkungen mit sich bringen und vermag es nicht den Verlauf der MS günstig zu beeinflussen, weshalb eine Langzeittherapie mit Steroiden heutzutage obsolet ist[50].

1.1.6.3 Symptomatische Therapie

Oft wird im Laufe der Progression der ED die Lebensqualität der Patienten zunehmend durch Symptome beeinträchtigt, die zwar nicht ursächlich zu behandeln, jedoch mit verschiedenen Medikamenten zu mildern sind (s. Tab. 1). Eine Optimierung der symptomatischen Behandlung durch Physio- und Ergotherapien verfolgt auch prophylaktische Ziele in Hinblick auf drohende Muskelverkürzungen, Haltungsschäden und Osteoporose[51, 52].

Tab. 1: Symptomatische Therapie bei MS [51, 53]

Motorik und Koordination	Generalisierte Spastik	Baclofen [54](auch intrathekal appliziert[55]), Tizanidin[56], Gabapentin
	Lokale Spastik (z.B. Adduktorenspastik)	Injektion von Botulinumtoxin[57, 58]
	Tremor	Propranolol, Primidon, Carbamazepin (nicht vollständig evidence-based[51, 59])
Vegetative Störungen	Blasenentleerungs-Störungen	Anticholinergika wie Oxybutynin[60], Tolterodin[60, 61], Trosipiumchlorid [62]
	Sexualstörungen	Sildenafil[63], Apomorphin [64]
Neuropsychologische Symptome	Fatigue	Amantadin[65], Aminopyridine[66]
	Depression	Imipramin, Amitryptilin, Desipramin[67], Fluoxetin, Sertralin
Paroxysmale Symptome	Paroxysmale Symptome insb. Trigeminalneuralgie	Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Phenytoin Carbamazepin
	Dysästhesien	Tricyclische Antidepressiva wie Amitriptylin[53], Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin

1.2 Ätiologie der Multiplen Sklerose

Die Ätiologie der Encephalomyelitis disseminata ist zwar noch immer nicht gänzlich geklärt; der Beitrag genetischer Einflüsse und Umweltfaktoren auf das Erkrankungsrisiko wird jedoch allgemein anerkannt.

1.2.1 Genetik

Der Gedanke an eine erbliche Grundlage der Encephalomyelitis disseminata kam angesichts ihrer auffälligen familiären Häufung bereits im 19. Jahrhundert auf[68]. Zahlreiche Arbeiten untermauerten genetische Zusammenhänge, schlossen sie jedoch als alleinige Ursache der Multiplen Sklerose aus[69-72]. Hierbei wurde stets das Rezurrenzrisiko untersucht, also die Wahrscheinlichkeit, dass eine erbliche Erkrankung innerhalb derselben Familie erneut auftritt und mit der MS-Prävalenz der Allgemeinbevölkerung (zwischen 0,1 % und 0,2 %) verglichen. Sadovnick und andere zeigten, dass auch Verwandte zweiten und dritten Grades signifikant häufiger von der Krankheit betroffen sind als die Allgemeinbevölkerung[73, 74]. Geschwister MS-Kranker erkranken zu 2,1 - 3,1 %[75-77], wobei ein Einfluss der Geburtenfolge von Geschwistern auf das MS-Risiko nicht nachgewiesen werden konnte[78]. Dizygote Zwillinge sind je nach Studie zu 2,4 bis 5,4 % ebenfalls betroffen. Monozygote Zwillingsgeschwister, Individuen vollkommen identischen Erbgutes also, erkranken in 25 bis 30 %[72, 76, 79].

Beim Vergleich von Halbgeschwistern (HG) MS-Kranker mit Vollgeschwistern derselben Patienten war die MS-Häufigkeit bei HG signifikant geringer, übertraf jedoch eindeutig das Risiko der Allgemeinbevölkerung. Dies zeigte sich sowohl für Geschwisterpaare, die gemeinsam, als auch für Halbgeschwister, die getrennt voneinander aufgewachsen waren[74, 77], was einen „effect of shared family environment“ zweitrangig erscheinen lässt[80]. Bei der komparativen Betrachtung von Halbgeschwistern mütterlicher- und väterlicherseits von MS-Patienten kam in einigen Studien ein so genannter „parent-of-origin“-Effekt zum Vorschein: Halbgeschwister mit derselben Mutter wiesen ein höheres Risiko auf als Halbgeschwister mit demselben Vater. Die Tatsache, dass außerdem die Rezurrenzrate mütterlicher Halbgeschwister nicht signifikant von der der Vollgeschwister abwich[77], legt einen primär mütterlichen Effekt als Hauptkomponente der familiären Häufung nahe[81].

Daten zum Erkrankungsrisiko von Kindern aus der Verbindung zweier Individuen mit Multipler Sklerose variieren beträchtlich je nach Studie (5,8 bis 12,2 %[82, 83]), zeigen aber verglichen mit Probanden mit nur einem erkrankten Elternteil (0,5 %[82]) eine deutlich höhere Rezurrenzrate.

Eine kanadische Studie[69] untersuchte Adoptivgeschwister MS-Kranker, die also keinen gemeinsamen genetischen Hintergrund, jedoch den gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt waren. Laut Ebers et al. unterschied sich das Risiko dieser Individuen, ebenfalls eine

Encephalomyelitis disseminata zu entwickeln, nicht signifikant von dem der Allgemeinbevölkerung; dies unterstreicht die zentrale Rolle der genetischen Suszeptibilität in der Pathogenese der Multiplen Sklerose. Abbildung 3 und Tabelle 2 beruhen auf den Ergebnissen bereits erwähnter Arbeiten und stellen das genetische MS-Risiko je nach Verwandtschaftsgrad mit dem Indexpatienten grafisch dar.

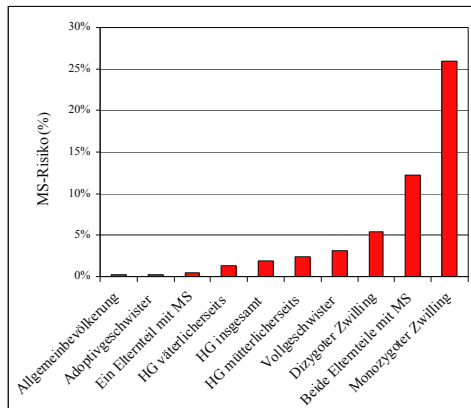


Abb. 3: MS-Risiko in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad

Verwandtschaftsgrad	Rekurrenzrate
Allgemeinbevölkerung	0,2% [73, 83]
Adoptivgeschwister	0,2% [69]
Ein Elternteil mit MS	0,5% [82]
HG väterlicherseits	1,3% [77]
HG insgesamt	1,9% [77]
HG mütterlicherseits	2,4% [77]
Vollgeschwister	3,1% [77]
Dizygoter Zwilling	5,4% [76]
Beide Elternteile mit MS	12,2% [83]
Monozygoter Zwilling	25,9% [79]

Tab. 2: MS-Risiko in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad

Seit über 30 Jahren ist bekannt, dass bestimmte Allele des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC), dessen Gene auf Chromosom 6p liegen, mit einem höheren Erkrankungsrisiko einer MS assoziiert sind[84]. In Nordeuropa und Nordamerika gilt dies v. a. für DRB1[85], wobei eine Assoziation mit HLA DRB1*1501[86], DQA1*0102 and DQB1*0602 [87] als sehr wahrscheinlich gilt. Neben diesen Allelen des HLA-Locus modulieren vermutlich noch viele weitere Genpolymorphismen das Erkrankungsrisiko, z.B. Polymorphismen des Interleukin-2- sowie des Interleukin-7-Rezeptor- α -Gens, deren Produkte über die Regulation von T-Zellen Einfluss auf die Immunantwort nehmen[88]. Vollständige Genomscreenings (z. B.[89]) wurden bislang bezüglich eines eindeutigen Major-Locus der MS-Suszeptibilität nicht fündig; stattdessen ist von einer Interaktion vieler Gene mit jeweils geringem Beitrag auszugehen[80]. Plausible Erklärungen für den mütterlichen „parent-of-origin effect“ in Bezug auf Risiko an MS zu erkranken könnten neben genetischen Faktoren auch Umwelteinflüsse darstellen, die mit der intrauterinen oder perinatalen Entwicklung assoziiert sind[81].

1.2.2 Umweltfaktoren

Genetische Einflüsse allein vermögen das Auftreten der Encephalomyelitis disseminata nicht völlig zu erklären, wie die Diskordanz monozygoter Zwillinge (s. 1.2.1) eindrucksvoll untermauert. Auf die ätiologische Bedeutung umweltbedingter Faktoren lassen auch die geographische Verteilung[90, 91] (s. Abb.1), die steigende Inzidenz der MS und die Ergebnisse zahlreicher Immigrantstudien schließen.

In etlichen Studien konnte eine Inzidenzzunahme der ED in unterschiedlichen geographischen Regionen nachgewiesen werden[92-94], z.B. auf Sardinien, welches durch einen relativ homogenen und stabilen Genpool gekennzeichnet ist[95]. In Norwegen fielen sowohl wachsende MS-Prävalenz als auch -Inzidenz auf[96], wobei dies nur zum Teil durch den diagnostischen Fortschritt erklärt werden kann und den Einfluss noch unbekannter Umweltfaktoren nahe legt.

Die Wirkung von äußeren Einflüssen auf die Häufigkeit einer Krankheit lässt sich mit Hilfe von Migrationsstudien darstellen. Immigranten aus Ländern hoher MS-Prävalenz, die sich in Gebieten niedriger Prävalenz niederließen, wiesen einen Rückgang des Erkrankungsrisikos auf ein intermediäres Level auf[90]. Aus Gebieten niedriger Prävalenz zugezogene Individuen hingegen behielten in Ländern hoher MS-Prävalenz ihr ursprüngliches, niedrigeres Risiko bei[97]. Die Wahrscheinlichkeit ihrer Kinder, an Multipler Sklerose zu erkranken, war hingegen schon mit dem der Normalbevölkerung des jeweiligen Gebietes vergleichbar[98]. Eine derart schnelle Risikoanpassung innerhalb einer einzigen Generation ist eindeutig als Hinweis auf die Beteiligung von Umweltfaktoren an der Ätiologie der Encephalomyelitis disseminata zu werten. Im Zuge dieser Studien zeigte sich, dass das Alter bei Immigration von Bedeutung ist, und nur ein Ortswechsel während der ersten beiden Dekaden (cut-off meist bei 15 Jahren) Einfluss auf das MS-Risiko nimmt[99].

Welcher oder welche Umweltfaktoren nun kausal mit der Entstehung der Multiplen Sklerose verknüpft sind, ist noch unbekannt. Unter den zahlreichen potentiellen Kandidaten wurden in der Vergangenheit beispielsweise Infektionen, Impfungen (z. B. Hepatitis B[100]), physischer und emotionaler Stress[101], Traumata[102], Klima[103] und berufsbedingte Exposition mit organischen Lösungsmitteln[104] diskutiert[105]. Auch diätetische Umwelteinflüsse wie z. B. ein Defizit an Fولاتen, Vitamin A, Vitamin E, Selen oder ungesättigten Fettsäuren[106] wurden postuliert; diese könnten schon während der Schwangerschaft transplazentar auf den Feten oder erst in früher Kindheit direkt auf das Individuum selbst einwirken. Eine geringe Sonneneinstrahlung[107] und ein ggf. damit assoziierter Vitamin-D-Mangel[108, 109] könnten das Entstehen der Multiplen Sklerose ebenfalls begünstigen.

Als hypothetische Ursache der in 1.1.3. beschriebenen Autoimmunreaktion kommt eine T- und/oder B-Zell-Kreuzreaktivität zwischen Antigenen mikrobieller Erreger und Myelinantigenen in Frage. Im Falle der MS werden hier vor allem virale Erreger diskutiert. Von einer Triggerung des Entzündungsprozesses durch spezifische Infektionen oder einer allgemeinen Häufung von Kinderkrankheiten unter MS-Kranken wurde zwar immer wieder berichtet[110, 111], eine klare kausale Verknüpfung konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden.

Einige Erreger, die in jüngster Zeit mit MS in Verbindung gebracht wurden, sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Tab. 3: Studien und Reviews zur Assoziation von MS mit Infektionen bzw. Alter bei Infektion

Masern	[111-115], spät:[116-118], [119] 5.-9.Lj., [120]> 6.Lj., [121]>15.Lj.
Mumps	[117, 122], spät:[122], [123] 5.-14.Lj., [121]> 15.Lj.
Röteln	[111, 116, 124], spät:[117], [123] 5.-14.Lj.
Varizella-Zoster-Virus (HHV 3)	[125], [123] 5.-19.Lj.
Mindestens eine Kinderkrankheit spät	[118]5.-9.Lj., [115]> 6.Lj.
Epstein-Barr-Virus (EBV = HHV 4)	[126-128]
Humaner Herpesvirus Typ 6 (HHV 6)	[129]
Chlamydia pneumoniae	[130]
Humaner endogener Retrovirus H (HERV-H)	[131, 132]

Gerade die Rolle des Epstein-Barr-Virus[133-135] in der Entwicklung der Encephalomyelitis disseminata ist aktuell Gegenstand der Forschung. Manche Autoren assoziieren vor allem die Manifestation einer späten Erstinfektion mit EBV, das Pfeiffersche Drüsenfieber, mit Multipler Sklerose[127]. Bezüglich der Präsenz von EBV-Immunglobulinen bei MS-Kranken stieß man auf eine 100 %-ige Serumpositivität (lediglich 90-95 % in gesunden Kontrollgruppen)[127, 136-138], insbesondere fielen signifikant höhere Titer gegen den EBNA Antigenkomplex und dessen Bestandteil EBNA-1 auf[128]. Im Rahmen molekularen Mimikry zwischen EBV- und Autoantigenen wäre eine Induktion autoimmuner B- und T-Zellantworten durch den Herpesvirus denkbar. EBV-Genprodukte könnten kreuzreaktive B-Zellen direkt stimulieren oder ihr Überleben nach Infektion unterstützen[139]. Klonal expandierte EBNA-1-spezifische CD4+-T-Zellen könnten zu Autoimmunreaktionen gegenüber Myelinantigenen führen und somit zur Entwicklung der MS beitragen[140]. Im Zuge dessen wird auch eine HLA-assoziierte höhere Reaktivität auf gewisse Antigene des EBV (z.B. EBNA-1) diskutiert[141].

1.2.3 Der Geburtszeitpunkt bei der Multiplen Sklerose

In der Ätiologie zahlreicher neurologischer Erkrankungen, bei denen lange Latenzperioden zwischen wahrscheinlichem Ursprung und klinischer Manifestation liegen, wird dem Geburtszeitpunkt des Individuums zunehmend Bedeutung beigemessen. Dies gilt für die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) mit einem Erkrankungsbeginn von 40-60 Jahren, für den Morbus Parkinson mit 50-65 Jahren und die MS, die meist im Alter von 20-40 Jahren beginnt[142]) Ein jahreszeitliches, von dem der Allgemeinbevölkerung abweichendes Geburtenprofil Erkrankter könnte die Auswirkungen schwangerschaftsassoziierter, peripartaler oder frühkindlicher Pathomechanismen widerspiegeln. Torrey et al.[142] beschrieben die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Epilepsie, ALS, Morbus Parkinson und MS und dem Geburtsmonat Betroffener. Während (verglichen mit der Normalbevölkerung) bei der Epilepsie hohe Geburtsraten in den Wintermonaten und ein Rückgang im September nachzuweisen waren[143], fielen bei ALS[144] und MS Geburtengipfel im Frühjahr und eine

relative Reduktion im Sommer bzw. Herbst auf. Eine analog vermutete systematische jahreszeitliche Häufung der Geburtenrate bei Morbus Parkinson konnte nicht bestätigt werden[145].

Im Rahmen einer Regensburger Studie[146] zum Geburtszeitpunkt von Patienten, die an monosymptomatischer Optikusneuritis (MON) litten, fiel ebenfalls ein zirkannuales Verteilungsmuster auf: Unter den Betroffenen fand sich (im Vergleich mit der Geburtenkurve der Normalbevölkerung) eine eindeutig höhere Rate an Frühjahrsgeborenen. Während der statistische Höchstwert im April gemessen wurde, waren Patienten mit MON signifikant seltener im Herbst (Tiefststand im Oktober) geboren. Dieser Befund ist insofern relevant, da viele dieser Patienten, nach Beck et al. 38%[147], innerhalb von 10 Jahren eine Encephalomyelitis disseminata entwickeln. Dieses Risiko steigt auch noch nach Jahrzehnten weiter an (49% nach 20, 54% nach 30 und 60% nach 40 Jahren).

In weiteren Studien zum Geburtszeitpunkt von MS-Patienten konnte ebenfalls ein jahreszeitliches Geburtenprofil nachgewiesen werden, wobei im Vergleich zur Normalbevölkerung ein Anstieg der Geburtenziffer im Frühjahr, oftmals mit Spitzenwerten im Mai zu verzeichnen war[70, 148-152]. In einer Datenpoolanalyse kanadischer, britischer, dänischer und schwedischer Studien zum Geburtsmonat MS-Kranker zeigte sich ein Maximum der Geburtsrate im Mai und das Minimum im November. Am stärksten ausgeprägt schien dieser Effekt in Schottland, einem Land höchster Prävalenz an Encephalomyelitis disseminata[70].

Basierend auf Angaben einer kanadischen Datenbank von MS-Kranken beschrieben Tremlett und Mitarbeiter, dass die klinische Progression von MS-Erkrankten auf der EDSS-Skala bei im Winter geborenen Patienten signifikant langsamer voranschritt als bei den im Sommer geborenen Patienten. Im Januar Geborene wiesen die langsamste Krankheitsprogression auf[153].

Umweltfaktoren, die für eine solche saisonale Verteilung der Geburtenrate verantwortlich sein könnten, sind jahreszeitenassoziierte Infektionen, saisonale hormonelle Veränderungen oder physikalische Variationen (Temperatur, Wetter, Lichtunterschiede, Umwelttoxine). Denkbar wären auch jahreszeitliche und/oder witterungsbedingte Schwankungen in der mütterlichen Nahrungs- und Nährstoffaufnahme bereits während der Schwangerschaft.

Ein entsprechendes Agens könnte sowohl eine Protektion vermitteln als auch das Auftreten der MS wahrscheinlicher machen, sich selektiv nur in einer Jahreszeit oder zirkannual in unterschiedlicher Intensität auswirken. Diese äußeren Einflüsse könnten das Immunsystem des Individuums bereits während der Schwangerschaft in utero oder postnatal in den ersten Lebensmonaten manipulieren und sowohl das Erkrankungsrisiko als auch den späteren Verlauf beeinflussen[142].

1.2.4 Schützt Muttermilch vor Multipler Sklerose?

Aus sozioökonomischer Sicht stellt Muttermilch die günstigste und einfachste Variante der Säuglingsernährung dar. Das Stillen bietet für Mutter wie Kind zahlreiche Vorteile. Durch eine bessere postpartale Knochenremineralisation wird das endokrinologische System der Frau positiv beeinflusst, was sich in einem Rückgang postmenopausaler Hüftfrakturen widerspiegelt. Es verringert das Risiko, an Ovarial- oder Mammakarzinom[154] zu erkranken und soll über stimmungsaufhellende Effekte verfügen. Außerdem sind die psychologischen Effekte des Stillens im Sinne einer Stärkung der Mutter-Kind-Bindung von großer Bedeutung[155].

Studien belegen außerdem, dass gestillte Kinder weniger häufig an Diarrhoe[156], nekrotisierenden Enterokolitiden[154], Pneumonien bzw. Infekten des Respirationstrakts im Allgemeinen[157] sowie Otitis media und bakteriellen Meningitiden leiden. Auch Lymphome[158] und plötzlicher Kindstod[159] treten seltener auf. Darüber hinaus ist ein geringerer Prozentsatz vormals gestillter Kinder übergewichtig oder weist kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertension oder Hypercholesterinämie auf[154]. Einige Untersuchungen wiesen sogar signifikant höhere IQ-Werte bei gestillten Kindern nach (z. B.[160]). Autoimmunkrankheiten wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Diabetes mellitus I, Lebensmittelallergien und atopische Ekzeme treten bei in der Kindheit gestillten Personen weniger häufig auf[161]. Im Rahmen der Atopieprävention wird deshalb empfohlen, im Neugeborenenalter mindestens sechs Monate lang zu stillen. Beikost hingegen soll nicht vor dem vierten Lebensmonat zugefüttert werden[162]. Sollte Stillen nicht möglich oder ausreichend sein, wird ersatzweise zu so genannter hypoallergener Nahrung (HA-Nahrung) geraten, die partiell oder extensiv hydrolysiertes Eiweiß enthält[163].

Beim Vergleich von Frauen- und Kuhmilch fallen bezüglich der chemischen Zusammensetzung Unterschiede auf (s. Tab. 3).

Tab. 4: Komposition von Muttermilch und Kuhmilch im Vergleich[164]

Nährwerte [/100ml]	Muttermilch	Kuhmilch
Energiegehalt [kcal]	70	68
Proteine [g]	1	3,5
Sekretorische IgA [mg]	150	-
Lactoferrin [mg]	170	-
Casein : Molkenproteine	40:60	80:20
Kohlenhydrate [g]	7	4,8
Fette [g]	3,8	4,2
ungesättigte Fettsäuren [%]	50	35
Mineralien [g]	0,2	0,7

Durch einen geringeren Caseinanteil ist Muttermilch im Vergleich zu Ersatzprodukten für den Säugling besser verträglich. Zusätzlich liefert sie protektive Komponenten, neben Laktoferrin, einem eisenbindenden Glykoprotein mit bakteriostatischer Wirkung, vor allem sekretorische

IgA-Antikörper, Zytokine und Lymphozyten[165]. Das Stillen stellt somit einen Immuntransfer von der Mutter auf das Kind dar und scheint das Abwehrsystem des Babys aktiv zu stimulieren. Der Säugling verfügt so über einen gewissen „Nestschutz“ vor Infektionen, der bis zu einem Monat (Halbwertszeit der IgA-Immunglobuline 2-6 Tage[166]) nach dem Abstillen anhält. Andererseits zeigen gestillte Säuglinge auch häufiger unerwünschte Reaktionen auf Impfungen als Ungestillte[165].

In Hinblick auf die Bedeutung des Stillens für die Ätiologie der Encephalomyelitis disseminata fällt auf, dass sich die geographische Verteilung der MS mit den Regionen deckt, in denen verhältnismäßig wenig gestillt wird (vgl. Abb. 1). In punkto Stilldauer übertreffen Länder der dritten Welt die Industriestaaten bei Weitem[167]. Außerdem besteht eine gewisse Assoziation zwischen der Verfütterung von Muttermilchersatzprodukten und hohem sozioökonomischem Status sowie der Ansässigkeit in eher urbanen Gebieten[168]. Dies trifft gleichermaßen auf die Encephalomyelitis disseminata zu[169] und könnte auf Zusammenhänge zwischen Stillverhalten und Entstehung der MS hinweisen. In Mexiko, einem Land mit niedriger MS-Prävalenz[10], wurde 20 Jahre nach einem drastischen Rückgang der Stillrate eine Zunahme der MS-Inzidenz beschrieben[169], wobei der Krankheitsgipfel zwischen zweiter und vierter Lebensdekade liegt (s. 1.1.2). Laut einer weiteren lateinamerikanischen Untersuchung waren MS-Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit gar nicht bzw. über einen signifikant kürzeren Zeitraum gestillt worden waren[125]. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Stilldauer MS-Kranker lieferte eine neapolitanische Studie[170]. Eine denkbare Erklärung für MS-protective Effekte des Stillens bietet die Autoimmunhypothese der Entstehung der Encephalomyelitis disseminata, da, wie bereits erwähnt, zahlreiche autoimmune Krankheitsbilder unter Gestillten deutlich seltener auftreten. Die vermutete schützende Funktion des Stillens könnte z.B. darin begründet liegen, dass Bestandteile der Muttermilch in die Entwicklung des normalen Myelins involviert sind. Alternativ könnten enthaltene Stoffe, z.B. Immunglobuline, den Säugling vor einer Infektion mit möglicherweise MS triggernden Krankheitserregern bewahren.

Für die Interpretation des infektiösimmunologischen Stellenwertes der Muttermilch könnten ferner Veränderungen ihrer chemischen Zusammensetzung von Bedeutung sein. Im Laufe der ersten 18 bis 36 Lebensstunden des Säuglings verändert sich die Komposition des Kolostrums, der besonders nahrhaften Erstmilch: Während im Verlauf der Stillperiode der Kohlenhydratgehalt der Milch steigt, sinkt der Anteil der Proteine und auch der der Immunglobuline, bis nach erst etwa fünf Tagen die herkömmliche Muttermilch bereitgestellt wird. Das antikörperreiche Kolostrum könnte somit einen besseren Schutz vermitteln als die spätere Muttermilch (nach [171-174]). Dies ließe die Wichtigkeit des initialen Stillens in den Vordergrund rücken und letztlich die Dauer des Muttermilchkonsums zweitrangig erscheinen.

1.2.5 Kuhmilch - ein Risikofaktor für MS?

Manche Autoren assoziieren das Auftreten der MS mit hohem Konsum von Triglyceriden tierischen Ursprungs, die relativ arm an ungesättigten Fettsäuren sind. Dies wurde sowohl in Hinblick auf die Erkrankten selbst, als auch auf deren Mütter während der Schwangerschaft postuliert. Auch hier stimmt wiederum die geographische Verteilung der Gebiete mit hohem Konsum von tierischen Fetten (und einer damit verbundenen relativ geringen Aufnahme ungesättigter Fettsäuren) mit der Ausbreitung der Encephalomyelitis disseminata überein. Muttermilch ist im Gegensatz zur ersatzweise verwendeten Kuhmilch reich an ungesättigten Fettsäuren (s. Tab. 3). Kuhmilch enthält trotz annähernd gleichen Energiegehalts beträchtlich mehr Proteine, die potentiell als Allergene fungieren können. Einige Studien berichten tatsächlich von Assoziationen zwischen dem Verzehr von Kuhmilch und entsprechenden Milchprodukten und dem Auftreten der MS[175, 176]. Eine mögliche Erklärung könnte die jüngst nachgewiesene immunologische Kreuzreaktivität zwischen MOG und dem bovinen Milchprotein Butyrophilin (BTN) liefern[177]. MOG gilt als Kandidaten-Autoantigen und weist große strukturelle Ähnlichkeit (50% identische Aminosäuresequenz)[178] mit BTN auf, das als Hauptbestandteil der Milch-Fett-Globulinmembran in Kuhmilch und -produkten vorkommt[179-181]. Molekulares Mimikry zwischen MOG und dem bovinen Nahrungsantigen könnte somit durch Induktion einer Autoimmunantwort nach Erstkontakt mit BTN die fehlgerichtete Immunreaktion auslösen, die in der chronisch entzündlich-demyelinisierenden MS resultiert. Im Tierversuch[182] wurde bereits nachgewiesen, dass eine Immunisierung mit BTN eine subklinische Entzündungsreaktion im ZNS im Sinne einer experimentell autoimmunen Encephalomyelitis hervorzurufen vermag. Das vergleichsweise häufige Auftreten der Multiplen Sklerose bei Individuen, die nicht gestillt wurden, könnte also statt auf einer protektiven Wirkung des Stillens auch auf einem in gewissem Maße schädlichen Einfluss von Muttermilchersatzprodukten beruhen.

1.3 Ziele der vorliegenden Arbeit

1.3.1 Primäre Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit soll zur Beantwortung der Frage beitragen, ob die in der Literatur berichtete Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Geburtszeitpunkt möglicherweise mit der Art der frühkindlichen Ernährung verknüpft ist.

Zunächst soll geprüft werden, ob die für andere Populationen nachgewiesene jahreszeitlich variierende Geburtenverteilung MS-Kranker auch für das im Rahmen dieser Studie untersuchte Kollektiv zutrifft. Mittels eines Vergleichs der Stillraten der Subpopulationen, die die höchste bzw. niedrigste normalisierte Geburtenrate aufweisen, sollen etwaige statistische Zusammenhänge zwischen dem zirkannualen Geburtenprofil der Studienteilnehmer und der

Tatsache, ob diese gestillt wurden oder nicht, analysiert werden. Dabei sind die Qualität dieser frühkindlichen Ernährung (Muttermilch versus Ersatzprodukte), deren Dauer und auch der Zeitpunkt des Abstillens bzw. das Ende des Nestschutzes nach Abbau der mütterlichen Antikörper von Interesse.

1.3.2 Sekundäre Zielsetzung

Die vorliegende Untersuchung erhebt außerdem Daten zu Infektionen in der frühen Krankengeschichte der Probanden, insbesondere Windpocken, Kinderkrankheiten nach dem 6. Lebensjahr sowie dem Pfeifferschen Drüsenfieber (vgl. Tab. 3). Diesbezüglich erfolgt erneut eine vergleichende Betrachtung der nach dem Geburtenprofil erstellten Hoch- und Niedriginzidenzgruppen.

Schließlich findet eine deskriptive Analyse demographischer Daten von MS-Kranken zur Hypothesengenerierung statt. Mittels objektiverer Konstrukte, wie dem schulischen Werdegang, der Geschwisterzahl und der Herkunft der MS-Patienten aus eher ländlichem oder urbanem Raum wird der sozioökonomische Status der Probanden abgeschätzt.

2 METHODEN

2.1 Patientenrekrutierung

Im Rahmen der vorliegenden Kohortenstudie wurden retrospektiv Daten zu allen MS-Patienten erhoben, die zwischen 1998 und 2004 in der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Bezirksklinikums Regensburg, einem für Ostbayern zuständigen Zentrum tertiärer Versorgung, betreut worden waren. Die Probanden dieser Kohorte wurden außerdem mit einem Fragebogen kontaktiert, mit dessen Hilfe weitere anamnestische Daten, die für die Beantwortung der Fragestellung relevant waren, zu erhalten. Konzept, Prüfplan und Fragebogen wurden vorab durch die Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt.

Um die in Frage kommenden Patienten zu identifizieren, bediente sich die Verantwortliche des Windows-Programms „Grep“, mit dessen Hilfe das Arztbriefverzeichnis des Klinikums systematisch nach den Suchbegriffen „Encephalomyelitis disseminata“ und „Multiple Sklerose“ durchsucht wurde. Personen wurden in die Untersuchung aufgenommen, wenn sie im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2004 wegen einer den McDonald-Kriterien[33] genügenden MS in der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Bezirksklinikums Regensburg stationär oder ambulant behandelt und zuletzt im Jahre 2003 oder später gesehen worden waren. Minderjährige und Individuen, die die ersten 15 Jahre ihres Lebens in einem Land verbracht hatten, dessen MS-Prävalenz von der in Deutschland herrschenden differiert, wurden nicht berücksichtigt[99].

2.2 Datenerhebung

Um die jahreszeitliche Geburtenverteilung der MS-Kohorte mit der der Normalbevölkerung vergleichen zu können, wurden der Datenbank der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Bezirksklinikums Regensburg zunächst Name, Geschlecht und Geburtsdatum der Probanden entnommen. Statistische Angaben zum Geburtszeitpunkt der Normalbevölkerung wurden beim Statistischen Bundesamt erfragt (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2006). Mit dem Versand der Fragebögen nach Genehmigung des Projektes durch die Ethikkommission der Universität Regensburg wurde die prospektive Datensammlung eingeleitet. Dem Fragenkatalog lagen eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der freiwilligen Studie, ein voradressiertes und vorfrankiertes Rückkuvert sowie ein persönliches Begleitschreiben, in dem kurz auf Zweck und Bedeutung der Untersuchung eingegangen wurde, bei.

Der postalische Rücklauf erstreckte sich über einen Zeitraum von ca. fünf Monaten. Bei mangelnder oder unklarer Beantwortung der Fragebögen versuchte die Referentin, fehlende Informationen mittels präzisierender Telefoninterviews einzuholen. Alle im Nachhinein nochmals kontaktierten Patienten hatten eventuellen Rückfragen ausdrücklich zugestimmt und zu diesem Zwecke im Fragebogen eine Kontaktnummer angegeben. Im Falle fehlender, nicht in Erfahrung zu bringender Angaben in unvollständig ausgefüllten Fragebögen wurde das jeweilige Item als „weiß nicht“ bzw. als „fehlende Angaben“ gewertet. Die Datenerhebung anhand der zurückgeschickten Unterlagen verlief einschließlich der gezielten Telefonaktionen über etwa sechs Monate.

Bei Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung fand vor der endgültigen Aufnahme einer Person in die Studie die Überprüfung der Patientendaten bzgl. der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie statt. Sodann wurden die im Fragebogen angegebenen biographischen Daten erfasst und in eine pseudonymisierte Datenbank überführt. Die Probandennamen wurden hierbei codiert, um zu gewährleisten, dass nur im Rahmen der Studie unmittelbar in Kontakt mit den Studienteilnehmern stehende Mitarbeiter deren Identität kannten. Im Anschluss wurden die Fragebögen vernichtet.

2.3 Das Messinstrument - Der Fragebogen

Der eingesetzte Fragebogen diente dazu, die Einschlusskriterien für die Studie zu verifizieren, zu erfragen, ob und wie lange die befragten Personen gestillt bzw. auf der Basis von Kuhmilch ernährt worden waren. Außerdem boten zusätzliche Frageelemente zu kindlichen Infektionen und zum sozioökonomischen Status die Möglichkeit, Begleitfaktoren zur weiteren Hypothesengewinnung zu beobachten.

Der Fragebogen (s. Anlage 8.1) wurde zum Zwecke dieser Datenerhebung erstellt und bestand aus vier Teilen A bis D mit insgesamt 27 Items. Neben offenen Fragen standen häufig die Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“ und „weiß nicht“ im Sinne einer dreistufigen Nominalskala zur Wahl.

Im ersten Abschnitt wurden demographische Informationen, wie beispielsweise Geschlecht, Geburtsdatum und Nationalität ermittelt. Nach dem exakten Geburtsdatum wurde nochmals gefragt, um die Übernahme fehlerhafter Angaben aus der Datenbank der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Bezirksklinikums Regensburg zu vermeiden. Der Fokus von Teil B lag auf biographischen Angaben zur Kindheit des Probanden, wobei die frühkindliche Ernährung im Mittelpunkt des Interesses stand. Darüber hinaus wurden Nachforschungen zur Beschaffenheit der geographischen Region, in der der Versuchsteilnehmer aufgewachsen war, angestellt. Um Umwelteinflüsse besser bewerten und zeitlich klarer abgrenzen zu können, wurde die Kindheit der Probanden in drei Lebensabschnitte à fünf Jahre gespalten. Der dritte Absatz des Fragebogens ging auf stattgehabte Infektionen ein, wobei im Speziellen nach Windpocken, Kinderkrankheiten nach dem sechsten Lebensjahr und Pfeifferschem Drüsenfieber gefragt wurde. Schließend folgten in D ergänzende Fragen zur Familie, wobei, wie partiell auch in Teil A, Daten zum sozioökonomischen Status der Betroffenen erhoben wurden. Zur Kategorisierung und Operationalisierung wurden u. a. Schulabschluss und Berufsposition des Patienten und seiner Eltern sowie die Anzahl seiner Geschwister verwendet. Schließend wurde nach einer familiären Belastung bzgl. MS und der jeweiligen verwandtschaftlichen Beziehung gefragt.

2.4 Datenauswertung und Statistik

Die Schritte der Datenauswertung wurden vor Durchführung der Studie in einem Prüfplan festgelegt. Prinzipiell kann die Datenauswertung der vorliegenden Arbeit in vier Schritte gegliedert werden, bei deren Analyse auf unterschiedliche Datenpools zurückgegriffen wurde. Für die Untersuchungen zum jahreszeitlichen Geburtenprofil der Encephalomyelitis disseminata wurden die Geburtsdaten des Patientenkollektivs und entsprechende Informationen des statistischen Bundesamtes verwendet. In diesem Falle entsprach die Kohorte dem Gesamtkollektiv, d.h. allen 826 Patienten, an die der Fragebogen geschickt worden war. Auf diese 826 Patienten bezog sich auch der Teil der deskriptiven Statistik, der Geschlecht und Alter der Kohorte beschreibt.

In einem zweiten Ansatz wurden die mittels der Postaktion eigenhändig erhobenen Daten betrachtet. Hier standen Informationen der 492 Probanden (59,6 % der angeschriebenen MS-Patienten) zur Verfügung, die den Fragebogen retourniert hatten. Diese 492 Studienteilnehmer wurden für die Auswertung des Fragebogens als 100 % definiert. Bezüglich der Stillrate wiederum wurden diejenigen unter den Teilnehmern nicht berücksichtigt, die auf die Frage, ob

sie gestillt worden seien oder nicht, „weiß nicht“ gewählt hatten. Somit flossen nur Angaben der 436 Probanden (52,8 % der Angeschriebenen) ein, die sicher gestillt wurden oder nicht.

Hinsichtlich der Dauer der frühkindlichen Ernährung und der Auswertung des Abstillmonats schließlich basieren unsere Daten lediglich auf den Angaben der 245 MS-Patienten (29,7 %), die den Zeitraum des Stillens bzw. des Konsums von Muttermilchersatzprodukten angeben konnten.

2.4.1 Univariate Analyse

2.4.1.1 Deskriptive Statistik

Gegenstand der deskriptiven Statistik waren demographische Parameter (Alter, Geschlecht), Informationen zu sozioökonomischem Status, Beschaffenheit der Umgebung in der Kindheit der Probanden, Dauer und Qualität der frühkindlichen Ernährung und Auftreten bestimmter Infektionen.

Mit Hilfe von Excel (MS Office) wurden die gewonnenen Daten durch Angabe des Mittelwerts (MW) und der dazugehörigen Standardabweichung (\pm SD, standard deviation) bzw. des Medians beschrieben.

2.4.1.2 Jahreszeitliches Geburtenprofil

Die monatsgenaue Geburtenverteilung der MS-Kohorte wurde mit der der Normalbevölkerung verglichen. Die zu diesem Zwecke erforderlichen Daten zu den jahreszeitlichen Geburtenraten der Allgemeinpopulation in Deutschland stammten aus Veröffentlichungen des statistischen Bundesamts Wiesbaden (2006) Zunächst wurden die Daten in Form von Zeitreihen analysiert[183]. Vor weiterer zirkannualer Auswertung wurde die Geburtenhäufigkeit nach Geschlechtern getrennt normalisiert [Anzahl der Geburten der MS-Kohorte innerhalb eines Monats multipliziert mit 100.000, dividiert durch die Anzahl aller Geburten im jeweiligen Monat]. Entsprechend des Geburtsmonats wurde das Kollektiv sodann gemäß der Jahreszeiten in vier Untergruppen à drei Monaten gespalten: In den Monaten März bis Mai Geborene wurden dem „Frühjahr“, im Juni, Juli und August Geborene dem „Sommer“, von September bis einschließlich November Geborene dem „Herbst“, im Dezember, Januar oder Februar Geborene dem „Winter“ zugeordnet. Die Zuordnung der einzelnen Monate zur jeweiligen Jahreszeit wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit stets beibehalten.

Des Weiteren wurden Median und Extremwerte für die jahreszeitliche Geburtenrate berechnet.

Um abschätzen zu können, ob die Unterschiede der monatlichen bzw. jahreszeitlichen Geburtenverteilung signifikant waren, wurden ein χ^2 -Test und ein Cosinor Modell der Periodizität von 12 Monaten verwendet, bei dessen Berechnung auf das Statistikprogramm Chronolab zurückgegriffen wurde[184, 185].

Da analog zu den Ergebnissen bereits publizierter Studien ein jahreszeitliches Geburtenprofil der MS-Kohorte erwartet wurde, postulierte die mit dem χ^2 -Test zu verifizierende Nullhypothese eine übers Jahr hinweg gleichmäßige Verteilung der Geburtsdaten. H_0 besagt demnach, dass die normalisierten monatlichen Geburtsraten der Patienten in allen Monaten der gleichen Verteilung folgen[186].

Um die Anpassungsgüte zwischen der annähernden Kosinuskurve und den Zeitreihen zu bestimmen, wurden die Varianzanalyse (ANOVA) und der Determinationskoeffizient R^2 , der den Anteil der durch das Modell vorhergesagten Varianz an der Gesamtvarianz darstellt[186], verwendet.

Das Rate of Change ROC [Differenz aus höchstem und niedrigstem Wert dividiert durch den niedrigsten Wert multipliziert mit 100 %], eine unabhängige Größe zur Bestimmung des Umfangs der zirkannualen Variation individueller Werte innerhalb der normalisierten Geburtsdaten, wurde nach Haus and Touitou[187] berechnet.

2.4.1.3 Abstillmonat

Da von 302 gestillten Studienteilnehmern 57 die Stilldauer nicht beziffern konnten, wurden, wie bereits erwähnt, in Hinblick auf diesen Auswertungspunkt nur 245 Probanden berücksichtigt. Zum Geburtsmonat dieser Patienten wurde die jeweilige Stilldauer hinzu addiert und der Monat des Abstillens berechnet. Um das Ende des „Nestschutzes“ vor Infektionen nach vollständigem Abbau der mütterlichen Antikörper (vgl. 1.2.4) abzuschätzen, wurde ein weiterer Monat einkalkuliert.

2.4.2 Bivariate Analyse

Um die Unabhängigkeit bzw. die Signifikanz eines statistischen Zusammenhangs zweier nominal skalierten Variablen zu überprüfen, wurde auf den χ^2 -Test zurückgegriffen, wobei ein p-Wert <0.05 als signifikant angesehen wurde. Vier- oder Mehrfeldertafeln (cross tabulations) dienten der Dokumentation, ob die tatsächliche Verteilung mit der erwarteten übereinstimmte. Als Maß für die Stärke eines Zusammenhangs wurden der ϕ -Koeffizient (im Falle von Vierfeldertafeln) oder das aus dem ϕ -Koeffizienten abgeleitete Cramer's V (bei Mehrfeldertafeln) errechnet. Beide Kenngrößen können Werte zwischen 0, was völlige Unabhängigkeit zweier Variablen bedeutet, und +1, was perfekter Assoziation zweier Variablen gleichkommt, annehmen, wobei das Vorzeichen nicht auf die Richtung der Korrelation hinweist. Rein rechnerisch lassen sich beide Parameter von χ ableiten: $\phi = \sqrt{\chi^2/N}$ und Cramer's V = $\sqrt{[\chi^2/N \times (r-1)]}$, wobei N der Fallzahl und r der Zeilen- oder Spaltenzahl entspricht. Des Weiteren wurde analog zum Determinationskoeffizienten R^2 der Korrelationskoeffizient R nach Pearson als Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs berechnet[186, 188, 189].

Da die Tests orientierend berechnet wurden, konnte auf die Einführung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche verzichtet werden.

2.4.2.1 Korrelation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und Stillrate

Mangels Daten zur frühkindlichen Ernährung der gesunden Normalbevölkerung war ein direkter Vergleich zwischen den MS-Betroffenen unseres Kollektivs mit der Normalbevölkerung nicht möglich. Stattdessen wurden zwei Untergruppen innerhalb der Kohorte gebildet und einander gegenüber gestellt, um statistische Zusammenhänge zwischen dem Geburtszeitpunkt der Studienteilnehmer und der Tatsache, ob diese gestillt wurden oder nicht, zu untersuchen. Diese Subpopulationen wurden anhand des zirkannualen Geburtenprofils erstellt, wobei die Jahreszeit mit der höchsten normalisierten Geburtenrate (JZ Max) mit der, die die niedrigste aufwies (JZ Min), verglichen wurde. Diesem Konstrukt lag die Annahme zugrunde, dass die Geburt eines Individuums in der Jahreszeit mit der höchsten normalisierten Geburtenrate einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Encephalomyelitis disseminata darstellt. Hinsichtlich vor Multipler Sklerose schützender Effekte des Stillens lautete die Hypothese der Arbeit, dass in der Jahreszeit der niedrigsten Geburtenrate geborene Betroffene häufiger gestillt wurden als in der Jahreszeit mit der höchsten Geburtenrate Geborene.

Die Nullhypothese lautete demnach:

$$H_0 : P \left[\frac{\text{JZ Max}_{\text{gestillt}}}{\text{JZ Max}} \right] = P \left[\frac{\text{JZ Min}_{\text{gestillt}}}{\text{JZ Min}} \right]$$

und besagt, dass sich die Stillraten der MS-Patienten, die in den Jahreszeiten mit der höchsten bzw. niedrigsten normalisierten Geburtenrate geboren wurden, nicht unterscheiden. Diese Nullhypothese wurde mittels eines χ^2 -Tests geprüft, wobei $p < 0,05$ als Signifikanzniveau galt.

2.4.2.2 Korrelation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und Infektionen

Die im dritten Fragebogenteils C gesammelten Probandenangaben zum Thema Infektionen wurden in Form von Mehrfeldertafeln gemäß der Geburtsjahreszeit (vgl. 2.4.1.2) aufgetragen. Die diesbezügliche Nullhypothese behauptet gleiche Verteilung bzw. Inzidenz der Infektionen in allen vier Subgruppen und wurde mittels eines χ^2 -Tests auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ geprüft.

3 ERGEBNISSE

3.1 Die Stichprobe

3.1.1 Zusammensetzung der Stichprobe

Retrospektiv wurden die Geburtsdaten von 826 Personen (284 Männer und 542 Frauen) evaluiert, wobei das mittlere Alter der Kohorte bei 46,3 Jahren ($SD \pm 11,6$) lag (s. Tab. 4). Der Frauenanteil der Stichprobe lag bei 65,6%. Die Geschlechterverteilung der Kohorte ist somit im Sinne einer MS-Population als repräsentativ zu bewerten. Angesichts der Tatsache, dass die Diagnose Multiple Sklerose meist in der dritten oder vierter Lebensdekade gestellt wird [1, 12], scheint das Durchschnittsalter von 46,3 Jahren ebenfalls angemessen. Der weibliche Teil des Kollektivs war mit durchschnittlich 45,5 Jahren etwas jünger als die männliche Fraktion, deren mittleres Alter 47,8 Jahre betrug. Die Altersverteilung ist grafisch in Abbildung 4 dargestellt.

Tab. 5: Alter in Abhängigkeit vom Geschlecht [Jahre]

	N	MW	SD	Min	Max
♀	542	45,5	10,5	21	67
♂	284	47,8	13,3	20	78
Total	826	46,3	11,6	20	78

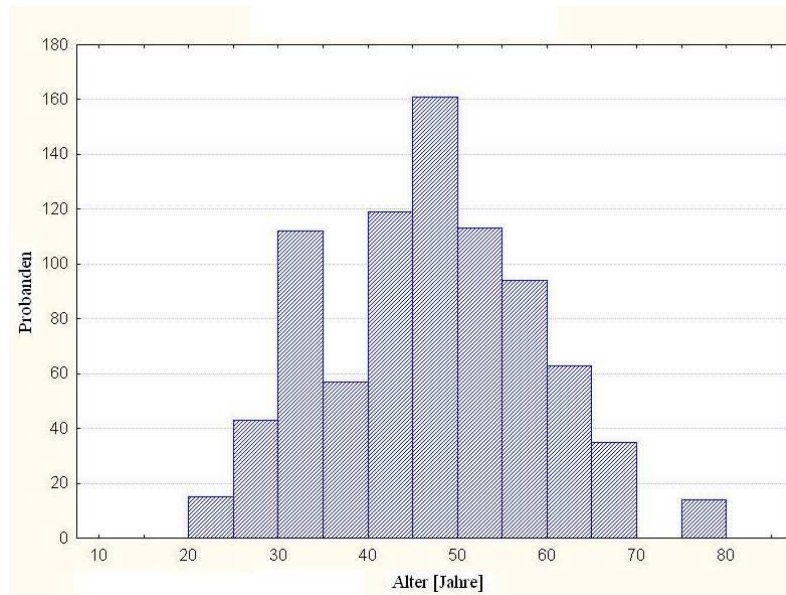


Abb. 4: Altersverteilung (beide Geschlechter)

Unter den MS-Patienten, deren ausgefüllte Fragebögen dieser Untersuchung zugrunde lagen, berichteten 15,7 % von weiteren Fällen von Encephalomyelitis disseminata in der Verwandtschaft (s. Tab. 6). Tabelle 7 stellt den Grad der Verwandtschaft mit dem Indexpatienten dar. Im Falle mehrerer Betroffener im Familienkreis ging jeweils nur der engste Verwandtschaftsgrad in die Wertung ein. Am häufigsten wurde eine Verwandtschaft zweiten Grades (Geschwister oder Großeltern) genannt. Probanden mit verwandtschaftlichen Beziehungen innerhalb der Kohorte wurden nicht bewusst ausgeschlossen.

Tab. 6: Familiäre MS

MS familiär	N	%
ja	77	15,7
nein	366	74,4
weiß nicht	49	10,0

Tab. 7: Verwandtschaftsgrad

Verwandtschaftsgrad	N	%
1° (Eltern)	11	14,3
2° (Geschwister, Großeltern)	22	28,6
3° (Tante, Onkel, Nichte, Neffe, Urgroßeltern)	17	22,1
4° (Cousin, Cousine, Großtante, -onkel)	18	23,4
> 4°	9	11,7

3.1.2 Rücklauf

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 826 Fragebögen versandt, von denen insgesamt 492 via Postweg retourniert wurden. Die Gesamtrücklaufquote betrug 59,6 %.

Anzumerken ist, dass ursprünglich 96 Adressaten (11,6 %) unter der angegebenen Anschrift nicht zu ermitteln waren. Mithilfe einer Online-Suchmaschine des Telefonbuchs der Deutschen Telekom konnten jedoch 14 dieser Patienten ausfindig gemacht werden, sodass deren Angaben schließlich auch mit in die Studie einfließen. Insgesamt waren 82 Patienten (9,9 %) unbekannt

verzogen und elf Personen (1,3 %) zum Zeitpunkt der Studie bereits verstorben, 93 Umschläge (11,3 %) erreichten daher nie ihr Ziel. Die reale Rücklaufquote betrug somit 67,1 %. Drei Patienten gaben an, aus persönlichen Gründen auf eine Teilnahme an der Studie verzichten zu wollen.

3.2 Jahreszeitliche Geburtenverteilung

Um periodisches Verhalten und dessen Frequenz in der Zeitreihe des Geburtenprofils der Kohorte zu detektieren und zu ermitteln, mit welcher Frequenz dieses auftritt, wurde ein Periodogramm (s. Abb. 5) erstellt. Neben zusätzlichen ultra- und infradianen Rhythmen war hierbei eine basale Periodizität von einem Jahr nachweisbar, die durch die Spitze der Kurve bei annähernd 12 Monaten repräsentiert wird. Die Frequenz der bereinigten Geburtenraten der MS-Patienten zeigte signifikante jahreszeitliche Variation mit jeder der angewandten statistischen Methoden.

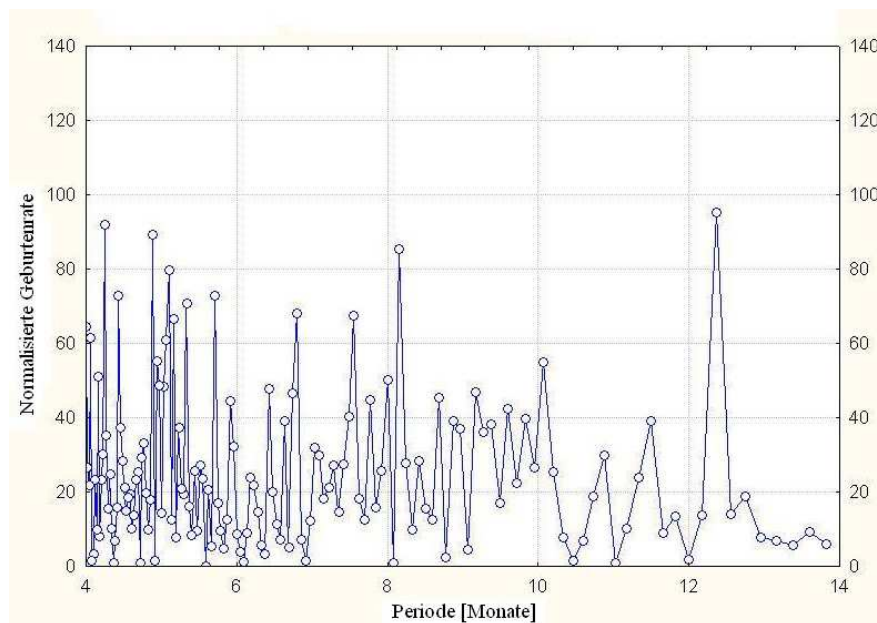


Abb. 5: Periodogramm zum Geburtsmonat

Beim Vergleich der monatlichen Geburtenverteilung der Kohorte mit der der Normalbevölkerung zeigten sich markante Unterschiede: Das dieser Arbeit zugrunde liegende MS-Kollektiv wies einen signifikant höheren Anteil an Frühjahrsgeborenen auf. Zugleich fand sich unter den Probanden ein deutlich geringer Prozentsatz an Herbstgeborenen. Somit konnte die Nullhypothese der zirkannual gleichmäßigen Verteilung der normalisierten monatlichen Geburtenraten der Patienten verworfen werden ($p < 0,05$, s. Abb. 6).

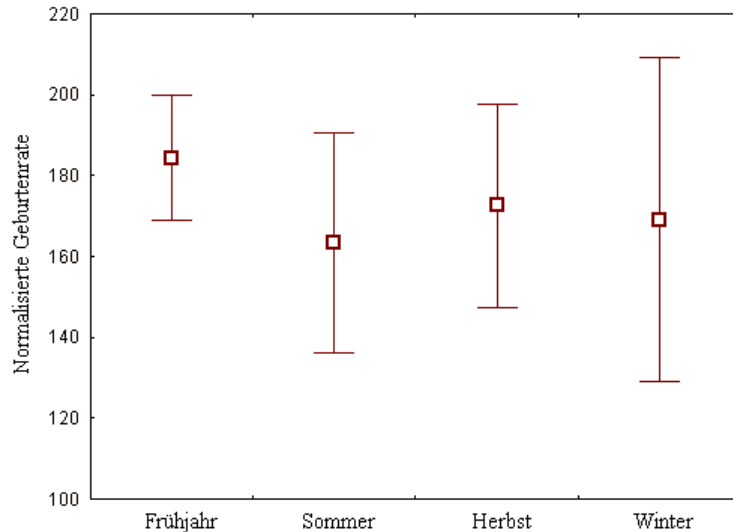
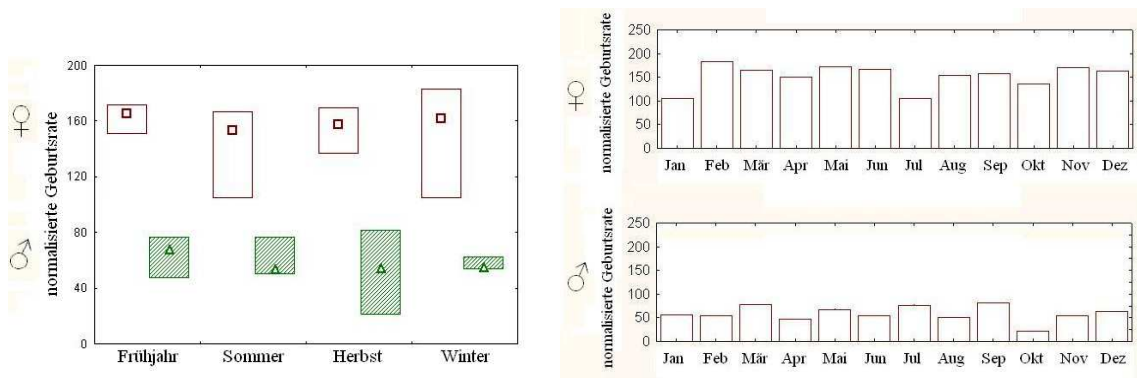


Abb. 6: Zirkannale Geburtenverteilung Säulendiagramm nach Jahreszeiten (Median, \pm SD)

Bei der Betrachtung der zirkannalen Verteilung der normalisierten Geburtenrate getrennt nach Geschlechtern (s. Abb. 7 und 8), fielen ebenfalls Spitzenwerte in den Frühjahrsmonaten und ein Tiefpunkt im Herbst auf. Bei der weiblichen Population konnte eine Akrophase im Februar deutlicher nachgewiesen werden als der Frühjahrsgipfel bei der männlichen Population, die sowohl im März als auch im September Maxima aufwies. Das Minimum im Monat Oktober wurde v. a. beim männlichen Teil der Kohorte deutlich.



Zirkannale Geburtenverteilung getrennt nach Geschlechtern

Abb. 7: Säulendiagramm nach Jahreszeiten
(Median, 0,25-/0,75-Quartil)

Abb. 8: Histogramme nach Monaten

Die Annäherung durch das Cosinor-Modell (Abb. 9) dokumentiert die zirkannale Variation der monatlichen Geburtenrate von MS-Patienten beider Geschlechter und weist eine Akrophase im April und einen korrespondierenden Nadir im Oktober ($p > 0.05$) auf. Das entsprechende Rate of Change der normalisierten Daten, welches das Ausmaß der zirkannalen Variation beschreibt, betrug für Männer 290 %, für Frauen 75 %.

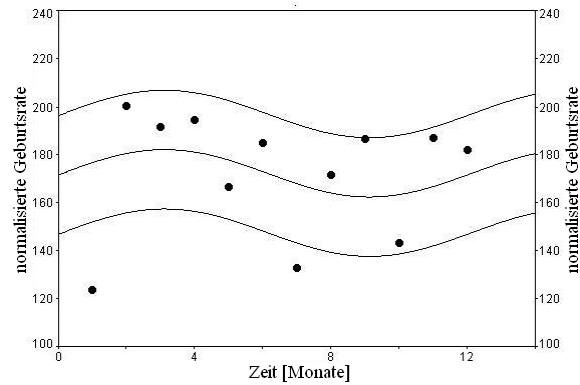


Abb. 9: Cosinor-Modell zur zirkannualen Geburtenverteilung nach Monaten - beide Geschlechter -

3.3 Der Fragebogen

Unter den 492 Studienteilnehmern fanden sich 17 Personen (3,5 %), die nicht in Deutschland geboren wurden. Zu den Immigranten zählten jeweils eine Person aus Belgien, Frankreich, der Türkei, Bosnien, Moldawien, Mazedonien, Holland und Kasachstan. Hinzu kamen Zuwanderer aus Österreich (2), Russland (2), Tschechien (2) und Polen (3). Keiner dieser Probanden musste im Nachhinein von der Untersuchung ausgeschlossen werden, da die MS-Prävalenz im jeweiligen Herkunftsland nicht stark von der in Deutschland divergierte.

3.3.1 Frühkindliche Ernährung

3.3.1.1 Muttermilch versus Muttermilchersatzprodukte

Da Unterschiede in Zeitraum und Ausmaß des Muttermilchkonsums das MS-Risiko verändern könnten, war die Stilldauer bzw. Dauer der Ernährung mit Flaschenmilch ebenfalls von Interesse.

Insgesamt berichteten 61,4 % der Probanden, gestillt worden zu sein. 27,2 % verneinten jeglichen Konsum von Muttermilch. Fast drei von vier Studienteilnehmern gaben an, Flaschennahrung erhalten zu haben, entweder ausschließlich, in Kombination mit Muttermilch oder im Anschluss an die Stillphase (s. Tab. 8).

Tab. 8: Häufigkeit von Stillen versus Muttermilchersatzprodukte

	Muttermilch		Flaschenmilch	
	N	%	N	%
ja	302	61,4	366	74,4
nein	134	27,2	35	7,1
weiß nicht	56	11,39	91	18,5

Studienteilnehmer, denen laut eigener Aussagen Muttermilch verabreicht worden war, wurden in einer Anschlussfrage gebeten, die Stilldauer zu beziffern. Die angegebene Dauer reichte von

einer Woche bis zu anderthalb Jahren. Die mittlere Stilldauer betrug 3,9 Monate (SD $\pm 3,2$), wobei der am häufigsten (11,38 %) genannte Wert bei drei Monaten lag. 57 Probanden (11,59 %) konnten die Stilldauer nicht in Erfahrung bringen.

Auch die Studienteilnehmer, die Flaschennahrung erhalten hatten, sollten diesen Zeitraum quantifizieren. 366 Probanden waren zwischen vier und 60 Monate lang mit Flaschennahrung ernährt worden, am häufigsten wurden 12 Monate genannt. In 121 Fällen (14,6 %) konnte die Dauer der Ernährung mit Muttermilchersatzprodukten nicht quantifiziert werden. Bei einer Standardabweichung von $\pm 11,8$ betrug der Mittelwert 17,5 Monate (s. Abb. 10 und Tab. 9).

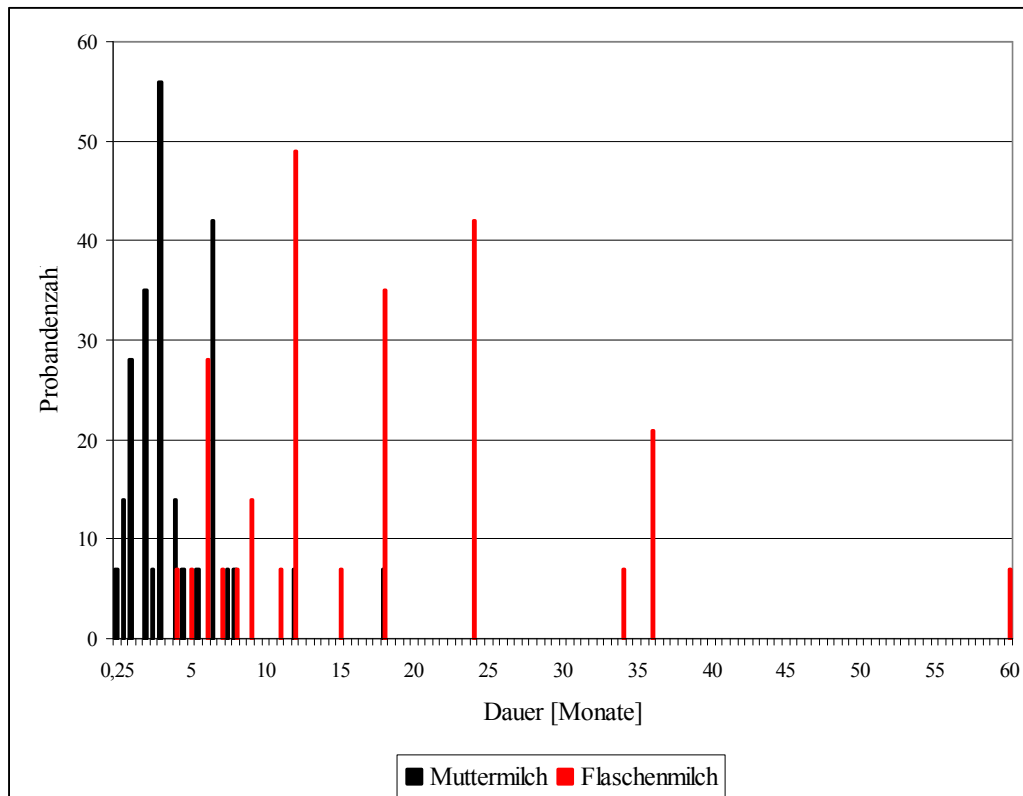


Abb. 10: Dauer der Ernährung mit Muttermilch bzw. Flaschenmilch

Tab. 9: Dauer der frühkindlichen Ernährung mit Muttermilch bzw. deren Ersatzprodukte [Monate]

	MW	Median	SD	Min	Max
Muttermilch	3,9	3	3,2	0,25	18
Flaschenmilch	17,5	12	11,8	4	60

Setzt man das Alter der Studienteilnehmer in Relation mit der jeweiligen Stilldauer, fällt ein linearer Zusammenhang auf ($R = 0,44$; s. Abb. 11.). Die ältesten Probanden, die um 1930 geboren wurden, wurden durchschnittlich am längsten gestillt. In den darauf folgenden Jahren nahm die Stillrate innerhalb der Kohorte bis ca. 1970 ab.

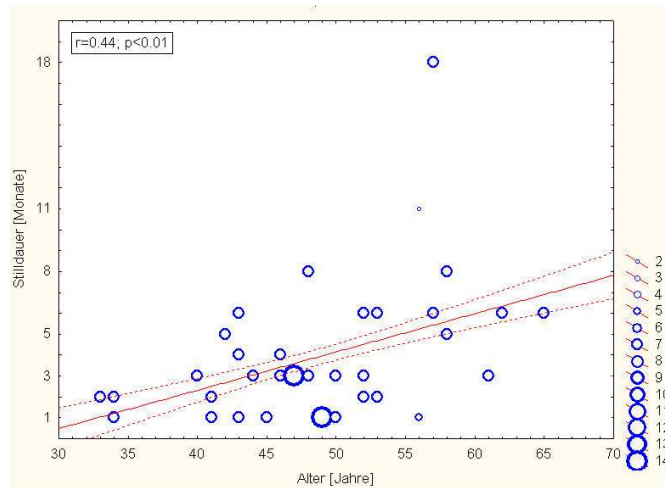


Abb. 11: Stilldauer in Monaten in Abhängigkeit vom Alter

3.3.1.2 Korrelation zwischen Geburtenprofil und Stillrate

Um Aussagen über mögliche Einflüsse des Stillens auf das jahreszeitliche Geburtenprofil der Stichprobe treffen zu können und die Signifikanz einer etwaigen Assoziation zu prüfen, wurden im Sinne der Nullhypothese χ^2 -Tests durchgeführt.

Aus der Vierfeldertafel (Tab. 10) geht die jahreszeitliche Geburtenverteilung der Studienteilnehmer in Abhängigkeit von deren Stillverhalten („ja“ oder „nein“ bei Item 12 des Fragebogens) hervor. Außer Acht gelassen wurden jene 56 Studienteilnehmer, die bei der Frage, ob sie gestillt worden waren, ihr Kreuz bei „weiß nicht“ gesetzt hatten (vgl. Tab. 8).

Für das gesamte Kalenderjahr legte diese Untersuchung eine Majorität von gestillten Individuen an den Tag (56,2 % - 93,8 %). Im Herbst war die prozentuale Diskrepanz zwischen Gestillten (93,8 %) und Ungestillten am stärksten ausgeprägt, im Frühling am geringsten (56,2 %). Die Stillrate der Sommergeborenen (58,3 %) übertraf die der Frühlingsgeborenen nur geringfügig, im Winter Geborene wurden zu einem höheren Prozentsatz gestillt (69,2 %) (s. Abb.12).

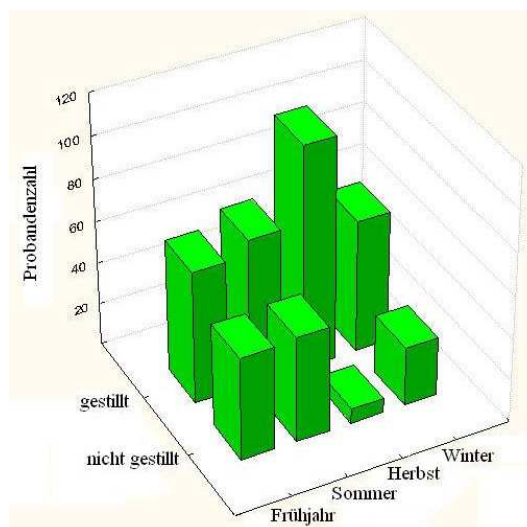


Abb. 12: Säulendiagramm zur Korrelation des Stillverhaltens mit der jahreszeitlichen Geburtenrate - alle vier Jahreszeiten -

Tab. 10: Vierfeldertafel für Stillverhalten und Geburtsjahreszeit - alle vier Jahreszeiten -

	Frühling	Sommer	Herbst	Winter	Total
gestillt	63 (56,2 %)	70 (58,3 %)	106 (93,8 %)	63 (69,2 %)	302 (69,2 %)
nicht gestillt	49 (43,8 %)	50 (41,7 %)	7 (6,2 %)	28 (30,8 %)	134 (30,7 %)
Total	112 (100 %)	120 (100 %)	113 (100 %)	91 (100 %)	436 (100 %)

Da weder auf Daten der Allgemeinbevölkerung noch auf eine gesunde Kontrollgruppe zurückgegriffen werden konnte, wurden im Folgenden die Stillraten der Jahreszeiten mit der höchsten (JZ Max) und der niedrigsten Geburtenrate (JZ Min) verglichen (s. 2.4.2.1). Die zunächst allgemein formulierte Nullhypothese konnte somit an das Geburtenprofil der Kohorte angepasst und umformuliert werden, sie postuliert somit gleiche Stillraten von Frühjahrs- und Herbstgeborenen.

$$H_0 : P \left(\frac{\text{Frühjahrsgeborene}_{\text{gestillt}}}{\text{Frühjahrsgeborene}} \right) = P \left(\frac{\text{Herbstgeborene}_{\text{gestillt}}}{\text{Herbstgeborene}} \right)$$

Wie im Vorfeld erläutert wurden im Interesse einer vereinfachten Darstellung die Herbstgeborenen innerhalb der Kohorte basierend auf dem jahreszeitlichen Geburtenprofil (s. Abb. 6 - 9) als Gruppe niedriger MS-Inzidenz angenommen. Analog wurde den im Frühjahr Geborenen ein erhöhtes Risiko zugesprochen, an Encephalomyelitis disseminata zu erkranken. Abbildung 13 lässt im Sommer und im Winter Geborene außer Acht und betrachtet lediglich die Stillraten von Herbst- und Frühjahrsgeborenen, wobei erstere Subpopulation signifikant häufiger gestillt wurde.

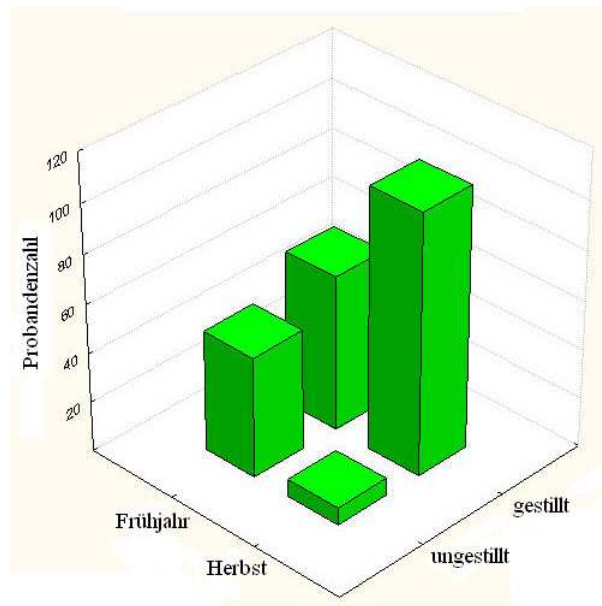


Abb. 13: Säulendiagramm zur Korrelation des Stillverhaltens mit der jahreszeitlichen Geburtenrate - nur Frühjahr und Herbst -

Tab. 11: Vierfeldertafel für Stillverhalten und Geburtsjahreszeit - nur Frühjahr und Herbst -

	Herbst	Frühjahr	Total
gestillt	106 (93,8 %)	63 (56,2 %)	169
nicht gestillt	7 (6,2 %)	49 (43,8 %)	56
Total	113 (100 %)	112 (100 %)	225

Die Nullhypothese konnte auf höchstem Signifikanzniveau ($p \rightarrow 0$) verworfen werden (s. Tab. 12), es besteht demnach eine statistische Assoziation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil der MS-Stichprobe und der Stillrate.

Tab. 12: χ^2 -Test für die Korrelation des Stillverhaltens mit der jahreszeitlichen Geburtenrate

	N	χ^2	ϕ	Pearson's Korrelationskoeffizient	p
Stillen	436	47,61	0,33	0,31	< 0,000001

3.3.1.3 Abstillmonat

Basierend auf der Annahme infektiopräventiver Effekte der Muttermilch nimmt der Zeitpunkt des Abstillens einen besonderen Stellenwert ein. In der hier befragten Population zeigte sich, unabhängig vom Geburtszeitpunkt, dass diejenigen unter den 302 gestillten Probanden der MS-Kohorte, die die Stilldauer quantifizieren konnten (245 Patienten, vgl. Tab. 8), gehäuft in Herbst und Winter abgestillt wurden (s. Abb. 14 und 15).

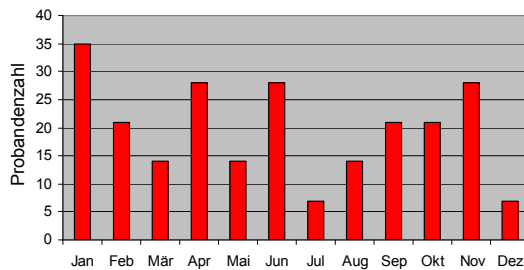


Abb. 14: Abstillmonat

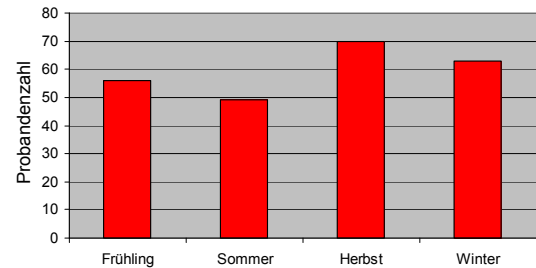


Abb. 15: Jahreszeit des Abstillens

Wird außerdem nach dem Abstillen ein ca. einmonatiger Übergangsschutz bis zum vollständigen Abbau der mütterlichen Antikörper einkalkuliert (vgl. 1.2.4), wird deutlich, dass die Mehrheit der Probanden von den kalten Wintermonaten an auf selbst synthetisierte Immunglobuline angewiesen waren (s. Abb. 16).

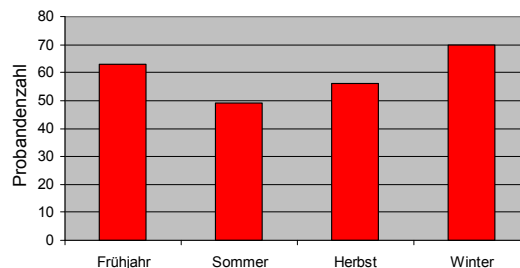


Abb. 16: Zeitpunkt des vollständigen Abbaus der mütterlichen IgA

3.3.2 Infektionen

Die meisten Studienteilnehmer berichteten von einer Varizelleninfektion im Kleinkindesalter, 23,0 % der Befragten gaben an, erst später an Windpocken erkrankt zu sein (s. Tab. 13).

Windpocken	N	%
ja < 6. Lj.	183	37,2
ja > 6. Lj.	113	23,0
nein	84	17,1
weiß nicht	112	22,8

Tab. 13: Varizellen

Die nach Geburtsjahreszeiten gesonderte Betrachtung der Varizellenrate lieferte folgende Ergebnisse: Der geringste Prozentsatz an Windpocken vor dem sechsten Lebensjahr war unter den Frühjahrsgeborenen (Hochinzidenzgruppe nach dem jahreszeitlichen Geburtenprofil) zu finden (27,8 %), deren Großteil (38,9 %) relativ spät erkrankte. Ein gegenläufiger, stärker ausgeprägter Trend mit der Mehrheit (45,4 %) vor und nur 9,9 % nach dem sechsten Lebensjahr zeigte sich bei den Herbstgeborenen (Niedriginzidenzgruppe). Zwischen Sommer und Winter divergierten die diesbezüglichen Angaben in geringerem Maße. Die Frühlingsgeborenen wiesen außerdem mit 11,1 % die niedrigste Rate an nicht stattgehabten Windpocken auf (s. Tab. 14).

Tab. 14: Mehrfeldertafel für Geburtsjahreszeit und Varizelleninfektion

	ja, Alter < 6	ja, Alter > 6	nein	weiß nicht	Total
Frühjahr	35 (27,8 %)	49 (38,9 %)	14 (11,1 %)	28 (22,2 %)	126 (100 %)
Sommer	49 (38,6 %)	29 (22,8 %)	21 (16,5 %)	28 (22,0 %)	127 (100 %)
Herbst	64 (45,4 %)	14 (9,9 %)	21 (14,9 %)	42 (29,8 %)	141 (100 %)
Winter	35 (35,7 %)	21 (21,4 %)	28 (28,6 %)	14 (14,3 %)	98 (100 %)
Total	183	113	84	112	492

Im χ^2 -Test erwies sich die Korrelation zwischen dem jahreszeitlichen Geburtenprofil und dem Alter bei Varizelleninfektion als hochsignifikant ($p \rightarrow 0$) (s. Tab. 15). Laut der vorliegenden Ergebnisse besteht eine eindeutige Assoziation zwischen dem Zeitpunkt der Geburt und einer Infektion mit Varizellen bzw. dem Alter bei Infektion.

Tab. 15: χ^2 -Test für die Korrelation von Varizelleninfektion mit der jahreszeitlichen Geburtenrate

	N	χ^2	ϕ	R	P
Windpocken	492	46,94	0,31	0,30	< 0,000001

Bezüglich Kinderkrankheiten im Allgemeinen gaben 48,6 % der Patienten an, eine oder mehrere relativ spät durchgemacht hatten (s. Tab. 16). Hierbei wurde eine Infektion mit Varizellen nicht erneut berücksichtigt.

KK > 6. Lj.	N	%
ja	239	48,6
nein	148	30,1
weiß nicht	105	21,3

Tab. 16: Kinderkrankheiten nach dem sechsten Lebensjahr

Die 239 Probanden mit Kinderkrankheiten nach dem sechsten Lebensjahr wurden in einer anknüpfenden Frage gebeten, diese Krankheit(en) namentlich zu nennen. Unter den aufgeführten Infektionen fanden sich u. a. Masern, Mumps, Röteln, Scharlach, Keuchhusten und Diphtherie (s. Abb. 17).

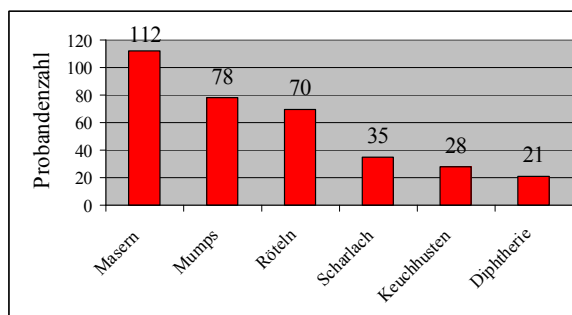


Abb. 17: Kinderkrankheiten nach dem sechsten Lebensjahr, spezifiziert

Im Vergleich der vier nach dem jahreszeitlichen Geburtenprofil erstellten Subpopulationen fiel keine signifikant hohe Rate an Kinderkrankheiten nach dem sechsten Lebensjahr auf. Insbesondere Frühjahrs- und Herbstgeborene lieferten vergleichbare Ergebnisse (s. Tab. 17).

Tab. 17: Mehrfeldertafel für Geburtsjahreszeit und Kinderkrankheiten nach dem sechsten Lebensjahr

	ja	nein	weiß nicht	Total
Frühjahr	70 (55,6 %)	28 (22,2 %)	28 (22,2 %)	126 (100 %)
Sommer	63 (50,0 %)	50 (39,4 %)	14 (11,0 %)	127 (100 %)
Herbst	71 (50,4 %)	28 (19,9 %)	42 (30,0 %)	141 (100 %)
Winter	35 (35,7 %)	42 (42,9 %)	21 (21,4 %)	98 (100 %)
Total	239	148	105	492

Der im Rahmen des Fragebogens aufgegriffene Epstein-Barr-Virus wurde von fast 75 % der Befragten verneint. In jeder der vier Untergruppen nach dem jahreszeitlichen Geburtenprofil war eine stattgehabte Infektion nur einer Minderheit erinnerlich (s. Tab. 18). Unsere Erhebung zeigt daher angesichts der bekannten Daten zu EBV (s. 1.2.2), dass die „Erinnerung“ an eine stattgehabte Infektion kein adäquates Instrument ist, um diese zu erfassen. Es fiel dennoch auf, dass unter den Herbstgeborenen kein Proband seines Wissens an Pfeifferschem Drüsenfieber, der späten Erstinfektion mit EBV, gelitten hatte. Den höchsten Durchsatz diesbezüglich wies mit 16,7 % die in den Frühlingsmonaten geborene Subpopulation auf (s. Tab. 19). Insofern wäre zumindest eine Assoziation zwischen Geburtszeitpunkt und Auftreten des Pfeifferschem Drüsenfiebers denkbar.

Tab. 18: Epstein-Barr-Virus

EBV	N	%
ja	42	8,5
nein	366	74,4
weiß nicht	84	17,1

Tab. 19: Mehrfeldertafel für Geburtsjahreszeit und EBV-Infektion

	ja	nein	weiß nicht	Total
Frühjahr	21 (16,7 %)	84 (66,7 %)	21 (16,7 %)	126 (100 %)
Sommer	14 (11,0 %)	85 (67,0 %)	28 (22,0 %)	127 (100 %)
Herbst	0 (0,0 %)	113 (80,1 %)	28 (19,9 %)	141 (100 %)
Winter	7 (7,1 %)	84 (85,7 %)	7 (7,1 %)	98 (100 %)
Total	42	366	84	492

3.3.3 Demographische Daten

3.3.3.1 Sozioökonomischer Status

Die sozioökonomische Stellung der Probanden wurde deskriptiv u. a. anhand des schulischen Werdegangs und der Geschwisterzahl abgeschätzt.

Hinsichtlich der Schulbildung des Kollektivs wurde nach Abschluss unterschieden (s. Tab. 20).

Tab. 20: Schulischer Werdegang

Schulabschluss	Probanden		Allgemeinbevölkerung
	N	%	%
Keinen	14	2,9	3,2
Volksschule	49	10,0	68,6
Hauptschule	189	38,4	
Mittlere Reife	142	28,9	
(Fach-)Hochschulreife	98	19,9	27,5

Diese Daten wurden mit korrespondierenden Informationen des Statistischen Bundesamts zum Thema Bildungsstand verglichen, wobei die MS-Kohorte mit einem mittleren Alter von 46,3 Jahren unter den Personenkreis der 45- bis 50-Jährigen fiel. In dieser Altersgruppe besaß die Population des statistischen Bundesamts (Wiesbaden) im Jahre 2005 zu 27,5 % (Fach-)Hochschulreife. 68,6 % der Bevölkerung hatten erfolgreich Volks- Haupt- oder Realschule absolviert, wobei eine weitere Untergliederung dieser Abschlüsse angesichts der unterschiedlichen Schulsysteme in alten und neuen Bundesländern nicht möglich war. 3,2% verfügten über keinerlei Schulabschluss, über 0,6% konnte das statistische Bundesamt keine Aussagen treffen[190]. Laut dieser Daten zum Bildungsstand finden sich in der Allgemeinbevölkerung mehr (Fach-)Hochschulabsolventen als in der MS-Kohorte der vorliegenden Arbeit, allerdings ist dort gleichzeitig der Anteil ohne jeglichen Abschluss höher.

In Bezug auf die Familienkonstellation wurde festgestellt, dass 436 Patienten (88,6 %) Geschwister haben, 56 (11,4 %) Einzelkinder sind. Laut Daten des Statistischen Bundesamts wiederum waren im Jahre 1960 (entsprechend des durchschnittlichen Geburtsjahrs der Kohorte mit einem mittleren Alter von 46,3 Jahren) im früheren Bundesgebiet 41,9 % aller ehelichen Geburten Einzelkinder, 58,1 % hatten Geschwister. Weit überdurchschnittlich war daher in unserer Kohorte der Anteil der mit Geschwistern aufgewachsenen Probanden.

3.3.3.2 Beschaffenheit der Umgebung

Des Weiteren wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfragt, ob die Probanden in ländlichem Umfeld, kleinstädtischem Milieu oder in der Großstadt aufgewachsen waren.

Eine Majorität der Befragten gab an, in eher ländlicher Umgebung aufgewachsen zu sein (s. Tab. 21). In jedem der drei Lebensabschnitte à fünf Jahre repräsentierte die ländliche Fraktion den Großteil der Befragten, wobei nach den ersten fünf Lebensjahren einige wenige in klein- und v. a. großstädtische Umgebung abwanderten. Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass bezüglich der mittels des Fragenkatalogs erfassbaren äußeren Einflüsse keine starke Divergenz innerhalb der drei Altersgruppen zu erkennen ist.

Tab. 21: Beschaffenheit der Umgebung nach Lebensabschnitt

Umgebung	Alter 0-5		Alter 6-10		Alter 11-15	
	N	%	N	%	N	%
ländlich	331	67,3	309	62,8	302	61,4
kleinstädtisch	56	11,4	63	12,8	70	14,2
großstädtisch	105	21,3	120	24,4	120	24,4

4 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das jahreszeitliche Geburtenprofil einer Kohorte von MS-Patienten zu ermitteln und eine potentielle Korrelation mit Umweltfaktoren - insbesondere der Zufuhr von Muttermilch im Säuglingsalter - zu untersuchen.

4.1 Allgemeines

Da bislang keine ähnlich gearteten Studien zur Multiplen Sklerose in diesen geographischen Breiten bzw. im Bereich Ostbayern durchgeführt wurden, bietet diese Untersuchungen die Möglichkeit eines überregionalen Vergleichs mit anderen MS-Populationen, sowohl in Hinblick auf den Geburtszeitpunkt Betroffener, als auch auf deren Stillverhalten.

Durch ihr großes regionales Einzugsgebiet versorgt die Neurologische Klinik und Poliklinik des Bezirksklinikums Regensburg eine bezüglich Alter und Geschlecht repräsentative Kohorte deutscher MS-Patienten (vgl. 3.1.1). Der hohe Frauenanteil von 65,6 % entsprach der klassischen Geschlechterverteilung der MS[1, 12].

Unter den Studienteilnehmern befanden sich Probanden mit positiver Familienanamnese: 15,7 % berichteten von weiteren Fällen von Encephalomyelitis disseminata in der Verwandtschaft (s. Tab. 20). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vorhergehenden westlichen Studien, die die familiäre Rekurrenz mit ca. 15 % quantifizierten[191]. Einerseits unterstreicht dieser hohe Anteil die Rolle genetischer Faktoren (vgl. 1.2.1). Andererseits könnten kausal beteiligte Umweltfaktoren durch zahlreiche Probanden mit eventuell starker familiärer Prädisposition an Stellenwert verlieren und die Ergebnisse der Untersuchung verfälschen.

Die Art der Durchführung der Untersuchung, die zugesicherte Wahrung der Anonymität, die Kontaktaufnahme per Post und die Freiwilligkeit der Teilnahme gewährleisteten einen

verhältnismäßig zwanglosen Rahmen. Da die Patienten selbst aufgrund des ätiologisch-präventiven Charakters dieser Studie keinen Vorteil aus ihrer Teilnahme ziehen konnten, wurde eine eher geringe Rücklaufquote erwartet. Dass diese jedoch mit 59,6 % im Vergleich zu anderen postalischen Fragebogenaktionen innerhalb Deutschlands (um die 20 % [192-194]) relativ hoch ausfiel, lässt großes Interesse bei den Probanden vermuten und stützt die Repräsentativität der Ergebnisse.

4.2 Die jahreszeitliche Geburtenverteilung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte ein von dem der gesunden Normalbevölkerung verschiedenes jahreszeitliches Geburtenprofil einer MS-Kohorte beschrieben werden. Der Nachweis einer Periodizität von 12 Monaten (s. Abb. 5) zeigte dabei den jahreszeitlichen Charakter der Geburtenverteilung. Ähnlich wie mehrere andere Studien zum Geburtszeitpunkt MS-Kranker in anderen Populationen und geographischen Breiten [70, 142, 148-151, 195, 196], wies das zugrunde liegende Kollektiv in Relation zur Normalbevölkerung einen signifikant höheren Anteil an Frühjahrsgeborenen mit einem Maximum im April auf. Eine saisonale Variation mit vergleichbaren Akrophasen im Geburtenprofil MS-Kranker wurde bereits für mehrere große Populationen in Nordeuropa [70, 142, 149, 151] dokumentiert. Zugleich bestätigte sich in der vorliegenden Studie ein Minimum der normalisierten Geburtenverteilung im Herbst, noch präziser (wenn auch nicht signifikant) im Oktober (s. Abb. 6 - 9). Bei dem männlichen Teil der Kohorte war ein größeres Ausmaß an zirkannualer Variation, also ein in stärkerem Maße schwankendes Geburtenprofil, verdeutlicht durch ein höheres Rate of Change der normalisierten Daten (290 % gegenüber 75 % beim weiblichen Kollektiv), festzustellen.

Das anhand dieser Kohorte erstellte jahreszeitliche Geburtenprofil steht nach Art und Ausmaß der Verteilung im Einklang mit den Ergebnissen der genannten früheren Studien.

Beachtlich ist die Konformität mit den Resultaten der Studie zum Geburtszeitpunkt von Patienten mit isolierter Optikusneuritis [146]. Koch et al. wiesen für ein Probandenkollektiv aus demselben Einzugsgebiet der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Bezirksklinikums Regensburg ebenfalls eine Akrophase im Frühjahr (Maximum im April) und einen korrespondierenden Nadir im Herbst (Minimum im Oktober) nach [146]. Zum einen könnte dies lediglich die Prädisposition der Patienten mit MON für die spätere Entwicklung einer MS unterstreichen, zum anderen könnte dies grundsätzlich auch auf verwandte ätiopathogenetische Faktoren deuten. Sicher tragen auch personelle Überschneidungen der beiden Kollektive durch Patienten mit Optikusneuritis als Erstsymptomatik, die in dieser Studie bewusst nicht ausgeschlossen wurden, dazu bei.

Das mehrfach nachgewiesene jahreszeitliche Geburtenprofil von MS- bzw. MON-Patienten legt nahe, dass die Geburt bzw. Neugeborenenzeit im Frühjahr bzw. entsprechend eine fetale Entwicklung während der Wintermonate verglichen mit den anderen Jahreszeiten ein höheres Risiko für die Entwicklung entzündlich demyelinisierender Krankheiten birgt. Dies lässt auf die Relevanz zeitlich assoziierter äußerer Einflüsse schließen. Prinzipiell ist eine kausale Beteiligung von Umweltfaktoren denkbar, die entweder postnatal auf den Patienten selbst, schon vor der Geburt auf die Schwangere oder in beiden Lebensphasen wirken.

Obwohl auch erbliche Faktoren die Periodizität beeinflussen könnten, wurde für unsere Untersuchung angenommen, dass die genetische Komponente der Encephalomyelitis bei der Betrachtung der jahreszeitlichen Verteilung vernachlässigt werden kann.

4.2.1 Mögliche postnatale Umweltfaktoren

4.2.1.1 Korrelation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und Stillrate

Da keine Angaben zur durchschnittlichen Stillrate der gesunden Normalbevölkerung in unseren Breitengraden zum Zwecke eines direkten Vergleichs zur Verfügung standen, wurde anhand des Geburtenprofils der Kohorte die Jahreszeit mit der höchsten normalisierten Geburtenrate (Frühling) mit der, die die niedrigste aufwies (Herbst), in Relation gesetzt. Die Geburt eines Individuums im Frühjahr wurde somit als Risikofaktor für die Entwicklung einer Encephalomyelitis disseminata betrachtet und im Herbst Geborene stellen die Niedriginzidenzgruppe für MS dar. Sollte die genannte Hypothese korrekt sein, so wären beim Vergleich der Stillanamnese Unterschiede zu erwarten, beispielsweise eine höhere Rate an nicht gestillten Personen, eine kürzere Stilldauer und/oder eine höhere Frequenz des Abstillens und somit ein Wegfall des Nestschutzes vor den infektionsträchtigen Wintermonaten bei den Frühjahrsgeborenen. Unter der Annahme schützender Effekte der Muttermilch wurde ergo eine höhere Stillrate im Herbst als im Frühjahr erwartet. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde lediglich bzgl. „gestillt“ und „nicht gestillt“ zwischen den vier nach dem jahreszeitlichen Geburtenprofil erstellten Subpopulationen unterschieden.

Stilldauer und Zeitpunkt des Abstillens wurden nicht mit dem Geburtszeitpunkt korreliert, diesbezüglich liegen uns insofern nur die absoluten Zahlen der Kohorte vor.

Beim Vergleich der Stillraten wurde im Einklang mit der erwarteten Konstellation festgestellt, dass Herbstgeborene signifikant häufiger gestillt wurden als die Subpopulation mit hohem MS-Risiko, die Frühjahrsgeborenen (93,8 % gegenüber 56,2 %). Es bestehen demnach eindeutige statistische Zusammenhänge zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und der Stillrate der Stichprobe (s. Tab. 11-12).

Eine vergleichbare Untersuchung der Stillrate unter mexikanischen MS-Kranken stellte eine höhere durchschnittliche Stilldauer von 8,2 Monaten fest. Die Tatsache, dass die gesunde Normalbevölkerung Mexikos jedoch über einen noch längeren Zeitraum gestillt wurde (12

Monate), spricht wiederum für MS-präventive Effekte der Muttermilch[125]. Dass die deutsche MS-Kohorte der vorliegenden Arbeit über einen weitaus kürzeren Zeitraum Muttermilch erhalten hatte, dürfte u. a. durch sozioökonomische und kulturelle Unterschiede zwischen beiden Ländern bedingt sein. Interessanterweise ist die MS-Prävalenz in Mexiko geringer als in Mitteleuropa (lt. [10] < 5/100.000). Derzeit belegen zahlreiche Arbeiten einen Anstieg der mexikanischen Prävalenz (auf 5-13/100.000[197, 198]), der u. a. mit einem Rückgang der Stillrate einhergeht[199]. Gonzales beschreibt eine Zunahme der MS-Inzidenz 20 Jahre nach einem drastischen Rückgang der Stillrate[169].

Auch die Ergebnisse einer neapolitanischen Studie, die die Stilldauer bei Patienten mit Encephalomyelitis disseminata untersuchte, legen schützende Effekte der Muttermilch nahe: Unter MS-Patienten fiel die Stilldauer deutlich geringer (8,4 Monate \pm 6,9) aus als bei gesunden Kontrollpersonen (12,5 \pm 7,5 Monate). Innerhalb der Patientenkohorte war außerdem die Quote derer höher, die nie gestillt wurden[170].

Die Stilldauer der dieser Arbeit zugrunde liegenden Kohorte variiert stark in Abhängigkeit vom Alter der Studienteilnehmer (s. Abb. 11). Die durchschnittliche Dauer des Muttermilchkonsums der Teilnehmer fällt nach den Dreißiger Jahren (Geburtszeitpunkt der ältesten Probanden) bis 1970 (als die jüngsten Studienteilnehmer geboren wurden) annähernd linear ab. Laut historischen Quellen wurden zu Anfang des 20. Jahrhunderts fast alle Kinder gestillt. Nach einem Einbruch der Stillrate vor dem ersten Weltkrieg wurde bis 1937 wieder häufiger gestillt, jedoch über einen kürzeren Zeitraum[200]. Mit Beginn der frühen Substitution der Muttermilch durch Ersatzprodukte nahm die Stillrate dann bis zu den 60er Jahren kontinuierlich ab[201]. Seit Beginn der 80er Jahre scheint bezüglich der Neugeborenenernährung allerdings wieder ein Trend zum Stillen zu bestehen, zumindest in den Ländern der westlichen Welt[202-204]. In Deutschland beispielsweise stieg die Stillrate vom Jahre 1986 (74 %) bis 2005 (81,5 %) an[205]: Kürzlich wurde eine Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS durchgeführt durch das RKI) publiziert, die Daten zu Verbreitung, Dauer und zeitlichem Trend des Stillens der Jahrgänge 1986 bis 2005 präsentiert. Über diese Jahrgänge hinweg stillten 76,7 % der befragten Mütter über eine durchschnittliche Dauer von 6,9 Monaten[205]. In den Jahrgängen 1998 bis 2001 wurde in 48 % der Fälle sogar länger als 6 Monate gestillt. Da die Probanden der vorliegenden Arbeit 1986 und früher geboren wurden, ist ein direkter Vergleich der KiGGS-Studie jedoch nicht möglich. Darüber hinaus liegen für die KiGGS-Kohorte keine Informationen zur MS-Rate oder der familiären Belastung in Hinblick auf Multiple Sklerose vor.

Deutschland gilt als Gebiet hoher MS-Prävalenz (> 30/100.000[10]). Aktuell berichtet eine thüringische Studie von einer Zunahme der Inzidenz auf 8/100.000/a (1998-2002), ein Wert, der bislang in Deutschland nie erreicht wurde[206]. Setzt man eine Verringerung des MS-Risikos durch den Konsum von Muttermilch voraus, passt die Häufung der Multiplen Sklerose zum

Tiefpunkt der Stillrate vor ca. 30 Jahren. Im Rahmen dieser Hypothese müsste angesichts des aktuellen positiven Trends zum Stillen die Inzidenz der Encephalomyelitis disseminata in Zukunft sinken.

Eine mögliche Erklärung für die Assoziation des Stillens mit der saisonalen Variation der Geburtsrate könnte darin bestehen, dass (setzt man eine Stilldauer von 6 Monaten voraus) im Herbst geborene Kinder durch das Stillen einen relativen Schutz im Winter und Frühling des darauf folgenden Jahres aufweisen und somit weniger anfällig sind für Infektionen, die das Auftreten einer MS im späteren Leben begünstigen. Im Frühjahr Geborene hingegen würden diesen Schutz in ihrem „ersten Winter“ allenfalls noch in geringerem Maß besitzen. Für diese Theorie spräche auch, dass die Mehrheit der Befragten im ersten Winter ihres Lebens ohne Nestschutz durch mütterliche Antikörper auskommen musste (s. Abb. 16).

Schützende Effekte der Muttermilch könnten außerdem nicht immunologischer Natur sein, und beispielsweise auf einer den Myelinisierungsprozess fördernden Wirkung beruhen[106].

Andererseits könnten, wie bereits in der Einleitung erörtert, ersatzweise verwendete Kuhmilchprodukte einen Risikofaktor für MS darstellen (s. 1.2.5). Dieser Zusammenhang ist jedoch, da die meisten Säuglinge - sei es zusätzlich zur Muttermilch oder in der Folgeperiode - auch Produkte auf Kuhmilchbasis erhalten, statistisch schwer zu erfassen.

Eine mögliche generelle Fehlerquelle bezüglich der erhobenen Daten zur frühkindlichen Ernährung besteht in ihrer Zuverlässigkeit. Die relevanten Begebenheiten liegen meist Generationen zurück, was die Qualität der diesbezüglichen Aussagen einschränkt. Meist fungierten die Mütter der Betroffenen als Informationsquelle (s. Abb. 18). Da gerade Ereignisse um die Geburt der eigenen Kinder, somit auch das Stillen, tendenziell sehr emotional wahrgenommen werden, sind objektive Angaben schwierig zu erhalten. Die Probanden bzw. deren Informationsquellen könnten zu sozial erwünschtem Verhalten und somit der Antwort „ja“ zum Thema Stillen verführt werden. Des Weiteren besteht durch die Darbietung der Antwortmöglichkeit „weiß nicht“ die Gefahr der Tendenz zur Mitte.

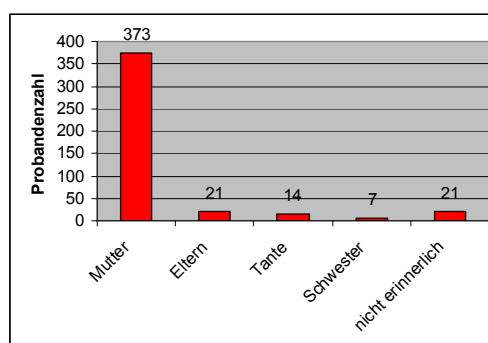


Abb. 18: Informationsquelle

4.2.1.2 Korrelation zwischen jahreszeitlichem Geburtenprofil und Infektionen

Ein wichtiger postnataler Faktor, der das MS-Risiko eines Individuums modifizieren könnte, sind Infektionen (vgl. 1.2.2). Legt man die Hypothese zugrunde, dass Infektionen mit einem z.B. viralen Erreger das Auftreten der Multiplen Sklerose wahrscheinlicher machen, wäre die Entstehung des jahreszeitlichen Geburtenprofils von MS-Kranken durch ein saisonell bedingt vermehrtes Auftreten solcher Infektionen erklärbar.

Die vorliegende Arbeit untersuchte im Speziellen die Häufigkeit von Infektionen mit Varizellen und Epstein-Barr-Virus sowie Infektionskrankheiten in spätem Alter, da frühere Arbeiten eine größere Häufigkeiten solcher Infektionen bei MS-Betroffenen fanden. Unter anderem sollen Patienten mit Encephalomyelitis disseminata verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ein höheres Alter bei Varizelleninfektion haben[115, 125].

Diese Theorie im Sinne einer Infektion im späten Kindesalter als kausale Komponente spräche per se gegen eine primäre Bedeutung des Stillens in der Genese der MS. Das entsprechende auslösende Agens würde dann zu einem späteren Zeitpunkt im Leben der Probanden angreifen.

Da keine gesunde Kontrollgruppe oder empirische Daten zur Normalbevölkerung zur Verfügung standen, wurde erneut die Auftrittshäufigkeit der jeweiligen Infektion zwischen den vier anhand des jahreszeitlichen Geburtenprofils erstellten Subgruppen verglichen. Es fand sich eine hochsignifikante Korrelation des jahreszeitlichen Geburtenprofils mit dem Alter bei Varizelleninfektion ($p \rightarrow 0$) im Sinne einer Häufung später Infektionen in der Hochinzidenzgruppe (= Frühjahrsgeborene). Analog zu früheren Studien[115, 125] sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung somit für eine nach dem sechsten Lebensjahr durchgemachte Varizelleninfektion als Risikofaktor für MS.

Auch das relativ späte Auftreten klassischer Kinderkrankheiten erhöht laut einer Studie von Granieri [110] das Erkrankungsrisiko für Multiple Sklerose. Diesbezüglich konnte die vergleichende Betrachtung der vier nach dem jahreszeitlichen Geburtenprofil erstellten Untergruppen der vorliegenden Arbeit jedoch keine Assoziation feststellen (s. Tab. 17).

In früheren Studien war außerdem eine Häufung des Pfeifferschen Drüsenfiebers unter MS-Kranken aufgefallen[126-128]. Die vorliegende Arbeit lieferte keine Hinweise auf eine Korrelation von EBV mit MS. Es fiel lediglich auf, dass sich unter den Herbstgeborenen kein einziges Individuum befand, das jemals am Vollbild der Infektiösen Mononukleose gelitten hatte, während 16,7 % der Frühjahrsgeborenen Pfeiffersches Drüsenfieber durchgemacht hatten (s. Tab. 18). Da besagte Untersuchungen in der Regel jedoch auf serologischen Analysen basierten, konnte nicht auf Vergleichswerte zurückgegriffen werden. In Bezug auf infektiologische Fragestellungen wurde deutlich, dass der angewandte Fragebogen teilweise ungeeignet ist, valide Aussagen zu treffen. Zur objektiven Erfassung einer stattgehabten EBV-

Infektion bieten sich für zukünftige Studien serologische Untersuchungen im Rahmen einer standardisierten Blutentnahme bei einer Kohorte MS-Kranker an.

4.2.2 Mögliche pränatale Umweltfaktoren

Auf die Mutter und/oder das Kind wirkende Umweltfaktoren könnten das MS-Risiko zum Zeitpunkt der Geburt schon beeinflusst haben. Bereits in der Einleitung angesprochene jahreszeitliche Variationen der Nahrungs- und Nährstoffaufnahme der Mutter während der Schwangerschaft könnten eine Rolle spielen. Bei der Analyse der Ernährung schwangerer Frauen und der Geburtsmaße ihrer Babys fanden Watson und Mitarbeiter signifikante jahreszeiten- und witterungsassoziierte Unterschiede bezüglich der mütterlichen Aufnahme von Fetten, Kohlenhydraten, diversen Vitaminen, Elektrolyten und Spurenelementen, welche sich auch in den Körpermaßen der Säuglinge niederschlugen. Da diese saisonalen Schwankungen die Fetalentwicklung auf zellulärer Ebene zu beeinflussen scheinen, könnten sie das Risiko von Krankheiten mit jahreszeitlichem Geburtenprofil wie der Encephalomyelitis disseminata mitbestimmen[207]. Manche Autoren assoziieren beispielsweise das Auftreten der MS mit hohem Konsum der Schwangeren von Triglyceriden tierischen Ursprungs, die relativ arm an ungesättigten Fettsäuren - wichtige Bausteine der Myelinsynthese - sind[106].

Denkbar ist ebenfalls eine Beeinflussung des MS-Risikos durch die Jahreszeitenfolge mit Unterschieden in der Intensität der Sonnenexposition (und entsprechender Vitamin D-Synthese)[208]. Ein derartiger kausaler Zusammenhang stünde auch im Einklang mit der geographischen Verteilung der MS[108]: Gebiete mit hoher Sonneneinstrahlung (z.B. am Äquator) weisen eine niedrigere MS-Prävalenz auf als solche mit geringer Sonnenexposition (z.B. Nordeuropa)[10]. Außerdem wurden bei MS-Kranken niedrigere Spiegel an aktiven Vitamin-D-Metaboliten festgestellt[209]. Vitamin-D-Metaboliten wie 1,25-Dihydroxyvitamin D werden immunmodulatorische, antiinflammatorische Effekte zugeschrieben[109].

Einige der bisher erwähnten möglichen Umweltfaktoren könnten das MS-Risiko sowohl prä- als auch postnatal beeinflussen: Jahreszeitenabhängige Variationen der Nahrungs- und Nährstoffaufnahme [207] beispielsweise könnten auf die Schwangere oder den Säugling wirken[106]. Auch saisonelle klimatische Unterschiede wie z. B. Sonnenexposition und nicht zuletzt der davon abhängige Vitamin-D-Stoffwechsel sind denkbar. Eine intrauterine Infektion ist ebenfalls nicht ausgeschlossen.

4.3 Demographische Daten

4.3.1 Sozioökonomischer Status

Da beschrieben wurde, dass Personen mit Multipler Sklerose statistisch betrachtet höhere soziale Positionen und einen besseren Bildungsstandard als Patienten mit anderen neurologischen Störungen aufweisen[169], wurde in der vorliegenden Studie versucht, die sozioökonomische Stellung unserer Probanden anhand deskriptiver Parameter wie des schulischen Werdegangs und der Geschwisterzahl abzuschätzen.

Laut Daten des Statistischen Bundesamts zum Bildungsstand ist der Anteil an (Fach-)Hochschulabsolventen in der Allgemeinbevölkerung höher als in dieser MS-Kohorte, allerdings fällt auch die Zahl der Individuen ohne jeglichen Abschluss höher aus. Der direkte Vergleich gestaltet sich jedoch schwierig, da zum einen die Altersverteilung innerhalb der MS-Kohorte mit einer Standardabweichung von $\pm 11,6$ Jahren erheblich divergiert, zum anderen diese Daten im Gegensatz zu den gesamtdeutschen des statistischen Bundesamts auf regionaler Ebene in Ostbayern erhoben wurden.

In Bezug auf die Familienkonstellation konnte festgestellt werden, dass 436 Patienten (52,8 %) Geschwister haben, 56 (6,8 %) Einzelkinder sind. Während Großfamilien tendenziell häufiger in niedrigeren sozialen Schichten vorkommen, galt eine geringe Kinderzahl über viele Jahre als Wohlstandsindikator.

Neben ihrer Funktion als Parameter für den sozioökonomischen Status könnte die Präsenz von Geschwistern auch in Hinblick auf die infektiologische Hypothese der MS eine wesentliche Rolle spielen. Im Kernpunkt stünde dann jedoch unabhängig von der Stillperiode eine Infektion im späten Kindesalter: Die Wahrscheinlichkeit, früh in Kontakt mit Kinderkrankheiten zu kommen, die in späterem Lebensalter einen Risikofaktor für die Entwicklung der MS darstellen könnten, ist für das Jüngste von mehreren Geschwistern hoch. Zahlreiche Veröffentlichungen postulierten entsprechend eine Häufung der Encephalomyelitis disseminata unter älteren Geschwistern sowie bei Einzelkindern (z.B.[210]). Aktuellere Studien konnten jedoch Zusammenhänge der MS mit der Geburtenfolge widerlegen [78, 211].

Insgesamt sind relevante Aussagen zum sozioökonomischen Status der Kohorte ob ihrer Heterogenität nur bedingt möglich. Um einen validen Vergleich mit der gesunden Allgemeinbevölkerung anstellen zu können, wären entsprechende Datensätze (z. B. im Rahmen eines standardisierten Fragebogens) nötig. Zur Ergänzung weiterführender Studien böte sich beispielsweise neben dem Berufsbild der Eltern das des Patienten selbst, ggf. mit dem Bruttoeinkommen als Item, an.

4.3.2 Umgebung während der Kindheit

Sowohl die geographische Verteilung der Multiplen Sklerose (vgl. Abb. 1) als auch zielgerichtete Studien[212] zeigen eine Häufung der Krankheit in dicht besiedelten Gebieten. Das dieser Untersuchung zugrunde liegende Kollektiv verbrachte die ersten 15 Lebensjahre größtenteils in ländlichem Gebiet. Es lagen keine vergleichbaren Daten zur gesunden Normalbevölkerung der entsprechenden Region vor.

4.4 Ausblick

Die vorliegende Studie zeigte bezüglich der zu Multipler Sklerose prädisponierenden Umweltfaktoren interessante Ergebnisse. Das jahreszeitliche Geburtenprofil von MS-Patienten konnte auch in dieser Untersuchung bestätigt werden. Aufgrund der gefundenen statistischen Zusammenhänge erscheinen kausale Zusammenhänge insbesondere zwischen Geburtszeitpunkt und Qualität bzw. Dauer der frühkindlichen Ernährung denkbar.

Hilfreich wäre im nächsten Schritt die Analyse der frühkindlichen Ernährung einer vergleichbaren gesunden Kontrollgruppe bzw. einer Kohorte von Patienten mit anderen, nicht mit der MS verwandten Erkrankungen. Ein Kollektiv aus dem Einzugsgebiet der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Bezirksklinikums mit einer ähnlichen Altersstruktur wäre hierzu prinzipiell geeignet. Als Vergleichsgruppe böten sich Depressionspatienten an, da ihr Alters- und Geschlechtsprofil nicht stark von dem der MS divergiert. Außerdem wären Informationen zur Stillrate der Normalbevölkerung von Interesse.

Sollte sich der statistische Zusammenhang zwischen frühkindlicher Ernährung und MS-Risiko erhärten lassen, wären weitere Studien erforderlich, die den Mechanismus der Beeinflussung untersuchen. Ein durch Stillen erworbener relativer Schutz gegenüber einer nach wie vor nicht heilbaren Erkrankung wäre in jedem Fall ein weiteres starkes Argument für eine natürliche Ernährung im frühesten Kindesalter, mit allen - auch gesellschaftlichen - Konsequenzen.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1221-31.
2. Kurtzke, J.F., *Multiple sclerosis: what's in a name?* Neurology, 1988. **38**(2): p. 309-14.
3. Hafler, D.A., *Multiple sclerosis*. J Clin Invest, 2004. **113**(6): p. 788-94.
4. Medaer, R., *Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century?* Acta Neurol Scand, 1979. **60**(3): p. 189-92.
5. Pearce, J.M., *Historical descriptions of multiple sclerosis*. Eur Neurol, 2005. **54**(1): p. 49-53.
6. Charcot, J.M., *Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière, recueillies et publiées par Bourneville*. 3 ed. Vol. 1. 1877, Paris: Delahaye et Lecrosnier.
7. Poser, C.M. and V.V. Brinar, *Diagnostic criteria for multiple sclerosis*. Clin Neurol Neurosurg, 2001. **103**(1): p. 1-11.
8. Hein, T. and W. Hopfenmüller, *Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland*. Der Nervenarzt, 2004. **71**(4): p. 288-294.
9. Flachenecker, P., *Epidemiology of neuroimmunological diseases*. J Neurol, 2006. **253 Suppl 5**: p. V2-8.
10. Kurtzke, J.F., *A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one*. Acta Neurol Scand, 1975. **51**(2): p. 110-36.
11. Krämer, G. and R. Besser, *Mutliple Sklerose. Information für Betroffene und Interessierte*. Vol. 3. 1997, Stuttgart: Trias Verlag.
12. Noseworthy, J.H., et al., *Multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. **343**(13): p. 938-52.
13. Hauser, S.L., et al., *Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions*. Ann Neurol, 1986. **19**(6): p. 578-87.
14. Traugott, U., E.L. Reinherz, and C.S. Raine, *Multiple sclerosis: distribution of T cell subsets within active chronic lesions*. Science, 1983. **219**(4582): p. 308-10.

15. Woodrooffe, M.N., et al., *Immunocytochemical characterisation of the immune reaction in the central nervous system in multiple sclerosis. Possible role for microglia in lesion growth.* J Neurol Sci, 1986. **74**(2-3): p. 135-52.
16. Prat, A. and J. Antel, *Pathogenesis of multiple sclerosis.* Curr Opin Neurol, 2005. **18**(3): p. 225-30.
17. Hartung, H.P., A. Bar-Or, and Y. Zoukos, *What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS?* J Neurol, 2004. **251 Suppl 5**: p. v12-v29.
18. Compston, A., *The pathological anatomy of the lesion in multiple sclerosis.* Brain Res Bull, 1999. **50**(5-6): p. 463-4.
19. Frohman, E.M., M.K. Racke, and C.S. Raine, *Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis.* N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 942-55.
20. Trapp, B.D., et al., *Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis.* N Engl J Med, 1998. **338**: p. 278-285.
21. Mahad, D., H. Lassmann, and D. Turnbull, *Review: Mitochondria and disease progression in multiple sclerosis.* Neuropathol Appl Neurobiol, 2008. **34**(6): p. 577-89.
22. Miller, D., et al., *Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis.* Lancet Neurol, 2005. **4**(5): p. 281-8.
23. Confavreux, C., et al., *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis.* N Engl J Med, 2000. **343**(20): p. 1430-8.
24. Hooge, J.P. and W.K. Redekop, *Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis.* Neurology, 1995. **45**(7): p. 1294-6.
25. Palace, J., *Making the diagnosis of multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71 Suppl 2**: p. ii3-8.
26. Polman, C.H., J.S. Wolinsky, and S.C. Reingold, *Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later.* Mult Scler, 2005. **11**(1): p. 5-12.
27. Thompson, E.J., et al., *Oligoclonal immunoglobulins and plasma cells in spinal fluid of patients with multiple sclerosis.* Br Med J, 1979. **1**(6155): p. 16-7.
28. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.* Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
29. O'Riordan, J.I., et al., *The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up.* Brain, 1998. **121 (Pt 3)**: p. 495-503.
30. McFarland, H.F., et al., *The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2002. **8**(1): p. 40-51.
31. Miller, D.H. and A.J. Thompson, *Nuclear magnetic resonance monitoring of treatment and prediction of outcome in multiple sclerosis.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1999. **354**(1390): p. 1687-95.
32. Harting, I., U. Meyding-Lamadé, and S. Hähnel, *Formal MRI Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis.* Radiologie up2date, 2004. **4**: p. 107-122.
33. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.* Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 121-7.

34. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
35. Goodin, D.S., et al., *Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines*. Neurology, 2002. **58**(2): p. 169-78.
36. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, t.U.o.B.C.M.M.A.G., *Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group*. Neurology, 1995. **45**(7): p. 1277-85.
37. Jacobs, L.D., et al., *Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)*. Ann Neurol, 1996. **39**(3): p. 285-94.
38. Li, D.K. and D.W. Paty, *Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*. Ann Neurol, 1999. **46**(2): p. 197-206.
39. Gran, B., et al., *Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate*. Neurology, 2000. **55**(11): p. 1704-14.
40. Johnson, K.P., et al., *Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*. Mult Scler, 2000. **6**(4): p. 255-66.
41. Perumal, J., et al., *Glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: a review*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2006. **2**(6): p. 1019-29.
42. Bartt, R.E., *Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy*. Curr Opin Neurol, 2006. **19**(4): p. 341-9.
43. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 899-910.
44. Tenser, R.B., *Natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(22): p. 2387-9; author reply 2387-9.
45. Yousry, T.A., et al., *Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 924-33.
46. Fox, E.J., *Mechanism of action of mitoxantrone*. Neurology, 2004. **63**(12 Suppl 6): p. S15-8.
47. Millefiorini, E., et al., *Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome*. J Neurol, 1997. **244**(3): p. 153-9.
48. Avasarala, J.R., et al., *Rapid onset mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis*. Mult Scler, 2003. **9**(1): p. 59-62.
49. Rieckmann, P., et al., *Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application*. J Neurol, 2004. **251**(11): p. 1329-39.
50. Buchman, A.L., *Side effects of corticosteroid therapy*. J Clin Gastroenterol, 2001. **33**(4): p. 289-94.
51. Henze, T., *[Symptomatic therapy of multiple sclerosis]*. Nervenarzt, 2004. **75 Suppl 1**: p. 2-39.

52. Henze, T., P. Rieckmann, and K.V. Toyka, *Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society*. Eur Neurol, 2006. **56**(2): p. 78-105.
53. Pollmann, W., et al., [*Therapy of pain syndromes in multiple sclerosis -- an overview with evidence-based recommendations*]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2005. **73**(5): p. 268-85.
54. Sachais, B.A., J.N. Logue, and M.S. Carey, *Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1977. **34**(7): p. 422-8.
55. Ben Smail, D., et al., *Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients*. Mult Scler, 2006. **12**(1): p. 101-3.
56. Rode, G., et al., [*Medical treatment of spasticity*]. Neurochirurgie, 2003. **49**(2-3 Pt 2): p. 247-55.
57. Snow, B.J., et al., *Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study*. Ann Neurol, 1990. **28**(4): p. 512-5.
58. Hyman, N., et al., *Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(6): p. 707-12.
59. Koch, M., et al., *Tremor in multiple sclerosis*. J Neurol, 2007. **254**(2): p. 133-45.
60. Drutz, H.P., et al., *Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1999. **10**(5): p. 283-9.
61. Jacquetin, B. and J. Wyndaele, *Tolterodine reduces the number of urge incontinence episodes in patients with an overactive bladder*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. **98**(1): p. 97-102.
62. Cardozo, L., et al., *Efficacy of tiroprium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial*. BJU Int, 2000. **85**(6): p. 659-64.
63. Fowler, C.J., et al., *A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(5): p. 700-5.
64. Dula, E., et al., *Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The Apomorphine Study Group*. Urology, 2000. **56**(1): p. 130-5.
65. Krupp, L.B., et al., *Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo*. Neurology, 1995. **45**(11): p. 1956-61.
66. Rossini, P.M., et al., *Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine*. Mult Scler, 2001. **7**(6): p. 354-8.
67. Schiffer, R.B. and N.M. Wineman, *Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis*. Am J Psychiatry, 1990. **147**(11): p. 1493-7.
68. Eichhorst, H., *Veber infantile and hereditare multiple sklerosis*. Arch Pathol Anat Physiol Klin Med, 1896(146): p. 173-92.
69. Ebers, G.C., A.D. Sadovnick, and N.J. Risch, *A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group*. Nature, 1995. **377**(6545): p. 150-1.
70. Willer, C.J., et al., *Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study*. Bmj, 2005. **330**(7483): p. 120.

71. Sadovnick, A.D., et al., *Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group.* Lancet, 1996. **347**(9017): p. 1728-30.
72. Sadovnick, A.D., et al., *A population-based study of multiple sclerosis in twins: update.* Ann Neurol, 1993. **33**(3): p. 281-5.
73. Sadovnick, A.D., P.A. Baird, and R.H. Ward, *Multiple sclerosis: updated risks for relatives.* Am J Med Genet, 1988. **29**(3): p. 533-41.
74. Robertson, N.P., et al., *Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis.* Brain, 1996. **119 (Pt 2)**: p. 449-55.
75. Carton, H., et al., *Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(4): p. 329-33.
76. Willer, C.J., et al., *Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(22): p. 12877-82.
77. Ebers, G.C., et al., *Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings.* Lancet, 2004. **363**(9423): p. 1773-4.
78. Sadovnick, A.D., I.M. Yee, and G.C. Ebers, *Multiple sclerosis and birth order: a longitudinal cohort study.* Lancet Neurol, 2005. **4**(10): p. 611-7.
79. Ebers, G.C., et al., *A population-based study of multiple sclerosis in twins.* N Engl J Med, 1986. **315**(26): p. 1638-42.
80. Dyment, D.A., G.C. Ebers, and A.D. Sadovnick, *Genetics of multiple sclerosis.* Lancet Neurol, 2004. **3**(2): p. 104-10.
81. Giordano, M. and P. Momigliano-Richiardi, *Maternal effect in multiple sclerosis.* Lancet, 2004. **363**(9423): p. 1748-9.
82. Robertson, N.P., et al., *Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis.* Lancet, 1997. **349**(9065): p. 1587-90.
83. Ebers, G.C., et al., *Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring.* Canadian Collaborative Study Group. Ann Neurol, 2000. **48**(6): p. 927-31.
84. Barcellos, L.F., et al., *Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis.* Hum Mol Genet, 2006. **15**(18): p. 2813-24.
85. Sawcer, S., *A new era in the genetic analysis of multiple sclerosis.* Curr Opin Neurol, 2006. **19**(3): p. 237-41.
86. Thorsby, E., *Invited anniversary review: HLA associated diseases.* Hum Immunol, 1997. **53**(1): p. 1-11.
87. Fogdell, A., et al., *The multiple sclerosis- and narcolepsy-associated HLA class II haplotype includes the DRB5*0101 allele.* Tissue Antigens, 1995. **46**(4): p. 333-6.
88. Hafler, D.A., et al., *Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study.* N Engl J Med, 2007. **357**(9): p. 851-62.
89. Ebers, G.C., et al., *A full genome search in multiple sclerosis.* Nat Genet, 1996. **13**(4): p. 472-6.
90. Kurtzke, J.F., *Multiple sclerosis: changing times.* Neuroepidemiology, 1991. **10**(1): p. 1-8.
91. Pugliatti, M., S. Sotgiu, and G. Rosati, *The worldwide prevalence of multiple sclerosis.* Clin Neurol Neurosurg, 2002. **104**(3): p. 182-91.

92. Sumelahti, M.L., et al., *Multiple sclerosis in Finland: incidence trends and differences in relapsing remitting and primary progressive disease courses*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(1): p. 25-8.
93. Celius, E.G. and B. Vandvik, *Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period*. Eur J Neurol, 2001. **8**(5): p. 463-9.
94. Donnan, P.T., et al., *Multiple sclerosis in Tayside, Scotland: detection of clusters using a spatial scan statistic*. Mult Scler, 2005. **11**(4): p. 403-8.
95. Pugliatti, M., et al., *Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk*. Acta Neurol Scand, 2001. **103**(1): p. 20-6.
96. Dahl, O.P., et al., *Multiple sclerosis in Nord-Trondelag County, Norway: a prevalence and incidence study*. Acta Neurol Scand, 2004. **109**(6): p. 378-84.
97. Dean, G., R. Brady, and H. McLoughlin, *Motor neurone disease and multiple sclerosis among immigrants to Britain*. Br J Prev Soc Med, 1977. **31**(3): p. 141-7.
98. Elian, M., S. Nightingale, and G. Dean, *Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. **53**(10): p. 906-11.
99. Alter, M., U. Leibowitz, and J. Speer, *Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel*. Arch Neurol, 1966. **15**(3): p. 234-7.
100. DeStefano, F., et al., *Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults*. Arch Neurol, 2003. **60**(4): p. 504-9.
101. Grant, I., et al., *Severely threatening events and marked life difficulties preceding onset or exacerbation of multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989. **52**(1): p. 8-13.
102. Goodin, D.S., et al., *The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 1999. **52**(9): p. 1737-45.
103. Cendrowski, W., et al., *Epidemiological study of multiple sclerosis in western Poland*. Eur Neurol, 1969. **2**(2): p. 90-108.
104. Landtblom, A.M., et al., *Multiple sclerosis and exposure to organic solvents, investigated by genetic polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 enzyme systems*. Neurol Sci, 2003. **24**(4): p. 248-51.
105. Marrie, R.A., *Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology*. Lancet Neurol, 2004. **3**(12): p. 709-18.
106. Christensen, J.C., *Multiple sclerosis: some epidemiological clues to etiology*. Acta Neurol Latinoam, 1975. **21**(1-4): p. 66-85.
107. van der Mei, I.A., et al., *Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study*. Bmj, 2003. **327**(7410): p. 316.
108. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors*. Ann Neurol, 2007. **61**(6): p. 504-13.
109. Smolders, J., et al., *Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review*. J Neuroimmunol, 2008. **194**(1-2): p. 7-17.

110. Granieri, E. and I. Casetta, *Selected reviews common childhood and adolescent infections and multiple sclerosis*. Neurology, 1997. **49**(2 Suppl 2): p. S42-54.
111. Pekmezovic, T., M. Jarebinski, and J. Drulovic, *Childhood infections as risk factors for multiple sclerosis: Belgrade case-control study*. Neuroepidemiology, 2004. **23**(6): p. 285-8.
112. Casetta, I., et al., *Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy*. Neuroepidemiology, 1994. **13**(3): p. 120-8.
113. Gusev, E., et al., *Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow*. Acta Neurol Scand, 1996. **94**(6): p. 386-94.
114. Zilber, N. and E. Kahana, *Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel*. Acta Neurol Scand, 1996. **94**(6): p. 395-403.
115. Italian Multiple Sclerosis Study Group, *Migration and infectious diseases in the etiology of multiple sclerosis: a case-control study*. Battaglia MA, ed. Multiple sclerosis research. International conference proceedings. Amsterdam: Excerpta Medica, 1989: p. 147-58.
116. Sullivan, C.B., B.R. Visscher, and R. Detels, *Multiple sclerosis and age at exposure to childhood diseases and animals: cases and their friends*. Neurology, 1984. **34**(9): p. 1144-8.
117. Compston, D.A., et al., *Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls*. Brain, 1986. **109** (Pt 2): p. 325-44.
118. Alter, M. and W. Cendrowski, *Multiple sclerosis and childhood infections*. Neurology, 1976. **26**(3): p. 201-4.
119. Haile, R., et al., *A study of measles virus and canine distemper virus antibodies, and of childhood infections in multiple sclerosis patients and controls*. J Neurol Sci, 1982. **56**(1): p. 1-10.
120. Gronning, M., et al., *Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis. A case-control study*. Neuroepidemiology, 1993. **12**(2): p. 61-9.
121. Hernan, M.A., et al., *Multiple sclerosis and age at infection with common viruses*. Epidemiology, 2001. **12**(3): p. 301-6.
122. Hays, P., *Multiple sclerosis and delayed mumps*. Acta Neurol Scand, 1992. **85**(3): p. 200-3.
123. Bachmann, S. and J. Kesselring, *Multiple sclerosis and infectious childhood diseases*. Neuroepidemiology, 1998. **17**(3): p. 154-60.
124. Kurtzke, J.F., et al., *Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 7. Results of a case control questionnaire with multiple controls*. Acta Neurol Scand, 1997. **96**(3): p. 149-57.
125. Tarrats, R., et al., *Varicella, ephemeral breastfeeding and eczema as risk factors for multiple sclerosis in Mexicans*. Acta Neurol Scand, 2002. **105**(2): p. 88-94.
126. Ascherio, A. and M. Munch, *Epstein-Barr virus and multiple sclerosis*. Epidemiology, 2000. **11**(2): p. 220-4.
127. Haahr, S., et al., *A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 2004. **109**(4): p. 270-5.
128. DeLorenze, G.N., et al., *Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up*. Arch Neurol, 2006. **63**(6): p. 839-44.
129. Christensen, T., *Human herpesviruses in MS*. Int MS J, 2007. **14**(2): p. 41-7.

130. Bagos, P.G., G. Nikolopoulos, and A. Ioannidis, *Chlamydia pneumoniae infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis*. *Mult Scler*, 2006. **12**(4): p. 397-411.
131. Perron, H., et al., *Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. **94**(14): p. 7583-8.
132. Christensen, T., et al., *Gene-environment interactions in multiple sclerosis: innate and adaptive immune responses to human endogenous retrovirus and herpesvirus antigens and the lectin complement activation pathway*. *J Neuroimmunol*, 2007. **183**(1-2): p. 175-88.
133. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection*. *Ann Neurol*, 2007. **61**(4): p. 288-99.
134. Ascherio, A. and K. Munger, *Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention*. *Semin Neurol*, 2008. **28**(1): p. 17-28.
135. Lunemann, J.D., et al., *Epstein-barr virus: environmental trigger of multiple sclerosis?* *J Virol*, 2007. **81**(13): p. 6777-84.
136. Myhr, K.M., et al., *Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case-control study from western Norway*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. **64**(4): p. 539-42.
137. Wandinger, K., et al., *Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS*. *Neurology*, 2000. **55**(2): p. 178-84.
138. Sundstrom, P., et al., *An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study*. *Neurology*, 2004. **62**(12): p. 2277-82.
139. Lunemann, J.D. and C. Munz, *Epstein-Barr virus and multiple sclerosis*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2007. **7**(3): p. 253-8.
140. Lunemann, J.D., et al., *EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2*. *J Exp Med*, 2008. **205**(8): p. 1763-73.
141. Sundstrom, P., et al., *EBNA-1 reactivity and HLA DRB1*1501 as statistically independent risk factors for multiple sclerosis: a case-control study*. *Mult Scler*, 2008. **14**(8): p. 1120-2.
142. Torrey, E.F., et al., *Seasonal birth patterns of neurological disorders*. *Neuroepidemiology*, 2000. **19**(4): p. 177-85.
143. Procopio, M. and P.K. Marriott, *Seasonality of birth in epilepsy: a Danish study*. *Acta Neurol Scand*, 1998. **98**(5): p. 297-301.
144. Ajdacic-Gross, V., J. Wang, and F. Gutzwiller, *Season of birth in amyotrophic lateral sclerosis*. *Eur J Epidemiol*, 1998. **14**(4): p. 359-61.
145. Postuma, R.B., et al., *Is there seasonal variation in risk of Parkinson's disease?* *Mov Disord*, 2007. **22**(8): p. 1097-101.
146. Koch, H.J. and A. Steinbrecher, *Seasonal pattern of births in patients with optic neuritis*. *Chronobiol Int*, 2005. **22**(5): p. 945-8.
147. Beck, R.W., et al., *High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial*. *Arch Ophthalmol*, 2003. **121**(7): p. 944-9.

- 148.Salemi, G., et al., *Is season of birth associated with multiple sclerosis?* Acta Neurol Scand, 2000. **101**(6): p. 381-3.
- 149.Templer, D.I., et al., *Season of birth in multiple sclerosis.* Acta Neurol Scand, 1992. **85**(2): p. 107-9.
- 150.Wiberg, M. and D.I. Templer, *Season of birth in multiple sclerosis in Sweden: Replication of Denmark findings.* J Orthomol Med, 1994(9): p. 71-74.
- 151.Sadovnick, A.D. and I.M. Yee, *Season of birth in multiple sclerosis.* Acta Neurol Scand, 1994. **89**(3): p. 190-1.
- 152.Bharanidharan, P., *Monthly distribution of multiple sclerosis patients' births.* Int J Biometeorol, 1997. **40**(2): p. 117-8.
- 153.Tremlett, H.L. and V.A. Devonshire, *Does the season or month of birth influence disease progression in multiple sclerosis?* Neuroepidemiology, 2006. **26**(4): p. 195-8.
- 154.Turck, D., *[Breast feeding: health benefits for child and mother.]* Arch Pediatr, 2005. **12S3**: p. S145-S165.
- 155.Leung, A.K. and R.S. Sauve, *Breast is best for babies.* J Natl Med Assoc, 2005. **97**(7): p. 1010-9.
- 156.Morrow, A.L. and J.M. Rangel, *Human milk protection against infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care.* Semin Pediatr Infect Dis, 2004. **15**(4): p. 221-8.
- 157.Chantry, C.J., C.R. Howard, and P. Auinger, *Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children.* Pediatrics, 2006. **117**(2): p. 425-32.
- 158.Cunningham, A.S., D.B. Jelliffe, and E.F. Jelliffe, *Breast-feeding and health in the 1980s: a global epidemiologic review.* J Pediatr, 1991. **118**(5): p. 659-66.
- 159.Mitchell, E.A., *Recommendations for sudden infant death syndrome prevention: a discussion document.* Arch Dis Child, 2007. **92**(2): p. 155-9.
- 160.Smith, M.M., et al., *Influence of breastfeeding on cognitive outcomes at age 6-8 years: follow-up of very low birth weight infants.* Am J Epidemiol, 2003. **158**(11): p. 1075-82.
- 161.Muraro, A., et al., *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations.* Pediatr Allergy Immunol, 2004. **15**(4): p. 291-307.
- 162.Gartner, L.M., et al., *Breastfeeding and the use of human milk.* Pediatrics, 2005. **115**(2): p. 496-506.
- 163.van Odijk, J., et al., *Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations.* Allergy, 2003. **58**(9): p. 833-43.
- 164.Jenness, R., *The composition of human milk.* Semin Perinatol, 1979. **3**(3): p. 225-39.
- 165.Hanson, L.A., et al., *The transfer of immunity from mother to child.* Ann N Y Acad Sci, 2003. **987**: p. 199-206.
- 166.Vieira, P. and K. Rajewsky, *The half-lives of serum immunoglobulins in adult mice.* Eur J Immunol, 1988. **18**(2): p. 313-6.
- 167.Hofvander, Y., *Why women don't breastfeed: a national survey.* Acta Paediatr, 2003. **92**(11): p. 1243-4.
- 168.Gracey, M., *Child health implications of worldwide urbanization.* Rev Environ Health, 2003. **18**(1): p. 51-63.

169. Gonzalez, O. and J. Sotelo, *Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. **59**(5): p. 528-30.
170. Pisacane, A., et al., *Breast feeding and multiple sclerosis.* Bmj, 1994. **308**(6941): p. 1411-2.
171. Islam, S.K., et al., *Immune components (IgA, IgM, IgG, immune cells) of colostrum of Bangladeshi mothers.* Pediatr Int, 2006. **48**(6): p. 543-8.
172. Vassilev, T.L. and K.V. Veleva, *Natural polyreactive IgA and IgM autoantibodies in human colostrum.* Scand J Immunol, 1996. **44**(5): p. 535-9.
173. Vassilev, T.L., et al., *An IgA, IgG and IgM-containing human immunoglobulin for oral administration to high-risk bottle-fed newborns. I. Immunochemical characterisation and antibody activity.* Int J Hematol, 1997. **65**(3): p. 277-83.
174. Wheeler, T.T., et al., *Immune components of colostrum and milk--a historical perspective.* J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2007. **12**(4): p. 237-47.
175. Lauer, K., *Diet and multiple sclerosis.* Neurology, 1997. **49**(2 Suppl 2): p. S55-61.
176. Malosse, D., et al., *Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study.* Neuroepidemiology, 1992. **11**(4-6): p. 304-12.
177. Guggenmos, J., et al., *Antibody cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and the milk protein butyrophilin in multiple sclerosis.* J Immunol, 2004. **172**(1): p. 661-8.
178. Gardinier, M.V., et al., *Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a unique member of the immunoglobulin superfamily.* J Neurosci Res, 1992. **33**(1): p. 177-87.
179. Sospedra, M. and R. Martin, *Molecular mimicry in multiple sclerosis.* Autoimmunity, 2006. **39**(1): p. 3-8.
180. Fujinami, R.S., et al., *Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease.* Clin Microbiol Rev, 2006. **19**(1): p. 80-94.
181. Samarkos, M. and G. Vaiopoulos, *The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases.* Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005. **4**(1): p. 99-103.
182. Stefferl, A., et al., *Myelin oligodendrocyte glycoprotein induces experimental autoimmune encephalomyelitis in the "resistant" Brown Norway rat: disease susceptibility is determined by MHC and MHC-linked effects on the B cell response.* J Immunol, 1999. **163**(1): p. 40-9.
183. Shumway, R.H., *Applied statistical time series analysis.* Englewood Cliffs. Prentice Hall, 1988.
184. Mojon, A., J.R. Fernandez, and R.C. Hermida, *Chronolab: an interactive software package for chronobiologic time series analysis written for the Macintosh computer.* Chronobiol Int, 1992. **9**(6): p. 403-12.
185. Siegel, S. and N.J. Castellani, *Nonparametric Statistics for the Behavioural Sciences.* New York. McGraw Hill, 1988.
186. Zar, J.H., *Biostatistical Analysis.* 1984, New Jersey, USA: Prentice-Hall.
187. Haus, E. and Y. Touitou, *Chronobiology in Laboratory Medicine.* Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine, ed. Y. Touitou and E. Haus. 1994, Berlin & Heidelberg: Springer. 693.
188. Werner, J., *Biomathematik und medizinische Statistik. Eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen.* 2 ed. 1992, München [u.a.]: Urban & Schwarzenberg.
189. Bortz, J., *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler.* 6 ed. 2004: Springer.

190. Statistisches Bundesamt, *Bildung im Zahlenspiegel*. 2006.
191. Compston, A., *The genetic epidemiology of multiple sclerosis*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1999. **354**(1390): p. 1623-34.
192. Diekmann, A., *Empirische Sozialforschung. Grundlagen, Methoden, Anwendungen*. 1995, Reinbek bei Hamburg: rowohlt.
193. Harkness, J.M., Peter Ph.; Schneid, Michael; Christoph, Bernhard, *Incentives in two German mail surveys 1996/97 and 1997*. In: A. Koch & R. Porst (Hrsg.), Nonresponse in survey research. Proceedings of the Eighth International Workshop on Household Survey Nonresponse, 24-16 September 1997, (ZUMA Nachrichten spezial, 04), Mannheim, S. 201-218., 1998.
194. Porst, R., *Thematik oder Incentives? Zur Erhöhung der Rücklaufquoten bei postalischen Befragungen*. Sle 72 - 87 in: ZUMANACHRICHTEN 45., 1999.
195. Tromp, S., *Month of birth and proneness to disease*. Division A: Progress in Biometeorology, 1963-1970, ed. S. Tromp. Vol. vol I part II. 1977, AMsterdam-Lisse: Swets and Zeitlinger. 164-166.
196. Shimura, M., T. Kumura, and T. Miura, *Season of birth in some neurological disorders: Multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, senile dementia*. Prog Biometeorol, 1987(6): p. 163-168.
197. Velazquez-Quintana, M., et al., *[Multiple sclerosis in Mexico: a multicentre study]*. Rev Neurol, 2003. **36**(11): p. 1019-22.
198. Corona, T., et al., *Multiple sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City*. Neurologia, 1996. **11**(5): p. 170-3.
199. Corona, T. and G.C. Roman, *Multiple sclerosis in Latin America*. Neuroepidemiology, 2006. **26**(1): p. 1-3.
200. Kintner, H.J., *Trends and regional differences in breastfeeding in Germany from 1871 to 1937*. J Fam Hist, 1985. **10**(2): p. 163-82.
201. Fomon, S., *Infant feeding in the 20th century: formula and beikost*. J Nutr, 2001. **131**(2): p. 409S-20S.
202. Heiberg Endresen, E. and E. Helsing, *Changes in breastfeeding practices in Norwegian maternity wards: national surveys 1973, 1982 and 1991*. Acta Paediatr, 1995. **84**(7): p. 719-24.
203. Rosenberg, K.D., et al., *Breast-feeding initiation in New York City, 1979 to 1996*. Am J Public Health, 1998. **88**(12): p. 1850-2.
204. Ryan, A.S., et al., *A comparison of breast-feeding data from the National Surveys of Family Growth and the Ross Laboratories Mothers Surveys*. Am J Public Health, 1991. **81**(8): p. 1049-52.
205. Lange, C., L. Schenk, and R. Bergmann, *[Distribution, duration and temporal trend of breastfeeding in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 624-33.
206. Fasbender, P. and H.W. Kolmel, *Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany*. Neuroepidemiology, 2008. **30**(3): p. 147-51.
207. Watson, P.E. and B.W. McDonald, *Seasonal variation of nutrient intake in pregnancy: effects on infant measures and possible influence on diseases related to season of birth*. Eur J Clin Nutr, 2007.

208. Munger, K.L., et al., *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis*. Neurology, 2004. **62**(1): p. 60-5.
209. Kragt, J., et al., *Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women*. Mult Scler, 2009. **15**(1): p. 9-15.
210. Zilber, N., et al., *Multiple sclerosis and birth order*. Acta Neurol Scand, 1988. **78**(4): p. 313-7.
211. Ahlgren, C. and O. Andersen, *No major birth order effect on the risk of multiple sclerosis*. Neuroepidemiology, 2005. **24**(1-2): p. 38-41.
212. Sotgiu, S., et al., *Does the "hygiene hypothesis" provide an explanation for the high prevalence of multiple sclerosis in Sardinia?* Autoimmunity, 2003. **36**(5): p. 257-60.
213. Barkhof, F., et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Brain, 1997. **120 (Pt 11)**: p. 2059-69.

6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: MS-Prävalenz weltweit	- 4 -
Abb. 2: Autoimmunmechanismen in der Pathogenese der MS	- 6 -
Abb. 3: MS-Risiko in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad.....	- 12 -
Abb. 4: Altersverteilung (beide Geschlechter)	- 27 -
Abb. 5: Periodogramm zum Geburtsmonat	- 28 -
Abb. 6: Zirkannuale Geburtenverteilung Säulendiagramm nach Jahreszeiten	- 29 -
Abb. 7: Säulendiagramm nach Jahreszeiten.....	- 29 -
Abb. 8: Histogramme nach Monaten	- 29 -
Abb. 9: Cosinor-Modell zur zirkannualen Geburtenverteilung nach Monaten - ♀ und ♂ - ..	- 30 -
Abb. 10: Dauer der Ernährung mit Muttermilch bzw. Flaschenmilch.....	- 31 -
Abb. 11: Stilldauer in Monaten in Abhängigkeit vom Alter.....	- 32 -
Abb. 12: Säulendiagramm zur Korrelation des Stillverhaltens mit der jahreszeitlichen Geburtenrate - alle vier Jahreszeiten -	- 32 -
Abb. 13: Säulendiagramm zur Korrelation des Stillverhaltens mit der jahreszeitlichen Geburtenrate - nur Frühjahr und Herbst –	- 33 -
Abb. 14: Abstillmonat.....	- 34 -
Abb. 15: Jahreszeit des Abstillens	- 34 -
Abb. 16: Zeitpunkt des vollständigen Abbaus der mütterlichen IgA.....	- 34 -
Abb. 17: Kinderkrankheiten nach dem sechsten Lebensjahr, spezifiziert	- 36 -
Abb. 18: Informationsquelle	- 43 -

7 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Symptomatische Therapie bei MS.....	- 10 -
Tab. 2: MS-Risiko in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad.....	- 12 -
Tab. 3: Studien und Reviews zur Assoziation der MS mit Infektionen / Alter bei Infektion .	- 14 -
Tab. 4: Komposition von Muttermilch und Kuhmilch im Vergleich.....	- 16 -
Tab. 5: Alter in Abhängigkeit vom Geschlecht [Jahre]	- 26 -
Tab. 6: Familiäre MS.....	- 27 -
Tab. 7: Verwandtschaftsgrad	- 27 -
Tab. 8: Häufigkeit von Stillen versus Muttermilchersatzprodukte	- 30 -
Tab. 9: Dauer der frühkindlichen Ernährung mit Muttermilch / deren Ersatzprodukte.....	- 31 -
Tab. 10: Vierfeldertafel für Stillverhalten und Geburtsjahreszeit - alle vier Jahreszeiten -....	- 33 -
Tab. 11: Vierfeldertafel für Stillverhalten und Geburtsjahreszeit - Frühjahr und Herbst -....	- 34 -
Tab. 12: χ^2 -Test für die Korrelation des Stillverhaltens mit der jahreszeitl. Geburtenrate	- 34 -
Tab. 13: Varizellen.....	- 35 -
Tab. 14: Mehrfeldertafel für Geburtsjahreszeit und Varizelleninfektion.....	- 35 -
Tab. 15: χ^2 -Test für die Korrelation von Varizellen mit der jahreszeitlichen Geburtenrate...	- 35 -
Tab. 16: Kinderkrankheiten nach dem sechsten Lebensjahr.....	- 36 -
Tab. 17: Mehrfeldertafel für Geburtsjahreszeit und Kinderkrankheiten nach dem 6. Lj.....	- 36 -
Tab. 18: Epstein-Barr-Virus.....	- 37 -
Tab. 19: Mehrfeldertafel für Geburtsjahreszeit und EBV-Infektion.....	- 37 -
Tab. 20: Schulischer Werdegang	- 37 -
Tab. 21: Beschaffenheit der Umgebung nach Lebensabschnitt	- 38 -

8 ANHANG

8.1 Fragebogen

A. Allgemeine Fragen zu Ihrer Person:

1. Name, Vorname _____

2. Geburtsdatum _____

3. Geschlecht

männlich	weiblich

4. Nationalität _____

5. Welchen Schulabschluss besitzen Sie? _____

6. Welchen Beruf haben Sie erlernt? _____

B. Fragen zu Ihrer Kindheit:

7. Sind Sie in Deutschland geboren?

Ja	Nein

8. Waren Sie bis zu Ihrem 15. Lebensjahr in Deutschland wohnhaft?

Ja	Nein

9. Wenn nein, in welchem/n Land/Ländern waren Sie bis zu Ihrem 15. Lebensjahr ansässig?

10. In welcher Umgebung sind Sie aufgewachsen?

	Vorwiegend auf dem Land	vorwiegend in der Stadt
0-5 Jahre		
6-10 Jahre		
11-15 Jahre		

11. Wenn Sie nicht sicher sind, nennen Sie den/die Ort(e):

0-5 Jahre _____

6-10 Jahre _____

11-15 Jahre _____

12. Wurden Sie gestillt?

Ja	Nein	Weiß nicht

13. Wenn ja, wie lange (in Monaten)? _____

14. Woher haben Sie diese Information? _____

15. Wurden Sie mit Flaschenmilch ernährt? (unabhängig ob vorher gestillt oder nicht)

Ja	Nein	Weiß nicht

16. Wenn ja, wie lange (in Monaten)? _____

C. Fragen zu Infektionen:

17. Haben Sie die Windpocken durchgemacht?

Ja im Alter von unter 6 Jahren	Ja im Alter von über 6 Jahren	Nein	Weiß nicht

18. Haben Sie nach dem 6. Lebensjahr Kinderkrankheiten durchgemacht?
(außer Windpocken)

Ja	Nein	Weiß nicht

19. Wenn ja, welche? _____

20. Hatten Sie schon einmal Pfeiffersches Drüsenfieber?
(= Epstein-Barr-Virus, EBV, Infektiöse Mononukleose)

Ja	Nein	Weiß nicht

D. Fragen zur Familie:

21. Haben Sie Geschwister?

Ja	Nein

22. Wenn ja, wie viele? _____

23. An welcher Stelle der Geschwisterfolge stehen Sie? _____

24. Welche Berufe üben/übten Ihre Eltern aus?

Mutter: _____

Vater: _____

25. Bestehen weitere MS-Erkrankungen in Ihrer Familie?

Ja	Nein	Weiß nicht

26. Wenn ja, welche(r) Ihrer Verwandten ist/sind betroffen?

(Keine namentliche Nennung, nur Art der Verwandtschaft angeben!)

27. Wären Sie eventuell auch zur Beantwortung einiger Fragen am Telefon bereit?

Ja	Nein

Nummer: _____

8.2 Tabellen

Diagnosekriterien modifiziert nach McDonald [33]

Klinik	Zusatzinformationen
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 Schübe mit • ≥ 2 objektivierbaren klinischen Läsionen 	Nicht erforderlich, Klinik ist ausreichend; Paraklinik darf jedoch nicht negativ sein
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 Schübe mit • 1 objektivierbaren klinischen Läsion 	Räumliche Dissemination <ul style="list-style-type: none"> • im MRT (Barkhof-Kriterien) oder • $2 \geq$ Läsionen im MRT + positiver Liquorbefund oder • weiterer klinischer Schub mit anderer Lokalisation
<ul style="list-style-type: none"> • 1 Schub mit • ≥ 2 objektivierbaren klinischen Läsionen 	Zeitliche Dissemination <ul style="list-style-type: none"> • im MRT oder • weiterer klinischer Schub
<ul style="list-style-type: none"> • 1 Schub mit • 1 objektivierbaren klinischen Läsion <p>= monosymptomatische Erstmanifestation („klinisch isoliertes Syndrom“ = CIS)</p>	Räumliche Dissemination <ul style="list-style-type: none"> • im MRI oder • $2 \geq$ Läsionen im MRT + positiver Liquorbefund <p style="text-align: center;"><i>und</i></p> zeitliche Dissemination <ul style="list-style-type: none"> • im MRT oder • weiterer klinischer Schub
<p style="text-align: center;">Primär progressive MS PPMS</p> <p style="text-align: center;">(schleichende Progression seit Beginn)</p>	Positiver Liquorbefund <p style="text-align: center;"><i>und</i></p> räumliche Dissemination <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 9 Hirnläsionen im MRT oder • 2 oder mehr Rückenmarksläsionen im MRT oder • 4 – 8 Hirn- und 1 Rückenmarksläsion oder • positive VEP mit 4-8 MRI Hirnläsionen im MRT oder • positive VEP mit ≤ 4 Hirn- und 1 Rückenmarksläsion <p style="text-align: center;"><i>und</i></p> zeitliche Dissemination <ul style="list-style-type: none"> • im MRI oder • kontinuierliche Progression über ein Jahr

Zusätzliche Erläuterungen[33]:

Was ist ein Schub?

- Neurologische Störung entzündlicher und demyelinisierender Natur
- Dauer ≥ 24 h
- Keine assoziierten Infekte oder Fieber
- Ausschluss eines Pseudoschubes (Uhthoff-Phänomen, paroxysmale Störung)
- Mindestabstand zwischen 2 Schüben: 30 Tage vom Beginn des 1. bis zum Beginn des 2. Ereignisses

Wann ist „Räumliche Dissemination im MRT“ erfüllt? [213]

- 1 ≥ Gd-positive oder 9 T2 hyperdense Läsionen
- 1 ≥ infratentorielle Läsion
- 1 ≥ juxtakortikale Läsion
- 3 ≥ periventrikuläre Läsionen
- (1 spinale kann eine kortikale Läsion ersetzen)

Wann ist „Zeitliche Dissemination im MRT“ erfüllt?

- Gd-positive Läsion im MRT mindestens 3 Monate nach dem Beginn des Schubes oder
- 1 neue Gd-positive Läsion im Kontroll-MRT nach weiteren 3 Monaten oder
- 1 neue Läsion im T2-gewichteten Kontroll-MRT nach weiteren 3 Monaten

Wann gilt ein Liquorbefund als positiv?

- Oligoklonale IgG Banden Liquor (und nicht im Serum) oder
- Erhöhter IgG-Index

Expanded disability status scale [34]

EDSS	Klinik des MS-Patienten
0	alle FS Grad 0
1	1 FS Grad 1
1,5	≥ 1 FS Grad 1
2	1 FS Grad 2 (übrige 0 oder 1)
2,5	2 FS Grad 2 (übrige 0 oder 1)
3	1 FS Grad 3 (übrige 0 oder 1) oder 3 oder 4 FS Grad 2 (übrige 0 oder 1) voll gehfähig
3,5	1 FS Grad 3 (übrige 0 oder 1) und 1 oder 2 FS Grad 2 (übrige 0 oder 1) oder 2 FS Grad 3 (übrige 0 oder 1) oder 5 FS Grad 2 (übrige 0 oder 1) voll gehfähig
4	1 FS Grad 4 (übrige 0 oder 1) ≥ 500m gehfähig ohne Rast und Hilfe; ca. 12 h täglich aktiv
4,5	1 FS Grad 4 (übrige 0 oder 1) ≥ 300m gehfähig ohne Rast und Hilfe; ganztätig arbeitsfähig; gewisse Aktivitätseinschränkung
5	1 FS Grad 5 (übrige 0 oder 1) ~ 200m gehfähig ohne Rast und Hilfe
5,5	1 FS Grad 5 (übrige 0 oder 1) ~ 100m gehfähig ohne Rast und Hilfe
6	≥ 2 FS Grad ≥ 3 ~ 100m gehfähig ohne Rast; benötigt intermittierend / auf einer Seite konstant Hilfsmittel
6,5	≥ 2 FS Grad ≥ 3 ~ 20m gehfähig ohne Rast; benötigt konstant beidseits Hilfsmittel
7	≥ 2 FS Grad ≥ 4 oder isoliert FS P Grad 5 (selten) ≤ 5m allein / mit Hilfe gehfähig; weitgehend an Rollstuhl gebunden; bewegt Rollstuhl selbst
7,5	≥ 2 FS Grad ≥ 4 oder isoliert FS P Grad 5 (selten) hpts. an Rollstuhl gebunden; bewegt Rollstuhl selbst; benötigt Hilfe zum Transfer
8	≥ 2 FS Grad ≥ 4 hpts. an Bett / Rollstuhl gebunden; meist guter Gebrauch der Arme; Pflege meist selbständig
8,5	≥ 2 FS Grad ≥ 4 tagsüber ans Bett gebunden; teilw. guter Gebrauch der Arme; Pflege teilw. Selbständig
9	≥ 2 FS Grad ≥ 4 hilflos im Bett; kann essen, schlucken und kommunizieren
9,5	≥ 2 FS Grad ≥ 4 hilflos im Bett; unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren
10	Tod infolge MS

8.3 Curriculum Vitae

- Familienstand: ledig
- Nationalität: deutsch
- Konfession: römisch-katholisch
- Geburtsdatum/-ort: 13.08.1982 in Erlangen

SCHULISCHE UND UNIVERSITÄRE LAUFBAHN

- 07 / 2001 Abitur am C.-F.-G.-Gymnasium, Schwandorf
10 / 2001 Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Regensburg
08 / 2003 Bestandener 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09 / 2004 - 08 / 2005 Auslandsstudium i. R. des Projektes ERASMUS
Università degli Studi di Verona, Italien
12 / 2008 Bestandener 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

FAMULATUREN UND PRAKTISCHES JAHR

- 02 / 2004 - 03 / 2004 Aufnahmestation
Kaiser Franz Josef Spital, Wien, Österreich
08 / 2005 Gynäkologie
Policlinico G.B.Rossi, Verona, Italien
09 / 2005 Notaufnahme
Policlinico G.B.Rossi, Verona, Italien
03 / 2006 Medizinische Primärversorgung
Nkandla Provincial Hospital, KwaZulu Natal, Südafrika
08 / 2006 Radiologie
Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg
08 / 2007 - 12 / 2007 Chirurgie
University of Iceland, Reykjavík, Island
01 / 2008 - 04 / 2008 Innere Medizin
Kreisspital Muri, Schweiz
04 / 2008 - 07 / 2008 Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum St. Marien, Amberg, Deutschland

BERUFLICHE LAUFBAHN

- Seit 12 / 08 Assistenzärztin für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum St. Marien, Amberg, Deutschland

8.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich,

dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde, insbesondere,

dass ich alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß Veröffentlichungen und unveröffentlichten Unterlagen entnommen worden sind, als solche innerhalb der Arbeit durch Zitate kenntlich gemacht habe.

Ich versichere weiterhin, dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen hat.

Ort / Datum / Unterschrift

8.4 Danksagung

Viele hilfreiche Köpfe und Hände begleiteten den Fortgang meiner Arbeit und unterstützten ihr gutes Gelingen.

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich dem Direktor der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg, Herrn Prof. Dr. med. Bogdahn.

Für die Annahme der "Doktorvaterschaft", wertvolle Anregungen und die engagierte Betreuung gilt mein besonderer Dank Herrn PD Dr. med. Steinbrecher.

Für seine unermüdliche Unterstützung in silico möchte ich Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Koch danken, der mir stets in allen Belangen zur Seite stand.

Herrn Dr. med. Kleiter danke ich für seine Hilfe bei fachlichen wie organisatorischen Problemen, Kollegin Andrea Spichtinger für gemeinsame Stunden des Leids.

Für die Durchsicht der fertigen Dissertationsschrift und die daraus erwachsenen Impulse danke ich Philipp Wiesner, Angelika Beck, Elmar Niessl und Paula Stephanie Starke.

Großer Dank und Anerkennung gebühren außerdem den MS-Patienten, deren rege Teilnahme an der Fragebogenstudie das Fundament dieser Arbeit bildet.

Vor allem aber danke ich meinen Eltern und Großeltern, die mit bedingungsloser Unterstützung und engelsgleicher Geduld sowohl mein Medizinstudium als auch die Promotion erst ermöglichten.