

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. RALF LINKER
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

***KLINISCHE FALLANALYSEN BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE, DIE
ALS COMORBIDITÄT EINE EPILEPSIE AUFWEISEN***

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Schorner

2019

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. RALF LINKER
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

***KLINISCHE FALLANALYSEN BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE, DIE
ALS COMORBIDITÄT EINE EPILEPSIE AUFWEISEN***

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Schorner

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Robert Weißert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alexander Brawanski

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Mai 2019

Gliederung

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose (MS)

1.1.1 Pathogenese

1.1.2 Epidemiologie

1.1.3 Klinik und Verlaufsformen

1.1.4 Diagnosestellung

1.1.5 Therapie und Medikation

1.2 Epilepsie

1.2.1 Der epileptische Anfall

1.2.1.1 Arten des epileptischen Anfalls

1.2.2 Ätiologie der Epilepsie

1.3 Epilepsie als Comorbidität der MS

2 Zielsetzung und Hypothesen

3 Material und Methoden

3.1 Datensammlung

3.2 Datenerfassung

3.3 Datenauswertung

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Häufigkeit des Auftretens von Epilepsie oder epileptischen Anfällen

4.1.2 Alter und Geschlecht

4.1.3 Klinische Verlaufsformen der MS

4.1.4 Alter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose der MS

4.1.5 Erstsymptomatik der MS

4.1.6 Ort der Erstdiagnose der MS

- 4.1.7 Gesamtdauer der Erkrankung an MS zum Zeitpunkt der Datenerhebung
- 4.1.8 Therapie mit Interferon-beta im Verlauf der MS
- 4.1.9 SPMS
 - 4.1.9.1 Alter bei Eintritt der SPMS
 - 4.1.9.2 Zeitraum zwischen Erstmanifestation der MS und Eintreten der SPMS
- 4.1.10 Klinische Verlaufsformen der Epilepsie
- 4.1.11 Alter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose der Epilepsie
- 4.1.12 Ort der Erstdiagnose der Epilepsie
- 4.1.13 Gesamtdauer der Erkrankung an Epilepsie zum Zeitpunkt der Datenerhebung
- 4.1.14 Entwicklung eines Status epilepticus
- 4.1.15 Antiepileptische Therapie
- 4.1.16 Erstmaliges Auftreten der Epilepsie im Verhältnis zur MS
- 4.1.17 Zeitraum zwischen Erstmanifestation bzw. Erstdiagnose von MS und Epilepsie
- 4.1.18 Auftreten der Epilepsie im Verhältnis zur SPMS
- 4.1.19 Zeitraum zwischen Erstmanifestation der Epilepsie und Eintreten der SPMS
- 4.1.20 Familiäre Häufung der MS
- 4.1.21 Suchtverhalten
- 4.1.22 Bildungshintergrund
- 4.1.23 Comorbiditäten
- 4.2 Untersuchungsbefunde
 - 4.2.1 Untersuchungsbefunde bei Erstdiagnose der MS
 - 4.2.1.1 EDSS und klinisch-neurologische Untersuchung
 - 4.2.1.2 Evozierte Potentiale und neuropsychologische Testung
 - 4.2.1.3 EEG und Bildgebung
 - 4.2.1.4 Liquordiagnostik

4.2.2	Einzelne Untersuchungsbefunde im Verlauf der Erkrankung an MS
4.2.2.1	EDSS und klinisch-neurologische Untersuchung
4.2.2.2	cMRT
4.2.3	Untersuchungsbefunde bei Erstdiagnose der Epilepsie
4.2.3.1	EDSS und klinisch-neurologische Untersuchung
4.2.3.2	Evozierte Potentiale und neuropsychologische Testung
4.2.3.3	EEG und Bildgebung
4.2.3.4	Liquordiagnostik
4.3.3	Vergleich einzelner Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von MS und Epilepsie
4.3.3.1	EDSS und klinisch neurologische Untersuchung
4.3.3.2	EEG und Bildgebung
5	Diskussion
5.1	Hauptergebnisse der Arbeit
5.2	Stärken und Schwächen der Arbeit
5.3	Vergleich mit der Forschungsliteratur
6	Zusammenfassung
7	Anhang
7.1	Fallbeschreibungen
7.2	Abbildungsverzeichnis
7.3	Tabellenverzeichnis
8	Literaturverzeichnis
	Danksagung

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose (MS)

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit bisher unbekannter Ätiologie (Popescu and Lucchinetti, 2012). Allerdings darf davon ausgegangen werden, dass ihr ein autoimmuner Ursprung zu Grunde liegt (Weissert, 2013). Sie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und die häufigste Ursache einer dauerhaften, nicht traumatischen Behinderung im jungen Erwachsenenalter (Weltgesundheitsorganisation, 2008).

1.1.1 Pathogenese

Die MS ist eine autoimmune Erkrankung des ZNS, welche durch Schädigungen der Myelinscheiden, die durch Oligodendrozyten gebildet werden, zu einer Veränderung der Leitungsfähigkeit von Nerven führt. Zudem werden auch Nervenzellen geschädigt (Weissert, 2013). Sie wird zu der Gruppe der entzündlich demyelinisierenden Krankheiten gezählt, ebenso wie die akute disseminierende Enzephalomyelitis (ADEM), Devic's Neuromyelitis Optica und Balo's konzentrische Sklerose. Diese führen zu Funktionsstörungen des ZNS. Allerdings existieren, mit Ausnahme einiger pathologischer Gemeinsamkeiten, spezifische Unterschiede zwischen den genannten Erkrankungen, welche Grund zu der Annahme geben, dass sich die einzelnen Pathomechanismen der Schädigungen des Nervensystems unterscheiden (Lassmann et al., 2007).

Für die Veränderung der nervalen Leitung im Rahmen der MS verantwortlich sind sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem. Die angeborene Immunreaktion agiert unter anderem über Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Mastzellen, natürliche Killerzellen, Faktoren des Komplementsystems und Toll-like-Rezeptoren. Das adaptive Immunsystem hingegen setzt sich aus B-Zellen und T-Zellen zusammen (Weissert, 2013), wobei die CD4-positiven T-Zellen, im Rahmen der MS, im Zentrum des Geschehens stehen (Sawcer et al., 2011). Sie verursachen Gewebeschäden an zuvor spezifisch erkannten Myelinfragmenten, wodurch es in der Folge zur Ausbreitung von Läsionen im zentralen Nervensystem kommt. Die Immunreaktion richtet sich hierbei vor allem gegen bestimmte Proteine des Myelins, wie beispielsweise das Myelin-basische Protein (myelin basic protein,

MBP), welches eines der Hauptbestandteile der Myelinscheiden darstellt. Hierdurch kommt es zur Demyelinisierung sowie zum Verlust axonaler und neuronaler Strukturen. (Weissert, 2013)

Die aufgrund der Immunreaktion entstehenden Läsionen variieren stark bezüglich ihrer Lokalisation, Anzahl, Größe und Form und können im gesamten ZNS verteilt auftreten. Vorwiegend sind der Sehnerv, der Hirnstamm, das Kleinhirn, die periventrikuläre weiße Substanz und das Rückenmark betroffen. Auch bezeichnet als Plaques, stellen sie das pathologische Kennzeichen der MS dar (Popescu and Lucchinetti, 2012). Ihr Erscheinen geht mit klinisch-neurologischen Auffälligkeiten einher (Weissert, 2015). Es wird zwischen sogenannten *acute active*, *chronic active*, *inactive*, *smoldering* und *shadow Plaques* unterschieden, deren Klassifikation auf der Anwesenheit und Verteilung von myelinphagozytierenden Makrophagen innerhalb der demyelinisierten Läsionen beruht (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Unter den *acute active Plaques* werden hyperzellulär demyelinisierte Läsionen verstanden, welche sich durch ihren relativen axonalen Erhalt kennzeichnen und gleichzeitig mit einer massiven Infiltration durch Myelin-beladene Makrophagen einhergehen. Diese verteilen sich gleichmäßig in der gesamten Läsion und werden als klassischer *sea of macrophages* bezeichnet. Zudem zeigen sich hauptsächlich aus T-Lymphozyten bestehende parenchymale Infiltrate, während gleichzeitig nur einige wenige B-Zellen auftreten. Weiterhin kennzeichnend sind ein unterschiedlich ausgeprägter Verlust an Oligodendrozyten sowie eine prominente reaktive Astrozytose (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Auch die *chronic active Plaques* stellen demyelinisierte Läsionen mit relativem axonalem Erhalt dar, allerdings sind sie durch scharf begrenzte Ränder gekennzeichnet. Die Anzahl der mit Myelin beladenen Makrophagen ist an den sich zentrifugal ausbreitenden Rändern der Plaques am größten und nimmt in Richtung des hypocellulären, inaktiven und dicht gliotischen Zentrums immer weiter ab (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Komplett demyelinisierte, hypocelluläre Läsionen finden sich bei Vorliegen von *inactive Plaques*. Zentrale Merkmale dieser sind ein erheblicher Verlust von Axonen und Oligodendrozyten, eine bestehende Astroglieose sowie eine schwächere Infiltration durch Makrophagen, Mikrogliazellen und Lymphozyten (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Smoldering Plaques bezeichnen eine Zwischenstufe der *chronic active* und *inactive Plaques* (Weissert, 2013) und präsentieren sich anhand eines inaktiven Zentrums, welches von einem Rand aus aktiven, zum Teil noch Abbauprodukte tragenden, Makrophagen und Mikrogliazellen umgeben wird (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Als darüber hinaus existierende *shadow Plaques* werden scharf begrenzte, remyelinisierte Regionen bezeichnet, die sich durch eine verminderte aber noch vorhandene Färbung des Myelins auszeichnen (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Acute und *chronic active Plaques* treten vorwiegend im Rahmen der schubförmig remittierenden MS (RRMS) und der sekundär chronisch progredienten MS (SPMS) mit aufgesetzten Schüben auf, während *inactive Plaques* zumeist bei der primär chronisch progredienten MS (PPMS) und der SPMS ohne Schübe in Erscheinung treten (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Des Weiteren gibt es Hinweise zu der Annahme, dass auch die systemische Immunantwort einen Einfluss auf die MS ausübt, da sie das Voranschreiten der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE), dem Tiermodell der MS, welches in verschiedenen Tierspezies induziert werden kann, aggraviert (Moreno et al., 2011).

Zudem trägt die lokale Immunantwort des ZNS zur Entstehung von Läsionen im Rahmen der Erkrankung bei. Aktive Mikrogliazellen, ebenso wie die Blut-Hirn-Schranke passierende T-Zellen, erfassen kontinuierlich den Zustand des ZNS, sodass im Rahmen von Infektionen oder Autoimmunreaktionen Makrophagen und andere im ZNS residierende Zellen aktiviert werden können, um lokale Mediatoren zu produzieren und Antigene zu präsentieren (Weissert, 2013). Es besteht der Verdacht, dass eine Immunantwort im ZNS zu Veränderungen von Signalkaskaden in Astrozyten sowie Neuronen führen kann (Weissert, 2013), was wiederum die Vermutung zulässt, dass MS-spezifische Immunantworten ein Programm in den im ZNS residierenden Zellen auslösen, welches anschließend, unabhängig von der zunächst stattgefundenen Entzündung, eine Neurodegeneration auslöst (Centonze et al., 2010).

Nachdem lange Zeit angenommen wurde, die MS sei ausschließlich eine Erkrankung der weißen Substanz, stellte sich im Laufe der Jahre heraus, dass auch die graue Substanz in gleichem Maße involviert ist (Weissert, 2013) und dass Schädigungen dieser weiter verbreitet sind als zunächst vermutet (Horakova et al., 2012). Atrophien und Läsionen der grauen Substanz konnten sowohl innerhalb des cerebralen Kortex als auch in tiefen Hirnstrukturen durch MRT-Untersuchungen und histologische Studien nachgewiesen werden (Geurts et al., 2005). Betroffen sind hierbei vor allem der Temporal- und Frontallappen, der Thalamus, die Basalganglien sowie infratentorielle Strukturen, was in der Folge zu einer signifikanten Schädigung cortico-subcorticaler Verbindungen führt. Veränderungen in diesem Bereich des Gehirns werden bei an MS erkrankten Personen sowohl mit physischer als auch mit

kognitiver Behinderung in Verbindung gebracht (Horakova et al., 2012). Zudem besteht die Wahrscheinlichkeit, dass sie einen Beitrag zum verstärkten Auftreten von Epilepsien bei MS-Patienten leisten, welche bei etwa 2,9 Prozent aller Betroffenen und somit drei- bis sechsmal häufiger als in der gesunden Bevölkerung auftreten (Sokic et al., 2001).

Läsionen der grauen Substanz treten bereits früh im Rahmen des klinisch isolierten Syndroms (CIS), der RRMS und der PPMS auf und nehmen in Anzahl und Größe mit zunehmender Progression der Erkrankung zu (Horakova et al., 2012), sodass in chronischen Stadien der MS die Möglichkeit einer sehr deutlichen Hirnatrophie drohen kann (Fisher et al., 2008).

1.1.2 Epidemiologie

Die MS beschränkt sich nicht nur auf die nördlichen und westlichen Industrieländer, sondern betrifft vielmehr den gesamten Globus (Weltgesundheitsorganisation, 2008). Sie tritt vorwiegend im Alter von 20 bis 50 Jahren, mit einer Häufung im jungen Erwachsenenalter um das 30. Lebensjahr, auf (Milo and Kahana, 2010). Die tatsächliche Anzahl der an MS erkrankten Personen liegt derzeit schätzungsweise bei 2,5 Millionen Betroffenen weltweit (McKay et al., 2015).

Die Häufigkeit der Erkrankung in einem bestimmten Teil der Erde ist abhängig von dessen geografischer Lage und steigt auf beiden Hemisphären mit zunehmender Entfernung zum Äquator. Hierdurch zeigen Europa und Nordamerika eine Inzidenz von 6/100.000/Jahr sowie eine Prävalenz von 1/1000 (Weltgesundheitsorganisation, 2008) und damit, zusammen mit Kanada, die weltweit höchste Anzahl an MS erkrankten Personen und an Neuerkrankungen der selbigen pro Jahr (Popescu and Lucchinetti, 2012). Dennoch lässt sich auf bestimmten Inseln in warmen, mediterranen Regionen des Südens, wie beispielsweise Sardinien, eine hohe Anzahl an Betroffenen finden, während diese unter den Inuit im kalten kanadischen Norden geringer ist (Milo and Kahana, 2010).

Diese globale Variation der Häufigkeit der MS macht es umso notwendiger, vorhandene Einflussfaktoren der Erkrankung besser zu verstehen (Weltgesundheitsorganisation, 2008).

Hierzu konnte anhand von Migrationsstudien gezeigt werden, dass Umwelteinflüsse das Risiko an einer MS zu erkranken, stark beeinflussen (Ebers, 2008). Ein, vermutlich von dem Ausmaß der Sonnenexposition abhängiger hoher Vitamin-D Spiegel im Serum geht hierbei mit einer geringeren Anfälligkeit für die Krankheit einher (Salzer et al., 2012). Neben dem Rauchen als weiterem Umwelteinfluss (Weissert, 2013), zählt zudem das weibliche

Geschlecht als Risikofaktor, da Frauen weltweit gesehen doppelt so häufig an einer MS erkranken als Männer (Weltgesundheitsorganisation, 2008). Des Weiteren wird angenommen, dass eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), welche vor dem 18. Lebensjahr stattgefunden und in der Folge zu einer infektiösen Mononukleose geführt hat, ein höheres relatives Risiko für das Erkranken an der MS mit sich bringt (Martyn et al., 1993).

Überdies existieren genetische Einflussfaktoren, von welchen die HLA-Klasse-II-Gene die stärkste Auswirkung auf die Entwicklung der MS ausüben. Im Westen Europas sowie in Nordamerika wird die Erkrankung vermehrt mit dem HLA-DR2b Gen in Verbindung gebracht (Barcellos et al., 2006). Kürzlich konnten weitere, mit der MS assoziierte Gene anhand von populationsbasierten Studien identifiziert werden, allerdings zeigte sich, dass diese mit einem niedrigeren Risiko für die MS einhergehen, als die bisher entdeckten (Sawcer et al., 2011).

1.1.3 Klinik und Verlauf

Die MS ist bekannt für die große Variabilität ihrer klinischen Präsentation und umfasst somit eine Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen (Horakova et al., 2012). Hierzu werden vor allem Sensibilitätsstörungen, motorische Schwächen, Optikusneuritiden, Doppelbilder, Koordinationsstörungen, Schwindel und Benommenheit gezählt, ebenso wie eine erhöhte Tagesmüdigkeit, die sogenannte Fatigue, Blasenstörungen, sexuelle Dysfunktionen, Depressionen, Schmerzen, kognitive Dysfunktionen, Nystagmen, Spastizitäten und Ataxien (Milo and Kahana, 2010).

Die vorhandenen und individuell unterschiedlichen Immunmechanismen führen dazu, dass verschiedene Verlaufsformen der MS existieren (Weissert, 2013).

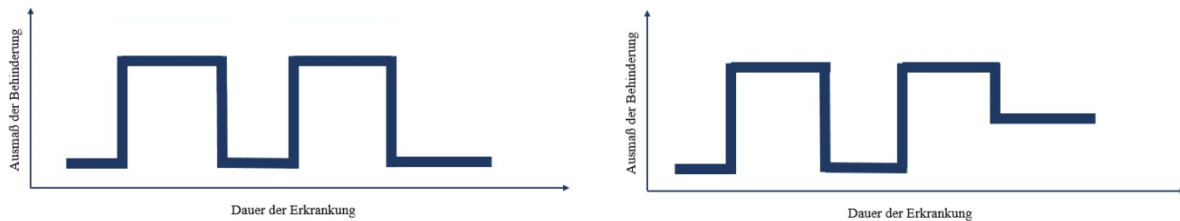
Bereits im Jahr 1996 wurden durch das *US National Multiple Sclerosis (NMSS) Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis* die klinischen Subtypen der MS beschrieben (Lublin and Reingold, 1996). 2013 erfolgte durch die genannte Institution eine Überarbeitung und Ergänzung der dokumentierten Definitionen (Lublin et al., 2014).

So zeigen etwa 85 Prozent der betroffenen Patienten einen schubförmig remittierenden Verlauf der Erkrankung (RRMS) mit kompletter oder nur teilweiser Remission (Milo and Kahana, 2010), der in den meisten Fällen nach einiger Zeit in eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform (SPMS) übergeht (Lublin and Reingold, 1996). Von einem Schub im Rahmen der RRMS wird gesprochen, sobald der Patient neue Symptome zeigt oder eine

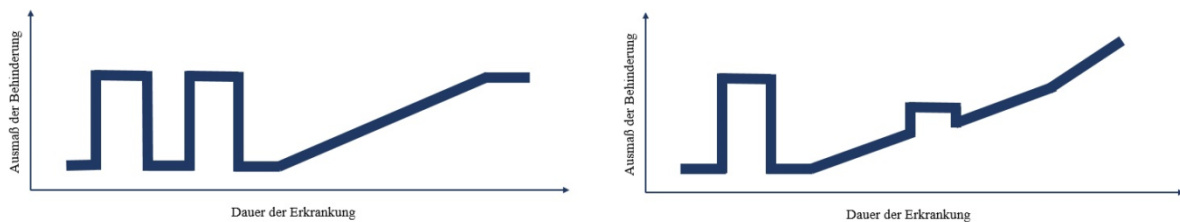
Verschlechterung der bereits vorbestehenden Symptomatik eintritt, die länger als 24 Stunden anhält. Auch noch kurze Zeit nach dem Übergang eines schubförmigen Verlaufs in eine SPMS zeigen viele Patienten weiterhin Schübe, welche jedoch im Verlauf mit einer dann vorherrschenden kontinuierlichen Progression nicht mehr nachweisbar sind (Weissert, 2013). Die restlichen 15 Prozent der Betroffenen zeigen bereits zu Beginn einen primär progredienten Verlauf (PPMS) mit einer, ab dem Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns, stetigen Zunahme der neurologischen Behinderung. Wiederum stellt sich bei einem kleinen Prozentsatz dieser Patienten ein schnellerer und progressiverer Verlauf (PRMS) der Erkrankung mit zusätzlich aufgesetzten Schüben dar (Milo and Kahana, 2010). Obwohl einige Befunde darauf hindeuten, dass es sich bei der PPMS um eine eigenständige Form der MS handelt, die keine beziehungsweise allenfalls eine geringe Inflammation zeigt, kann aufgrund reichlicher Datenlage davon ausgegangen werden, dass sie dennoch einen Teil der progressiven Subtypen der MS darstellt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Verschlechterung im Rahmen der PPMS genauso schnell abläuft wie bei Vorliegen einer sekundär chronisch progredienten Verlaufsform. Der Unterschied zur SPMS liegt vor allem im, der klinischen Progression vorausgehenden, Fehlen von Schüben (Lublin et al., 2014).

Abbildung 1:
Verlaufsformen der MS

RRMS:



SPMS:



PPMS:

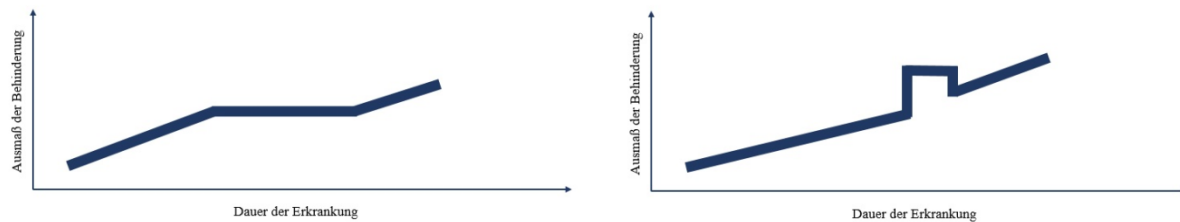


Abb. 1: Darstellung der einzelnen Verlaufsformen der MS. Die RRMS wird zum einen mit, zum anderen ohne vollständige Remission der Schübe aufgeführt. Die Krankheitsverläufe von SPMS und PPMS sind jeweils sowohl ohne als auch mit aufgesetzten Schüben dargestellt.

Des Weiteren existiert das klinisch isolierte Syndrom (KIS), welches lange Zeit nicht als eigenständiges Krankheitsbild gesehen wurde. Heute entspricht es der klinischen Erstmanifestation einer Erkrankung mit entzündlichem, demyelinisierendem Charakter, wie beispielsweise der MS, wobei die klassischen Kriterien der zeitlichen Dissemination fehlen. In Studien konnte gezeigt werden, dass das KIS bei einer in der Bildgebung nachweisbaren neu auftretenden Läsion ein hohes Risiko für den Betroffenen darstellt, im Verlauf eine MS zu entwickeln (Tintore et al., 2000). Allerdings dürfen hierbei die revidierten McDonald-Kriterien noch nicht erfüllt sein, da andernfalls bereits die Diagnose einer MS zu stellen ist (Lublin et al., 2014).

Darüber hinaus besteht das sogenannte radiologisch isolierte Syndrom (RIS), welches jedoch nicht als weiteres Erscheinungsbild der MS gewertet wird. Es entspricht einem, in der Bildgebung nachgewiesenen Zufallsbefund, der auf eine entzündliche Demyelinisierung bei gleichzeitiger Abwesenheit klinischer Auffälligkeiten und Symptome hinweist. Trotz der

fehlenden Anzeichen einer demyelinisierenden Erkrankung und der ungenügenden Spezifität der MR-tomografischen Befunde verstärkt das RIS den Verdacht auf MS in Abhängigkeit von der Morphologie und der Lokalisation der nachgewiesenen Läsionen. Die Patienten sollten deshalb auch bei Fehlen offensichtlicher klinischer Symptome prospektiv kontrolliert und gegebenenfalls therapiert werden (Sellner et al., 2010; Lublin et al., 2014).

1.1.4 Diagnosestellung

Grundsätzlich ist die Möglichkeit, eine präzise Diagnose so früh wie möglich zu stellen, sowohl für das Patientenmanagement als auch für die Beratung und optimale Therapie der Erkrankten von entscheidender Bedeutung. Die hierzu für die Diagnosestellung der MS notwendigen Kriterien haben sich innerhalb der letzten 50 Jahre entwickelt (Miller et al., 2008) und beinhalten neben klinischen auch paraklinische Beurteilungen. Die bis 2000 gebräuchlichen Poser Kriterien unterschieden zwischen der klinisch gesicherten MS, der laborchemisch gestützten definitiven MS, der klinisch möglichen MS und der laborchemisch gestützten möglichen MS. Sie enthielten aufgrund ihrer frühzeitigen Veröffentlichung 1983 keine MRT-Kriterien, die zur Diagnose herangezogen hätten werden können. (Poser et al 1983) Die 2001 veröffentlichten sogenannten McDonald Kriterien des *International Panel on Diagnosis of MS* untermauern hingegen die Notwendigkeit zur Beurteilung von zeitlicher und räumlicher Dissemination der Klinik des Patienten oder der Bildgebung, um folglich Differentialdiagnosen besser ausschließen zu können. Wie durch diese betont wurde, kann die Diagnose bereits allein anhand der klinischen Präsentation des Patienten gestellt werden. Einige klinische Kriterien können hierbei durch die Magnetresonanztomografie (MRT) des ZNS unterstützt, ergänzt oder sogar ersetzt werden (Polman et al., 2010).

Tabelle 1:

Diagnosekriterien nach McDonald (letzte Überarbeitung: 2017)

Anzahl der Schübe	Objektivierbare klinische Läsionen	Weitere notwendige Kriterien
≥ 2	≥ 2 oder: 1 mit entsprechendem, bereits in der Vergangenheit stattgefundenen Schub	keine
≥ 2	1	räumliche Dissemination im MRT ¹ oder weiterer klinischer Schub
1	≥ 2	zeitliche Dissemination im MRT ² oder weiterer klinischer Schub oder: positive oligoklonale Banden im Liquor
1	1 (KIS)	Räumliche Dissemination im MRT ¹ oder weiterer klinischer Schub und: zeitliche Dissemination im MRT ² oder weiterer klinischer Schub oder: positive oligoklonale Banden im Liquor

¹ Räumliche Dissemination im MRT: ≥ 1 T2-Läsion* in mindestens zwei der vier folgenden Hirnregionen: periventrikulär, kortikal oder juxtakortikal, infratentoriell oder spinal.² Zeitliche Dissemination im MRT:

Gleichzeitiger Nachweis von Läsionen, welche Gadolinium aufnehmen und von Läsionen, welche kein Gadolinium aufnehmen*, zu einem beliebigen Zeitpunkt;

Oder: Nachweis einer neuen T2-Läsion und/oder einer Läsion, welche in der Verlaufskontrolle Gadolinium aufnimmt.

* Eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Läsionen ist nicht erforderlich. (Polman et al., 2011; Thompson et al., 2018)

Bei Vorliegen einer PPMS hingegen wird eine – retrospektiv oder prospektiv beurteilte – Progression der Erkrankung über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr vorausgesetzt. Zudem müssen zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein:

- \geq eine T2-Läsion in mindestens einer der folgenden Hirnregionen:
periventrikulär, kortikal oder juxtakortikal oder infratentoriell
- \geq zwei T2-Läsionen im Rückenmark
- Positive oligoklonale Banden oder erhöhter IgG-Index im Liquor

Eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen T2-Läsionen ist nicht erforderlich (Thompson et al., 2018).

Die hohe Sensitivität und Spezifität der McDonald-Kriterien, insbesondere in Bezug auf die frühe Diagnosestellung der MS, ermöglicht eine bessere Beratung der Betroffenen und eine frühzeitige Behandlung (Polman et al., 2010).

1.1.5 Therapie und Medikation

Innerhalb der vergangenen zwei Jahrzehnte wurden verschiedene Therapieverfahren zur Behandlung der MS eingeführt, anhand derer sowohl die Anzahl als auch die Schwere der Schübe, ebenso wie das Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst werden können (Jacob et al., 2008). Ein Heilmittel existiert zum aktuellen Zeitpunkt allerdings nicht (Goldenberg, 2012).

Die derzeit auf dem Markt befindlichen Medikamente zeigen vor allem Effekte im Rahmen der RRMS und SPMS mit zusätzlichen Schüben, da sie in erster Linie Einfluss auf jene Komponenten des Immunsystems ausüben, welche während eines Schubes aktiv sind. Gleichzeitig besteht ein geringer Einfluss auf die Signalgebung der Astrozyten und Neurone, welche für einen stetigen Progress der Erkrankung verantwortlichen sind.

Grundsätzlich wird zwischen den sogenannten „new biological entities“ (NBEs) und „new chemical entities“ (NCEs) unterschieden. Beispiele für NBEs sind monoklonale Antikörper (mAK) und andere therapeutische Proteine, über welche sie zahlreiche Effekte auf das Immunsystem ausüben (Weissert, 2013). Besonders bekannte eingeführte Vertreter dieser Medikamentengruppe sind die Interferon-beta-Präparate (Jacob et al., 2008) mit ihren antiviralen, antiproliferativen und immunmodulatorischen Effekten (Weissert, 2013). Sie wurden als die ersten, die Krankheit beeinflussenden Medikamente im Jahr 1990 zur Behandlung der schubförmigen MS eingeführt (Wingerchuk and Carter, 2014). Auch Natalizumab, welches die Transmigration der T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) beeinflusst, ist als monoklonaler Antikörper eine den NBEs zugehörige Substanz. Patienten, die mit Natalizumab behandelt werden und gleichzeitig seropositiv für Antikörper gegen das JC-Virus sind, tragen allerdings ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), einer schweren, oft fatalen Erkrankung des ZNS, welche mit der Zerstörung von Oligodendrozyten einhergeht (Bloomgren et al., 2012).

Das als erstes zugelassenes oral einnehmbares Medikament zur Behandlung der MS ist Fingolimod. Es gehört zu der Gruppe der NCEs und verhindert durch seine Wirkmechanismen die Möglichkeit der T-Zellen, den Lymphknoten zu verlassen. Dadurch wandern weniger T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS ein und können damit weniger Läsionen verursachen (Kappos et al., 2010). Weitere Vertreter der oral verfügbaren verabreichten MS Schubprophylaktika sind Teriflunomid (O'Connor et al., 2011), welches den Pyrimidinstoffwechsel und damit das Proliferationsverhalten von sich schnell teilenden Zellen wie T-Lymphozyten beeinflusst und Dimethylfumarat, welches ein Intermediärprodukt

des Krebs säurezyklus ist und zudem einen neuroprotektiven Signalweg im Gehirn aktiviert (Gold et al., 2012).

Das Hauptziel der derzeitigen Therapie ist es, das Auftreten neuer Läsionen und somit weiterer Schübe im Rahmen der schubförmigen Phase der MS zu verhindern sowie eine weitere Progression der Erkrankung und den Übergang in die chronisch-progrediente Phase zu unterbinden (Weissert, 2015). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer symptomatischen Behandlung bestimmter Krankheitszeichen, wovon vor allem Patienten ohne schubförmigen Verlauf profitieren (Calabresi, 2004). Oft wird der Therapie dieser Symptome eine hohe Priorität zugeschrieben, da ihr Fehlen die Lebensqualität der Betroffenen verbessern kann. Hiervon für die Behandlung am ehesten zugänglich sind unter anderem Funktionsstörungen der Blase, erektile Dysfunktionen, Spastiken, Schmerzen und paroxysmale Episoden (Compston and Coles, 2008).

Trotz aller verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, zeigt sich eine nur zum Teil ausreichende Effektivität dieser, sodass sich der Gesundheitszustand einiger Patienten dennoch verschlechtert, obwohl sie selbst und ihre Ärzte unter Zuhilfenahme der ihnen zur Verfügung stehenden Mittel alles tun, um dies zu verhindern. Insgesamt scheint es, als würde sich ein Zusammenspiel aus mehreren verschiedenen Faktoren, wie medikamentöser Behandlung, Physio-, Logo- und Ergotherapie, weitere Übungen, Ruhephasen sowie gesunder Ernährung, positiv auf die klinische Symptomatik auswirken und eine zufriedenstellende Lebensqualität der Betroffenen fördern (Goldenberg, 2012).

Aller Voraussicht nach werden in den kommenden Jahren weitere neuere Medikamente zur Behandlung der MS zur Verfügung stehen (Weissert, 2013). Hierbei ist es von großer Bedeutung, die Aufmerksamkeit vor allem auf die Entwicklung von Substanzen zu legen, welche das Fortschreiten der Erkrankung stoppen und eine Reparatur der entstandenen Schädigungen begünstigen können (Wingerchuk and Carter, 2014). Da die der PPMS und der SPMS ohne Schübe zugrundeliegenden Mechanismen der Pathogenese noch nicht ausreichend verstanden sind und die aktuellen, auf dem Markt erhältlichen Präparate hauptsächlich zur Behandlung der schubförmigen Verlaufstypen der MS Anwendung finden, ist eine intensive Forschung auf diesem Gebiet unerlässlich (Weissert, 2013).

Mit der Zulassung von Ocrelizumab im Jahr 2017 kam erstmals ein Medikament auf den Markt, welches nicht nur im Rahmen der Therapie einer RRMS, sondern auch zur Behandlung einer PPMS eingesetzt werden kann. Es handelt sich hierbei um einen gegen CD20-exprimierende B-Zellen gerichteten rekombinanten humanisierten monoklonalen

Antikörper der die genannten Zellen bindet und anschließend zerstört (Avasarala, 2017; Morrow, 2017).

Tabelle 2:

Übersicht der derzeit auf dem Markt befindlichen Medikamente zur Behandlung der MS

Substanz	Name	Typ
Interferon-beta-1b	Betaseron TM	NBE
Interferon-beta-1b	Extavia TM	NBE
Interferon-beta-1a	Avonex TM	NBE
Interferon-beta-1a	Rebif TM	NBE
Interferon-beta-1a	Plegridy TM	NBE
Glatirameracetat	Copaxone TM	NBE
Natalizumab	Tysabri TM	NBE
Alemtuzumab	Lemtrada TM	NBE
Ocrelizumab	Ocrevus TM	NBE
Fingolimod	Gilenya TM	NCE
Teriflunomid	Aubagio TM	NCE
Dimethylfumarat	Tecfidera TM	NCE
Mitoxantron	Raleno TM	NCE
Fampridin	Fampyra TM	NCE
Cladribin	Mavenclad TM	NCE

Tabelle 2: Darstellung der aktuell zur Verfügung stehenden Medikamente zur Behandlung der MS (Cross and Naismith, 2014; Wingerchuk and Carter, 2014; Giovannoni, 2017).

NBE = „new biological entities“; NCE = „new chemical entities“

1.2 Epilepsie

Die Epilepsie bezeichnet eine Erkrankung, die mit Störungen des Gehirns einhergeht, welche aus einer Vielzahl unterschiedlicher Ursachen resultieren und eine Prädisposition des Betroffenen zur Entwicklung vorwiegend wiederkehrender und unvorhersehbarer Unterbrechungen der normalen Hirnfunktion, den sogenannten epileptischen Anfällen, und dadurch bedingte neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Konsequenzen mit sich bringen (Fisher et al., 2005).

In den Industrieländern zeigt sich die Erkrankung mit einer Prävalenz von 3-9/1000 Personen, welche mit zunehmendem Alter ansteigt und ihren Höhepunkt um die dritte bis vierte Lebensdekade erreicht (Senanayake and Roman, 1993).

Um die Diagnose einer Epilepsie stellen zu können, ist das Auftreten von mindestens zwei epileptischen Anfällen erforderlich, welche mit einem Abstand von mindestens 24 Stunden zueinander auftreten bzw. das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalls bei gleichzeitig bestehender, erhöhter Wahrscheinlichkeit für weitere zukünftige Anfälle innerhalb der folgenden zehn Jahre, welche dem generellen Wiederholungsrisiko nach zwei epileptischen Anfällen (mindestens 60 %) entspricht. Bei Vorliegen eines Epilepsiesyndroms darf die Diagnose einer Epilepsie ebenfalls gestellt werden. (Fisher et al., 2014) Das bedeutet folglich, dass eine Prädisposition für epileptische Erkrankungen aufgrund familiärer Häufung der selbigen, ebenso wie epilepsietypische Veränderungen im EEG allein, nicht ausreichend sind, um die Diagnose einer Epilepsie zu rechtfertigen. Hat der epileptische Anfall, unabhängig von der durchgeführten antikonvulsiven Therapie, innerhalb der vergangenen fünf Jahre stattgefunden, so wird von einer aktiven Epilepsie gesprochen. Bei einer Dauer des Anfalls oder einer Serie von Anfällen über mehr als 30 Minuten, liegt ein sogenannter Status epilepticus vor, wenn währenddessen betroffene Funktionen nicht wiedergewonnen werden können (ILAE, 1997).

1.2.1 Der epileptische Anfall

Unter einem epileptischen Anfall versteht man laut der Definition der *International League Against Epilepsy (ILAE)* und des *International Bureau for Epilepsy (IBE)* das vorübergehende und demnach zeitlich begrenzte Auftreten von Merkmalen und/oder Symptomen aufgrund

abnormal exzessiver und synchroner Entladungen von Neuronen im Gehirn mit klarem Beginn sowie eindeutigem Ende. Anfälle können hierbei sowohl die sensorischen, motorischen oder autonomen Funktionen beeinflussen, aber auch das Bewusstsein, die Emotionen, das Gedächtnis, die Kognition und das Verhalten betreffen. Allerdings nimmt nicht jeder epileptische Anfall Einfluss auf alle soeben genannten Faktoren, jedoch auf mindestens einen davon. Sensorische Manifestationen umfassen beispielsweise somatosensorische, auditorische, visuelle, olfaktorische, gustatorische und vestibuläre Sinne ebenso wie komplexe Wahrnehmungsstörungen. Darüber hinaus können kognitive Defizite unter anderem in Form von Wahrnehmungs-, Aufmerksamkeits-, Emotions-, Gedächtnis- oder Sprachproblemen in Erscheinung treten. Zudem stellt sich der Beginn eines epileptischen Anfalls meist offensichtlicher dar als dessen Ende, welches durch Symptome der sogenannten postiktalen Phase kaschiert sein kann (Fisher et al., 2005).

1.2.1.1 Arten des epileptischen Anfalls

Die durch die ILAE überarbeiteten Klassifikationen, sowohl aus den Jahren 1981 für die epileptischen Anfälle als auch 1989 für die Epilepsie, wurden erstmals 1960 veröffentlicht und basieren auf Konzepten, welche während vieler Jahrzehnte zuvor aufgekommen und entwickelt worden sind. Sie stammen dementsprechend aus einer Zeit, in der größtenteils noch keine modernen Bildgebungsmethoden, keine Gentechnologie und auch keine molekularbiologischen Konzepte existierten. In den Jahren 2005 bis 2009 erfolgte dann aufgrund neuerer Informationen und der Entwicklung neuer Untersuchungstechniken eine Revidierung dieser Klassifikationen (Berg et al., 2010). Bereits 2017 wurde eine erneute Überarbeitung dieser veröffentlicht, mit dem Ziel, eine klare Nomenklatur zu etablieren, mit welcher es möglich sein soll, einzelne epileptische Anfälle entsprechend ihres entweder fokalen, generalisierten oder unbekannten Beginns zu klassifizieren (Fisher et al., 2017).

Von einem Anfall generalisierten Ursprungs ist die Rede, wenn dessen Ursprung einem Punkt eines, beide Großhirnhemisphären beteiligenden, neuronalen Netzwerks entspricht und er rasch auf beide Seiten des Gehirns übergreift. Sowohl kortikale als auch subkortikale Strukturen können im Rahmen solcher bilateralen Netzwerke involviert sein, allerdings muss nicht zwingend der gesamte Kortex beteiligt sein (ILAE, 1997).

Ein Anfall generalisierten Ursprungs lässt sich wie folgt klassifizieren:

- a) Motorisch:
 - tonisch-klonisch
 - klonisch
 - tonisch
 - myoklonisch
 - myoklonisch-tonisch-klonisch
 - myoklonisch-atonisch
 - atonisch
 - epileptische Spasmen

- b) Nichtmotorisch (Absenzen):
 - typisch
 - atypisch
 - myoklonisch
 - Augenlidmyoklonien (Fisher et al., 2017)

Entspricht der Ursprung des Anfalls einem Punkt, der von neuronalen Netzwerken ausgeht, welche auf eine der beiden Großhirnhemisphären beschränkt sind, handelt es sich um einen Anfall fokalen Ursprungs, ungeachtet dessen, ob sich der zunächst fokale Anfall im Verlauf zu einem bilateral tonisch-klonischen Anfall entwickelt (früher sekundär generalisierter epileptischer Anfall). Als Ausgangsort können sich hierbei subkortikale Strukturen finden lassen (ILAE, 1997; Fisher et al., 2017).

Die ursprüngliche Einteilung in einfach fokale (ohne Bewusstseinsverlust) und komplex fokale Anfälle (mit Bewusstseinsverlust) wurde revidiert (Berg et al., 2010). Ein Anfall fokalen Ursprungs kann nun wie folgt klassifiziert werden:

- a) Mit erhaltenem/eingeschränktem Bewusstsein

- b) Beginn mit motorischen Symptomen:
 - Automatismen
 - atonisch
 - klonisch
 - epileptische Spasmen
 - hyperkinetisch
 - myoklonisch

- tonisch

- c) Beginn mit nichtmotorischen Symptomen:
- autonome Symptom
 - Verhaltensarrest
 - kognitiv
 - emotional
 - sensorisch

- d) Von fokal zu bilateral tonisch-klonisch

Darüber hinaus kann der Beginn eines epileptischen Anfalls verpasst oder nicht erkannt werden, sodass in einem solchen Fall von einem Anfall mit unklarem Beginn zu sprechen ist. Ein solcher kann sowohl motorische als auch nichtmotorische Züge annehmen oder aber aufgrund unzureichender Informationen oder nicht eindeutiger Merkmale unklassifizierbar sein (Fisher et al., 2017).

1.2.2 Ätiologie der Epilepsie

Die ätiologische Gliederung in idiopathische, symptomatische und kryptogene Epilepsie wurde im Jahr 2010 ebenfalls durch die ILAE überarbeitet (Berg and Millichap, 2013).

Die idiopathische Epilepsie wird seitdem als *genetische* Epilepsie bezeichnet und tritt infolge eines bekannten oder vermuteten genetischen Defekts auf, welcher zum Auftreten epileptischer Anfälle als Hauptsymptom einer Erkrankung führt. Zu beachten ist, dass in diesem Fall trotzdem die Möglichkeit bestimmter Umwelteinflüsse, zur Ausprägung der Erkrankung beizutragen, besteht. Allerdings sind derartige, bei dieser Form der Epilepsie ursächliche oder mitwirkende Einflussfaktoren bisher unzureichend bekannt.

Der Begriff *strukturelle/metabolische* Epilepsie ersetzt die symptomatische Epilepsie und ist die Folge einer anderen bestehenden strukturellen oder metabolischen Erkrankung, die ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle mit sich bringt. So umfassen strukturelle Läsionen unter anderem erworbene Krankheiten, wie Schlaganfälle, Traumen und Infektionen, können jedoch auch genetischen Ursprungs sein und beispielsweise als Folge einer tuberösen Sklerose oder einer kortikalen Entwicklungsfehlbildung auftreten (Berg et al., 2010). Die Tatsache, dass strukturelle Läsionen des Gehirns, ebenso wie viele Fehlbildungen der

kortikalen Entwicklung, aber auch viele metabolische Erkrankungen oft genetisch bedingt sein können, zeigt, dass die Unterscheidung zwischen einer genetischen Epilepsie und einer Epilepsie infolge struktureller oder metabolischer Störungen teilweise noch nicht eindeutig erfolgen kann (Berg and Scheffer, 2011).

Eine kryptogene Epilepsie entspricht heute einer Epilepsie *unbekannter* Ursache, was bedeutet, dass die Art der zugrundeliegenden Ursache bisher nicht geklärt werden konnte. Es könnte sich demnach sowohl um einen genetischen Defekt als auch um eine eigenständige, bisher unentdeckte Erkrankung anderer Ursache handeln. Dies macht es notwendig, weitere Untersuchungen zur Ergründung der Ursache für die Epilepsie anzustreben (Berg et al., 2010).

1.3 Epilepsie als Comorbidität der MS

Mehrere Studien der vergangenen Jahre konnten nachweisen, dass neurologische Comorbiditäten, wie beispielsweise Migräne, Epilepsie und Schlafstörungen, bei an MS erkrankten Menschen häufiger auftreten als in der normalen, gesunden Bevölkerung (Nicoletti et al., 2003). Gleichzeitig konnte eine Zunahme der Prävalenz der MS verzeichnet werden, welche sich hauptsächlich auf eine höhere Überlebensrate der Betroffenen, Veränderungen der Diagnosekriterien und eine verbesserte Diagnosestellung zurückführen lässt. Speziell die verlängerte Lebensdauer führt dazu, dass die Patienten ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreichen und somit im Verlauf einem erhöhten Risiko für Komplikationen, wie beispielsweise den zuvor erwähnten epileptischen Anfällen, begegnen (Lund et al., 2014).

Darüber hinaus ist es wohl bekannt, dass fokale Läsionen, wie beispielsweise Tumore, Blutungen oder Abszesse, als Ausgangspunkt eines epileptischen Anfalls fungieren können. Allerdings kann aufgrund mangelnder Informationen keine Aussage darüber getroffen werden, ob die im Rahmen der MS nachgewiesenen fokalen Läsionen ebenfalls Ursprung einer epileptischen Hirnaktivität sein können (Allen et al., 2013). Allerdings erscheint dies eher unwahrscheinlich (Poser and Brinar, 2003).

Studien, die einen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen untersuchen, zeigen einen Anstieg der Prävalenz der Epilepsie bei Personen, die an einer MS erkrankt sind (Allen et al., 2013). So leiden etwa zwei bis drei Prozent der MS-Patienten zusätzlich an einer Epilepsie

(Koch et al., 2008). Dementsprechend ist die Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle bei MS-Patienten, verglichen mit der Durchschnittsbevölkerung, welche eine Prävalenz der Epilepsie von 0,27 - 1,7 Prozent aufweist, höher (Uribe-San-Martin et al., 2014).

Darüber hinaus sind von beiden Erkrankungen gleichzeitig eher jüngere Personen betroffen, welche einen früheren Beginn ihrer MS-typischen Symptome zeigen (Uribe-San-Martin et al., 2014). Zudem wird die Mehrzahl der epileptischen MS-Patienten durch Frauen bestimmt (Engelsen and Grønning, 1997).

Der für das gleichzeitige Auftreten beider Erkrankungen ursächliche Grund konnte bisher nicht sicher beschrieben werden (Horakova et al., 2012). Die pathophysiologischen Mechanismen, die diesen Zusammenhang erklären sollen, sind immer noch Gegenstand der Forschung (Uribe-San-Martin et al., 2014). Anhand neuer MRT-Techniken mit verbesserter Sensitivität für die graue Substanz konnte mittlerweile allerdings nachgewiesen werden, dass Atrophien und Läsionen im Rahmen der MS in diesem Bereich des Gehirns weit häufiger auftreten als ursprünglich angenommen wurde (Horakova et al., 2012). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten, die gleichzeitig an einer MS und einer Epilepsie leiden, im MRT mehr kortikale Läsionen und ein größeres Ausmaß der kortikalen Atrophie aufweisen, als MS-Patienten, die nicht an einer Epilepsie erkrankt sind (Lund et al., 2014). Möglicherweise spiegelt das erhöhte Risiko für epileptische Anfälle die Auswirkungen der im Rahmen der MS entstehenden Entzündungen oder der glialen Reaktionen um demyelinisierte Läsionen wider beziehungsweise ist eine direkte Folge dieser Läsionen (Marrie et al., 2015). Allerdings existieren für einen direkten Zusammenhang zwischen spezifischen Läsionen und einem epileptischen Anfall nur wenig überzeugende Daten, nicht zuletzt aufgrund mehrerer Fälle, welche eine Fülle kortikaler und subkortikaler Läsionen bei gleichzeitiger Rarität epileptischer Anfälle zeigen. Dennoch wird es für möglich gehalten, dass Anfälle aus Gruppierungen von Läsionen heraus entstehen können, wobei die tatsächliche Anzahl der Läsionen irrelevant zu sein scheint (Poser and Brinar, 2003).

Das Wissen über die Prognose der Epilepsie bei gleichzeitigem Bestehen einer MS ist ebenfalls eher spärlich. Verschiedene Autoren gehen davon aus, dass zwei verschiedene Gruppen von Epilepsien bei an MS erkrankten Personen unterschieden werden müssen. Zum einen wird angenommen, dass die epileptischen Anfälle chronisch, aber gleichzeitig eher sporadisch und unabhängig von der Aktivität der MS auftreten. Zum anderen werden die Anfälle mit einer rasch zunehmenden Behinderung in Verbindung gebracht und sind oft schwer zu kontrollieren (Engelsen and Grønning, 1997).

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Pathologie der Erkrankung bei Patienten mit einer RRMS bei gleichzeitig bestehender Epilepsie ausgeprägter und schneller voranschreitet als bei denjenigen, die bei Vorliegen des gleichen Subtyps der MS nicht an einer Epilepsie leiden (Calabrese et al., 2012).

Darüber hinaus existieren Fälle, in denen die Epilepsie nicht während einer bereits bestehenden MS, sondern schon Jahre zuvor auftritt. Hierbei gibt es jedoch Grund zu der Annahme, dass ein bestehender Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten weniger wahrscheinlich ist, je länger sich das Intervall zwischen deren jeweiligem Auftreten darstellt (Lund et al., 2014).

Die Inzidenz der Anfälle wird allerdings auch durch bestimmte Medikamente und Medikamentengruppen beeinflusst. So erhöhen beispielsweise Baclofen und Interferon-beta die Inzidenz für epileptische Anfälle bei Patienten, die an MS leiden, während Carbamazepine diese senken (Nicholas et al., 2016; Benjaminsen et al., 2017).

Die am häufigsten im Rahmen der MS verzeichneten Anfälle sind generalisierte Anfälle, Anfälle des Temporallappens oder lokalisationsbezogene Anfälle. Zudem wird differenziert zwischen einer sogenannten „gutartigen“ Epilepsie mit unveränderter oder abnehmender Anfallsfrequenz und einem regelmäßigen Anfallsmuster, und einer „progressiven“ Epilepsie mit häufigen Anfällen und zunehmender Entwicklung neuer Anfallsarten (Cendrowski and Majkowski, 1972).

Insgesamt scheint es bedauerlicherweise jedoch so, als würden epileptische Anfälle die Belastung der Betroffenen durch ihre Erkrankung weiter erhöhen und im Verlauf zu einer schnelleren Progression der MS und einer damit verbundenen früheren Notwendigkeit eines Rollstuhls aufgrund des rascher eintretenden Gehverlustes führen (Nicholas et al., 2016). Nicht zu vergessen ist hierbei, dass die epileptischen Anfälle und die jederzeit bestehende Möglichkeit weiterer zukünftiger Anfälle oft psychische Konsequenzen sowohl für den Betroffenen als auch für dessen Familie mit sich führen (ILAE, 1997).

Da die Möglichkeit der Existenz zugrundeliegender ursächlicher Faktoren besteht, welche das Risiko einer Person, sowohl eine MS als auch eine Epilepsie zu entwickeln, erhöhen, stellt sich dies als ein interessantes zukünftiges Forschungsgebiet dar. Entdeckungen in diesem Bereich könnten dabei helfen zu entscheiden, ob einzelne MS-Erkrankte und deren Angehörige über das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie aufgeklärt werden sollten, nicht zuletzt um sie darüber zu informieren, wie sie im Falle eines Anfalls vorzugehen hätten oder ob man sie vor jeglichen Bedenken diesbezüglich schonen sollte (Allen et al., 2013).

2 Zielsetzung und Hypothesen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, jene MS-Patienten, die als Comorbidität eine Epilepsie aufweisen, und sich im Zeitraum zwischen 2003 und 2015 in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg im Bezirksklinikum vorstellten, zu identifizieren und dieses Kollektiv anschließend ausgehend von den in ihren Akten ersichtlichen Informationen retrospektiv zu beschreiben. Hierbei soll zum einen ein umfangreicher Überblick und zum anderen eine ausführliche Charakterisierung dieser Patientengruppe geschaffen werden, was wiederum neue Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf der MS bei gleichzeitig bestehender Epilepsie mit sich bringen könnte.

Folgende Hypothesen liegen der Arbeit zugrunde:

- Die Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle bei an MS erkrankten Personen stellt sich verglichen mit der gesunden Normalbevölkerung höher dar.
- Unter allen Patienten, die sowohl an einer MS als auch an einer Epilepsie erkrankt sind, entwickelt die Mehrheit dieser die epileptischen Anfälle im Verlauf ihrer Erkrankung an MS und dementsprechend nach der Erstmanifestation derselben.
- Die Manifestation epileptischer Anfälle bei MS-Patienten ist unabhängig vom Subtyp der MS und kann zu jedem Zeitpunkt der Krankheit erstmalig eintreten.
- Durch das gleichzeitige Auftreten einer Epilepsie erleiden an MS erkrankte Menschen eine Aggravation ihres Gesundheitszustandes und damit einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf.

Diese Arbeit soll die Möglichkeit bieten, das gemeinsame Auftreten beider Erkrankungen besser zu verstehen und durch die Beschreibung eines Kollektivs von MS-Patienten mit gleichzeitig bestehender Epilepsie im Südosten Deutschlands, einen Beitrag zur epidemiologischen Forschung auf diesem Gebiet zu leisten. Gleichzeitig könnte anhand der

vorliegenden Dissertation die Grundlage für weitere Studien in diesem Bereich geschaffen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Datensammlung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden die klinischen Daten von 23 Patienten, die sowohl an einer MS als auch an einer Epilepsie bzw. an epileptischen Anfällen erkrankt sind und sich im Zeitraum von 2003 bis 2015 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum vorstellten, erhoben und retrospektiv ausgewertet. Die Zeitspanne in welcher die verwendeten Daten gesammelt wurden, erstreckte sich vom 15.04.2016 bis zum 15.07.2016. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt (Zulassungsnummer: 16-101-0069).

Jeder einzelne Patient der Klinik wird gründlich dokumentiert, sowohl in elektronischer als auch nicht-elektronischer Form. Die Auswahl der Personen aus insgesamt 1267 an MS erkrankten Patienten erfolgte mit Hilfe des elektronischen Systems derselben und einer EDV-Suchanfrage, ebenso wie durch die Suche innerhalb der einzelnen Archive. Dazu wurden als Suchkriterien die ICD-Nummern für die MS – ICD-10:G.35 – und für die Epilepsie – ICD-10:G.40 – verwendet. Im Folgenden konnten durch archivierte Arztbriefe die Geburtsdaten der einzelnen Personen eruiert und somit die zugehörigen Akten in den Archiven der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum gefunden und eingesehen werden. Hierbei stellte sich heraus, dass in einigen Fällen nicht nur eine einzelne Akte, sondern mehrere Akten pro Patient vorlagen, wodurch sich das Zusammentragen der Unterlagen erschwerte.

3.2 Datenerfassung

Darauffolgend wurden die betreffenden Akten durchgesehen. Hierzu erfolgte gleichzeitig die Erstellung einer Tabelle mit dem Microsoft Office Programm Excel, um den Krankheitsverlauf der Patienten anhand der in den Akten ersichtlichen Daten und Untersuchungsbefunde zu dokumentieren und darzustellen. Das Augenmerk lag hierbei vor allem auf dem Vorhandensein der MS bei gleichzeitig bestehender Epilepsie bzw. bestehenden epileptischen Anfällen sowie den Zeitpunkten von Erstmanifestation und Erstdiagnose beider Erkrankungen. Personen, welche an einem KIS oder einer

pseudotumoralen Form der MS erkrankt waren, wurden ausgeschlossen. Alle Patienten mit Erstdiagnose der MS vor 2001 waren entsprechend der Poser Kriterien klassifiziert worden, während die McDonald Kriterien für jene Patienten Anwendung fanden, deren MS nach 2001 erstdiagnostiziert worden war. Entsprechend der Poser Kriterien wurde die MS eingeteilt in eine klinisch gesicherte, eine klinisch mögliche, eine laborchemisch gesicherte sowie eine laborchemisch gestützte MS. Deren Einteilung beruhte sowohl auf klinisch als auch auf paraklinischen Befunden. Aufgrund der frühen Publikation der Poser Kriterien im Jahr 1983, beinhalten sie keine MRT-Kriterien. Diese fanden erst im Rahmen der McDonald Kriterien Anwendung. Zur Bestimmung des Epilepsietyps fand die Klassifikation der ILAE von 2017 Anwendung (Scheffer et al., 2017).

Es wurden die Namen der Kliniken, in welchen die Diagnose einer MS oder Epilepsie erstmalig gestellt wurde, dokumentiert. Es folgte der Vermerk des Krankheitsverlaufs der Patienten mit Jahreszahlen, des dazugehörigen Vorstellungsgrundes und vorhandener Untersuchungsbefunde. Besonderes Interesse galt hierbei der neurologischen Untersuchung, der Messung somatosensorisch, motorisch und visuell evozierter Potentiale, der Elektroenzephalografie (EEG), der cranialen sowie der spinalen Magnetresonanztomografie (cMRT und sMRT), der Liquordiagnostik und der Serologie.

Zur besseren Darstellung der Ergebnisse der neurologischen Untersuchung und zur systematischen Erfassung des Ausmaßes der zu dem jeweiligen Zeitpunkt bestehenden und durch die MS verursachten Behinderung, wurde die Expanded Disability Status Scale, kurz EDSS, verwendet. Anhand dieses Skalensystems ist es möglich, Veränderungen im Krankheitsverlauf aufzuzeigen und geeignete Therapieempfehlungen zu treffen. Hierzu werden auf einer sechs-gradigen Skala die dazu gehörenden Funktionssysteme „Visual Functions“, „Brainstem Functions“, „Pyramidal Functions“, „Cerebellar Functions“, „Sensory Functions“, „Bowel/Bladder Functions“ und „Cerebral Functions“ bewertet (Kurtzke, 1983). In der vorliegenden Dissertation fand diese Vorgehensweise jedoch keine Anwendung. Stattdessen wurde bei vorhandenen Defiziten in einem der sieben Teilbereiche maximal ein Punkt in dem jeweiligen Funktionssystem vergeben, unabhängig davon, wie ausgeprägt die vorliegende Schwäche des Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt der Erkrankung war.

Der Bereich „Visual Functions“ beinhaltet unter anderem die Beurteilung des Gesichtsfeldes und der Sehstärke sowie das Vorhandensein von Skotomen. Dysarthrie, Hörverlust, Nystagmus und Hirnnervenausfälle sind einige der Komponenten der „Brainstem Functions“. Zu den „Pyramidal Functions“ zählen neben anderen die Bewertung des allgemeinen motorischen Erscheinungsbildes des Patienten, des Reflexniveaus und das Auftreten von

Pyramidenbahnzeichen, wie beispielsweise einem positiven Babinski Reflex. Die „Cerebellar Functions“ werden mitunter anhand des Romberg Stehversuches und des Seiltänzergangs überprüft. Temperatur- und Vibrationsempfinden sowie die Wahrnehmung von Berührung und Schmerz sind im Rahmen der „Sensory Functions“ zu eruieren. Harn- und/oder Stuhlinkontinenz, ebenso wie eine vorhandene Urge-Symptomatik der Blase, sind als Defizite der „Bowel and Bladder Functions“ zu sehen. Die „Cerebral Functions“ werden unter anderem anhand des Vorliegens einer Depression oder Fatigue bewertet.

Die EDSS-Skala besteht aus 20 Punktwerten, wobei der Wert „0“ angibt, dass der Patient keine neurologischen Defizite durch die MS aufweist und der Wert „10“ den „Tod infolge der MS“ bedeutet (Kurtzke, 1983).

Von besonderem Interesse im Rahmen der Liquordiagnostik waren das Vorliegen einer intrathekalen IgG-Synthese, einer Schrankenstörung sowie positiver oligoklonaler Banden, einer Zellzahlerhöhung und einer Erhöhung der Werte für Eiweiß und Laktat.

Darüber hinaus wurde die, aufgrund der Erkrankung an MS und Epilepsie verordnete, medikamentöse Therapie der Patienten zu den jeweiligen Erkrankungszeitpunkten dokumentiert. Familien- und Berufsanamnese, ebenso wie vorhandene Comorbiditäten waren weitere wichtige Faktoren bei der Sammlung der Patientendaten.

Im Anschluss an die Analyse und Dokumentation der aus den Akten ersichtlichen Unterlagen und Befunde wurde zudem eine Beschreibung eines jeden Krankheitsverlaufs angefertigt und durch eine Tabelle mit wichtigen Eckdaten, wie den Jahren der Erstmanifestation und -diagnose der MS und Epilepsie, dem jeweils zugehörigen Alter des Patienten, den Verlaufstypen beider Erkrankungen, der Familienanamnese und vorhandener Comorbiditäten, ergänzt. Im Falle einer vorliegenden SPMS wurde zudem der ungefähre Zeitpunkt des Übergangs von einer schubförmig remittierenden zu einer sekundär chronisch progredienten MS festgehalten.

Da es aufgrund fehlender Unterlagen zu Lücken in den Krankengeschichten einiger Patienten kam, wurden 13 der 23 Personen anhand ihrer vorliegenden Anschrift postalisch kontaktiert, um ihre Einwilligung in die Einsicht ihrer in einer anderen Klinik gelagerten Akten einzuholen. Anschließend wurden, bei Vorliegen der von Seiten der Patienten unterschriebenen Einverständniserklärung, die betreffenden Krankenhäuser kontaktiert und die fehlenden Befunde angefordert, um die Chronologie der einzelnen Krankheitsverläufe zu vervollständigen.

Alle im Rahmen dieser Doktorarbeit gesammelten und verwendeten Daten wurden in verschlüsselter Form gespeichert, streng anonymisiert ausgewertet und Dritten unzugänglich aufbewahrt.

3.3 Datenauswertung

Zur Auswertung der Daten fand die Version 23.0 des SPSS Statistik-Programms Anwendung. Hiermit wurden Häufigkeiten anhand deskriptiver Verfahren, wie Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum, berechnet. Somit konnten Patientencharakteristika, wie beispielsweise das Alter und das Geschlecht, ebenso wie die vorherrschenden Verlaufsformen der MS und die Art der epileptischen Anfälle, die Zeitpunkte der jeweiligen Erstmanifestationen beziehungsweise Erstdiagnosen sowie die verschiedenen Orte dieser, die Erstsymptomatik bei Auftreten der MS und die Gesamtdauer der beiden Erkrankungen, dargestellt werden. Außerdem konnten die Häufigkeiten einer familiären Belastung bezüglich der Erkrankung an MS, die des Bildungshintergrundes der einzelnen Probanden, ihres Suchtverhaltens (Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum) und ihrer bestehenden Begleiterkrankungen berechnet werden. Des Weiteren ging es hierbei um die Darstellung der Untersuchungsbefunde der klinisch neurologischen Untersuchungen, der evozierten Potentiale, der neuropsychologischen Testungen, des EEG, der MR-tomografischen Untersuchungen und der Liquordiagnostik.

Anschließend wurden die Ergebnisse anhand des genannten Programmes und unter Zuhilfenahme der Programme Microsoft Office Word (tabellarisch) sowie Microsoft Office Excel (grafisch) verarbeitet.

4 Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv

Die Akten der eben erwähnten 23 Patienten, die sowohl an einer MS als auch an einer Epilepsie bzw. an epileptischen Anfällen erkrankt sind und sich im Zeitraum von 2003 bis 2015 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum vorstellten, wurden gesammelt und ausgewertet. Anhand der anschließenden Tabelle soll eine erste Übersicht der 23 Personen vermittelt werden. Die bereits erwähnten Fallbeschreibungen der einzelnen Patienten finden sich im Anhang der Arbeit. Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass im Folgenden die Daten aller 23 Patienten dargestellt werden, wohingegen in der finalen Betrachtung der Daten nur noch die Daten von 22 Personen, aufgrund der früheren Drogenabhängigkeit einer Person und dem damit verbundenen Ausschluss aus der vorliegenden Studie, zu Grunde gelegt wurden.

Tabelle 3:

MS-Patienten mit Epilepsie bzw. epileptischen Anfällen an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum

Geschlecht	*Alter (Jahre)	Alter (Jahre) EM MS	Alter (Jahre) ED MS	MS Verlaufsform	MS Verlaufsform bei ED EP	Alter (Jahre) ED EP	FA	FBTCA	UA	Status epilepticus	MS vor EP	EP vor MS
w	50	38	40	RRMS	RRMS	40	+	-	-	-	+	-
m	23	15	15	RRMS	RRMS	21	-	-	+	-	+	-
m	54	14	35	RRMS → SPMS	SPMS	35	+	-	-	+	+	-
w	38	14	16	RRMS	RRMS	29	+	-	-	-	+	-
w	25	x	18	RRMS	RRMS	23	+	-	-	-	+	-
w	58	19	21	RRMS → SPMS	SPMS	49	+	-	-	-	+	-
w	52	28	28	RRMS → SPMS	SPMS	50	+	-	-	-	+	-
w	69	x	x	RRMS → SPMS	SPMS	60	-	-	+	-	+	-
w	51	x	29	RRMS	RRMS	45	-	-	+	+	+	-
w	61	33	36	RRMS → SPMS	x	55	-	-	+	+	+	-
w	60	26	26	RRMS → SPMS	SPMS	52	+	-	-	+	+	-
w	45	20	20	RRMS → SPMS	RRMS	32	+	-	-	-	+	-
m	52	25	25	RRMS → SPMS	RRMS	41	+	-	-	-	+	-
w	31	19	20	RRMS	x	x	-	-	+	-	-	+
w	76	42	62	x	x	61	+	-	-	-	+	-
w	18	x	12	RRMS	RRMS	12	+	-	-	-	+	-
w	62	x	39	x	x	x	+	-	-	-	x	x
w	34	29	30	RRMS	x	16	+	-	-	-	-	+
m	58	34	44	RRMS	x	34	+	-	-	-	-	+
m	63	x	32	RRMS → SPMS	x	x	+	-	-	-	x	x
w	35	x	20	RRMS → SPMS	x	12	+	-	-	-	x	x
w	40	21	24	RRMS	RRMS	29	+	-	-	-	+	-
w	42	21	24	RRMS → SPMS	x	x	-	-	+	-	x	x

Tab. 3: Übersicht der MS-Patienten mit Epilepsie bzw. epileptischen Anfällen der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum, welche dort im Zeitraum zwischen 2003 und 2015 vorstellig waren.

*Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung; EM = Erstmanifestation; ED = Erstdiagnose; EP = Epilepsie bzw. epileptische Anfälle, x = nicht bekannt; FA = Anfälle fokalen Ursprungs; FBTCA = von fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle; UA = Anfälle unbekannten Ursprungs;

Im Folgenden wird nun dieses Patientenkollektiv beschrieben, wobei unter anderem das Alter und das Geschlecht, ebenso wie die vorherrschenden Verlaufsformen von MS und die Arten epileptischer Anfälle sowie die Erstmanifestation und Erstdiagnose der beiden Erkrankungen genauer betrachtet werden.

4.1.1 Häufigkeit des Auftretens von Epilepsie oder epileptischen Anfällen

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden anhand des elektronischen Systems der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum 1267 MS-Patienten, welche dort im Zeitraum zwischen 2003 und 2015 vorstellig wurden, im Hinblick auf das gleichzeitige Vorhandensein von Epilepsie bzw. epileptischen Anfällen durchsucht. Hierdurch konnten 23 Personen mit gleichzeitig bestehender MS und Epilepsie

bzw. epileptischen Anfällen identifiziert werden. Hierdurch ließ sich die Häufigkeit für das Auftreten von epileptischen Anfällen bzw. Epilepsie bei den an MS erkrankten Patienten der Klinik mit 1,82 Prozent errechnen. Bei einer der 23 Personen konnte ein bereits in der Jugend stattgefundener intravenöser Drogenabusus nachgewiesen werden, sodass sich bei Ausschluss dieser Person von der Berechnung eine Häufigkeit von 1,74% für das Auftreten epileptischer Anfälle bei MS-Patienten ergibt. 18 der verbleibenden 22 Personen erfüllten die Kriterien zur Diagnosestellung einer Epilepsie, sodass eine Häufigkeit von 1,42 Prozent für das gleichzeitige Auftreten von MS und Epilepsie an der Klinik errechnet werden konnte. Die anderen vier Patienten hatten bis zum Zeitpunkt der Datensammlung nur einen einzigen Anfall entwickelt. Drei dieser vier Patienten stellten sich im Rahmen ihres ersten epileptischen Anfalls zuletzt in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg vor, ein Patient entwickelte seinen ersten epileptischen Anfall im Rahmen des plötzlichen Endes seiner Langzeitmedikation mit Carbamazepin bei akutem Schub der MS, mehrere Jahre vor der letzten Vorstellung in der genannten Klinik.

Anhand der verwendeten Daten war eine Differenzierung bezüglich Poser und McDonald Kriterien nicht möglich, da hierzu alle MS Patienten der Klinik zunächst entsprechend der beiden Kriterien hätten eingeteilt werden müssen.

4.1.2 Alter und Geschlecht

Das zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestehende Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 47,7 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 15,3 Jahren. Die Altersspannweite von 58 Jahren ergab sich aus der Differenz des Alters des ältesten (76 Jahre) und jüngsten Patienten (18 Jahre).

Unter den insgesamt 23 Probanden befanden sich 18 Frauen (78,3 %) und 5 Männer (21,7 %). Die weiblichen Patienten waren durchschnittlich 47 Jahre (SD: 15,6 Jahre) alt, während die männlichen Patienten mit einem Alter von 50 Jahren (SD: 15,7 Jahre) im Durchschnitt 3 Jahre älter waren.

Die nachfolgende Grafik zeigt sowohl die Altersverteilung des Patientenkollektivs als auch das in der jeweiligen Alterskategorie bestehende Geschlechterverhältnis.

Abbildung 2:

Geschlechterverhältnis innerhalb der einzelnen Altersbereiche

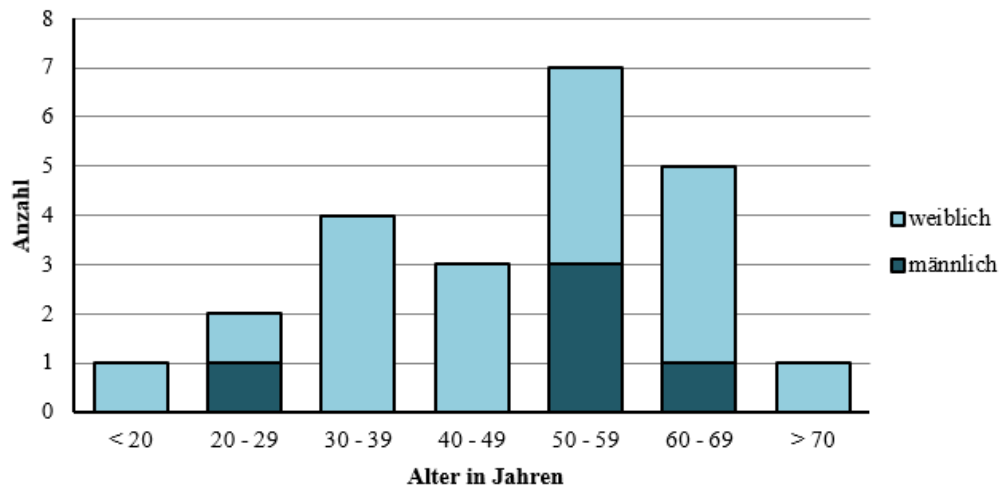


Abb. 2: Darstellung des unter den Studienpatienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorliegenden Geschlechterverhältnisses innerhalb der einzelnen Altersbereiche.

Demzufolge waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits mehr als die Hälfte der Patienten (56,6 %) über 50 Jahre alt. Das bereits erwähnte Altersminimum des Patientenkollektivs befand sich, ebenso wie das Altersmaximum, dem Diagramm entsprechend, jeweils unter den weiblichen Probanden.

4.1.3 Klinische Verlaufsformen der MS

Die unter den Probanden vorherrschenden und anhand der Datenanalyse eruierten Subtypen der MS umfassten sowohl die schubförmig remittierende als auch die sekundär chronisch-progrediente Form der MS, während ein primär chronisch-progredienter Verlauf nicht vorkam.

Folglich waren zehn Patienten (43,5 %) von einer RRMS und elf (47,8 %) von einer SPMS betroffen.

Bei lediglich zwei (8,7 %) der 23 Studienteilnehmer wurde die Verlaufsform in den zur Verfügung stehenden Arztbriefen nicht näher bezeichnet, weshalb diese keinem Subtyp der MS zugeordnet werden konnten.

Abbildung 3:

Klinische Verlaufsformen der MS innerhalb der Studienpopulation

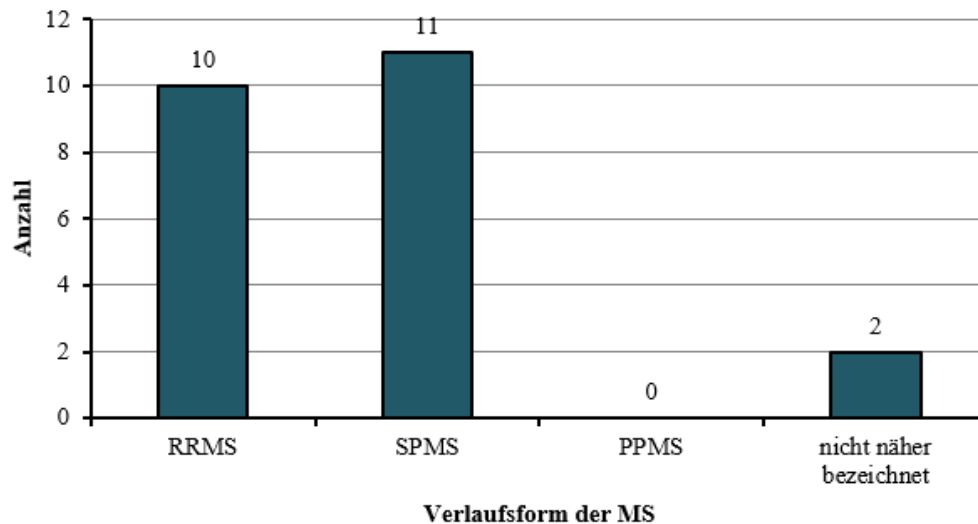


Abb. 3: Darstellung der innerhalb der Studienpopulation vorherrschenden klinischen Verlaufsformen der MS und der Anzahl der an der jeweiligen Form erkrankten Patienten.

4.1.4 Alter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose der MS

Anhand der gesammelten Daten konnte ein bei Erstmanifestation der MS vorliegendes Durchschnittsalter von 24,9 Jahren (SD: 8,6 Jahre) für 16 der 23 Patienten ermittelt werden. Da die Unterlagen von sieben Probanden diesbezüglich nicht vollständig waren, konnten sie nicht in diese Berechnung mit einbezogen werden.

Es zeigte sich ein bei erstmaligem Auftreten der Symptomatik vorliegendes Alter des jüngsten Studienteilnehmers von 14 Jahren, während das des ältesten 42 Jahre betrug. Hieraus ließ sich anhand der Differenz beider Werte eine Spannweite von 28 Jahren errechnen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hingegen zeigten sich diese 16 Patienten im Durchschnitt 4,2 Jahre älter, sodass ein Durchschnittsalter von 29,1 Jahren (SD: 12,1 Jahre) festgestellt werden konnte. Darüber hinaus betrug das jüngste ermittelte Alter 15 Jahre, das älteste 62 Jahre.

Allerdings konnte bei sechs der bereits erwähnten sieben Probanden, welche nicht in die Berechnung der durchschnittlichen Lebensjahre bei Erstmanifestation der MS mit einbezogen wurden, das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aus den vorhandenen Unterlagen ermittelt werden. Somit ließ sich aus den Daten von insgesamt 22 der 23 Studienteilnehmer ein zu dem genannten Zeitpunkt bestehendes Durchschnittsalter von 28 Jahren (SD: 11,4 Jahre) bei gleichzeitig bestehendem Altersminimum von zwölf Jahren eruieren.

Das nachfolgende Diagramm veranschaulicht jeweils die Häufigkeiten der Erstmanifestation (n = 16) sowie der Erstdiagnose (n = 22) der MS innerhalb der einzelnen Altersgruppen.

Abbildung 4:

Alter der Probanden bei Erstmanifestation/Erstdiagnose der MS

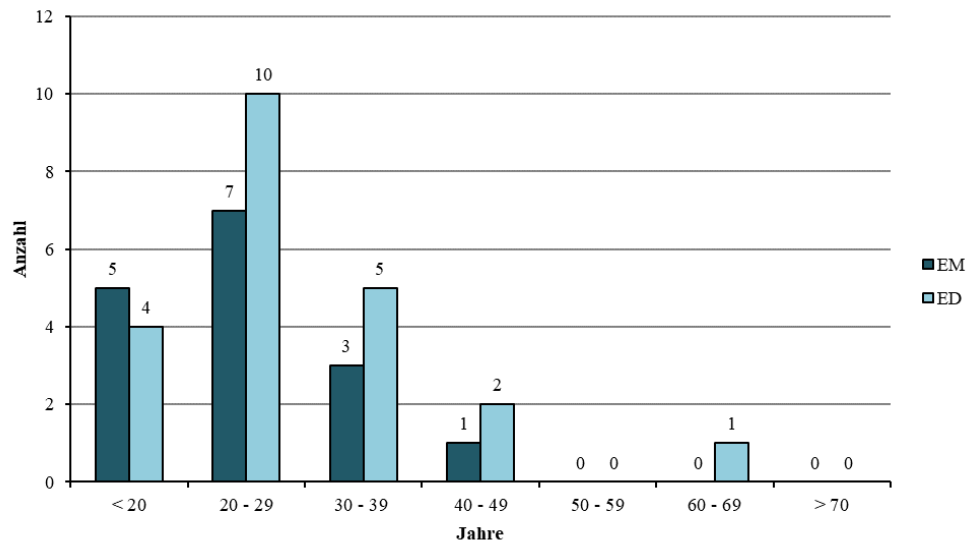


Abb. 4: Darstellung der Häufigkeitsverteilung von Erstmanifestation und Erstdiagnose der MS innerhalb verschiedener Altersgruppen. Zu beachten ist, dass das bei Erstmanifestation der MS vorliegende Alter lediglich von 16, das Alter bei Erstdiagnose der MS hingegen von 22 der insgesamt 23 Patienten in die abgebildete Grafik mit einfließt. Die restlichen Probanden konnten aufgrund fehlender Angaben in ihren Akten keiner Alterskategorie zugeordnet werden.

EM = Erstmanifestation der MS; ED = Erstdiagnose der MS;

Folglich manifestierte sich die MS bei den 16 Patienten, deren Unterlagen diesbezüglich Auskunft gaben, vor dem 50. Lebensjahr, wobei wiederum allein zwölf davon die ersten Symptome bereits vor ihrem 30. Geburtstag zeigten. Ebenso wurde die Erstdiagnose der MS bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten 50 Lebensjahre gestellt. In nicht mehr als einem Fall wurde die Erkrankung zu einem späteren Zeitpunkt erstdiagnostiziert.

Dementsprechend konnte im Weiteren eine Aussage über den Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose der MS getroffen werden. So lagen bei erstmaliger Diagnose der Erkrankung die ersten Symptome derselben im Mittel 4,25 Jahre (SD: 6,80 Jahre) zurück.

Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht die jeweilig berechnete Anzahl an Jahren, die zwischen dem Auftreten der ersten Anzeichen der Krankheit und der Erstdiagnose dieser vergingen, wobei gleichzeitig die Anzahl der Studienpatienten, bei denen der entsprechende Zeitraum nachgewiesen werden konnte, aufgezeigt wird

Tabelle 4:

Zeitraum zwischen der Erstmanifestation und der Erstdiagnose der MS in Jahren

	Jahre	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	0	5	21,7	31,3
	1	2	8,7	12,5
	2	3	13,0	18,8
	3	3	13,0	18,8
	10	1	4,3	6,3
	20	1	4,3	6,3
	21	1	4,3	6,3
	Gesamt	16	69,6	100,0
Fehlend	System	7	30,4	
Gesamt		23	100,0	

Tab. 4: Darstellung der berechneten Zeiträume zwischen der Erstmanifestation und der Erstdiagnose der MS der jeweiligen Studienpatienten in Jahren. Zur Berechnung konnten lediglich die Daten von 16 der 23 Probanden verwendet werden, da die Unterlagen der restlichen sieben Patienten keine Rückschlüsse bzgl. der Erstmanifestation der Erkrankung zuließen.

Zu erkennen ist, dass die Mehrheit, nämlich 13 der 16 Patienten, die ersten Symptome der MS drei oder weniger als drei Jahre vor der Erstdiagnose der Erkrankung aufzeigten. Bei zwei Patienten jedoch lagen sogar 20 bzw. 21 Jahre zwischen den beiden genannten Zeitpunkten.

4.1.5 Erstsymptomatik der MS

Des Weiteren wurden die Akten bezüglich der zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der MS vorherrschenden Symptome studiert. Hierbei konnten die ersten Anzeichen der Erkrankung von 16 der 23 Probanden anhand der vorhandenen Unterlagen nachvollzogen werden. Die Akten der anderen sieben Patienten ließen hierauf leider keine Rückschlüsse zu, weshalb sie im Folgenden nicht berücksichtigt werden konnten.

Um eine Übersicht über die Erstsymptomatik der einzelnen Personen zu erhalten, wurden die zu Beginn der MS erstmalig aufgetretenen Krankheitszeichen sieben verschiedenen funktionellen Systemen, deren Schädigung im Rahmen der Erkrankung für das Auftreten der einzelnen Symptome ursächlich waren, zugeordnet. Die Bezeichnung dieser Systeme erfolgte in Anlehnung an die *Expanded Disability Status Scale (EDSS)*.

Das unten aufgeführte Schaubild soll einen Überblick über die Häufigkeit der Schädigung des jeweiligen Funktionssystems im Rahmen der ersten Symptome der MS verschaffen. Hierbei ist zu beachten, dass ein Patient gleichzeitig mehr als eine Erstsymptomatik zeigen und demnach mehr als nur ein funktionelles System zum gleichen Zeitpunkt geschädigt sein konnte.

Abbildung 5:

Im Rahmen der Erstsymptomatik der MS betroffene Funktionssysteme der einzelnen Patienten

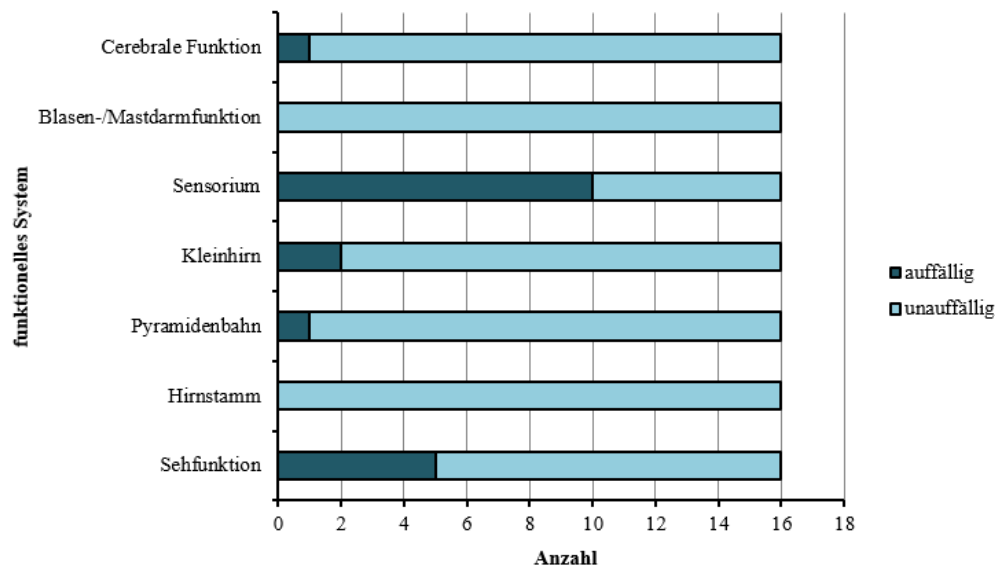


Abb. 5: Darstellung der Häufigkeitsverteilung auffälliger und unauffälliger Untersuchungsbefunde innerhalb der jeweiligen Funktionssysteme von 16 der 23 Probanden. Aus den Akten der restlichen Patienten waren hierzu keine Informationen ersichtlich, weshalb sie an dieser Stelle nicht mit aufgeführt werden können.

Auffällig war, dass zehn der 16 Patienten im Rahmen der Erstsymptomatik der MS Störungen des Sensoriums zeigten und die Erkrankung somit anfangs bei der Mehrheit der Probanden durch Sensibilitätsstörungen in Erscheinung getreten war. Lediglich sechs Personen blieben dahingehend unauffällig. Weiterhin wiesen fünf der in der Abbildung widergespiegelten 16 Studienteilnehmer zunächst visuelle Probleme, wie etwa Gesichtsfeldausfälle oder einen Verlust der Sehkraft auf, wohingegen sich die MS bei zwei Personen zunächst durch Erstsymptomatiken infolge von Kleinhirnschädigungen präsentierte. Darüber hinaus bildeten Störungen der Pyramidenbahn, wie etwa Lähmungserscheinungen, die ersten Krankheitszeichen eines Patienten, ebenso traten einmalig Erstsymptome verursacht durch cerebrale Funktionsstörungen im Rahmen der MS auf. Zuletzt kann anhand der Abbildung gezeigt werden, dass mit Beginn der Erkrankung keiner der 16 Probanden klinisch-

neurologische Auffälligkeiten, welche den Hirnstamm oder die Blasen- und Mastdarmfunktion betreffen, vorzuweisen hatte.

4.1.6 Ort der Erstdiagnose der MS

Während der Durchsicht der Unterlagen war es bei 18 der 23 Studienteilnehmer möglich, den Ort an dem die Diagnose der MS erstmalig gestellt wurde, nachzuverfolgen. Aus den Akten der restlichen fünf Patienten konnten diesbezüglich keine Informationen gewonnen werden. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Orte der Erstdiagnosestellung der MS und die zugehörige Anzahl der Studienteilnehmer am jeweiligen Ort.

Tabelle 5:

Ort der Erstdiagnose der MS

	Ort der Erstdiagnose	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Bezirksklinikum Regensburg	8	34,8	44,4
	anderes Krankenhaus innerhalb Regensburgs	2	8,7	11,1
	anderes Krankenhaus außerhalb Regensburgs aber innerhalb der Oberpfalz	0	0,0	0,0
	anderes Krankenhaus außerhalb der Oberpfalz aber innerhalb Bayerns	6	26,1	33,3
	anderes Krankenhaus außerhalb Bayerns aber innerhalb Deutschlands	2	8,7	11,1
	Gesamt	18	78,3	100,0
Fehlend	System	5	21,7	
Gesamt		23	100,0	

Tab. 5: Darstellung der Orte der Erstdiagnosestellung der MS der einzelnen Patienten. Da die Unterlagen von fünf der 23 Probanden diesbezüglich keine Rückschlüsse zuließen, werden hier lediglich 18 Patienten aufgeführt.

Somit zeigt sich, dass die MS bei allen 18 Patienten in Deutschland erstdiagnostiziert worden war. Zehn Probanden erhielten ihre Erstdiagnose in Regensburg, acht davon wiederum im Bezirksklinikum. Die Erstdiagnosen weiterer sechs Patienten wurden in Krankenhäusern außerhalb der Oberpfalz, jedoch innerhalb Bayerns gestellt. Lediglich zwei Studienteilnehmer wurden außerhalb von Bayern erstdiagnostiziert.

4.1.7 Gesamtdauer der Erkrankung an MS zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Die mittlere Erkrankungsdauer der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Datenerhebung umfasste 24,13 Jahre (SD: 10,42 Jahre), wobei sieben Patienten nicht in die Berechnung mit einbezogen werden konnten, da anhand ihrer Unterlagen keinerlei Rückschlüsse auf den zeitlichen Beginn der ersten Symptome der MS möglich waren. Der kürzeste Krankheitszeitraum belief sich auf sechs Jahre, der Längste hingegen betrug 40 Jahre.

Die nachfolgende Grafik gibt einen Überblick über die Gesamtdauer der Erkrankung der 16 Patienten des Kollektivs.

Abbildung 6:

Gesamtdauer der Erkrankung an MS

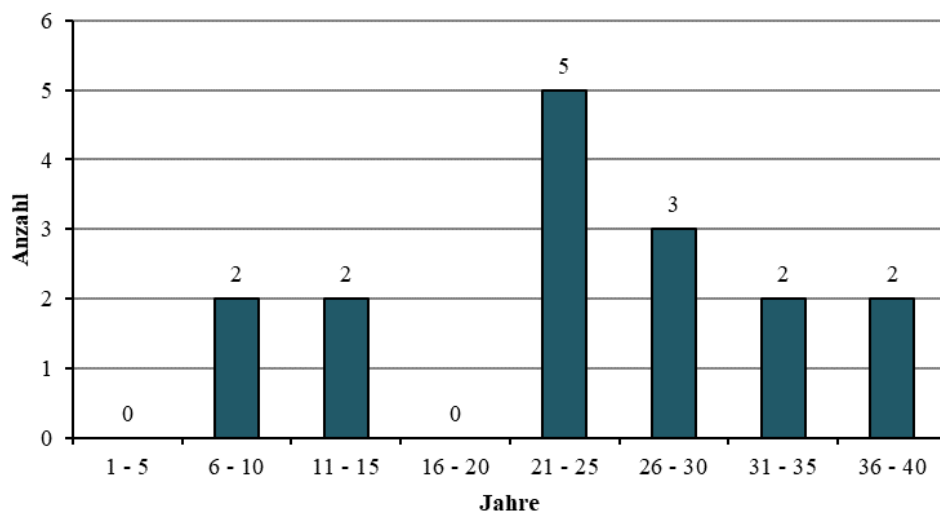


Abb. 6: Darstellung der Gesamtdauer der Erkrankung an MS von 16 der 23 Patienten. Die Unterlagen der restlichen sieben Probanden enthielten hierzu keine Informationen, weshalb sie in dieser Grafik nicht mit dargestellt werden können.

Es ist zu erkennen, dass zum Zeitpunkt der Datenanalyse sowohl Krankheitsverläufe von kürzerer als auch von längerer Dauer vorlagen, wobei die Hälfte der 16 Probanden bereits

zwischen 21 und 30 Jahre mit der MS lebte. Eine Krankheitsdauer von mehr als 30 Jahren lag bei vier Personen vor. Ebenso viele zeigten eine halb so lange bzw. weitaus kürzere Erkrankungsdauer von sechs bis 15 Jahren.

4.1.8 SPMS

Wie bereits zuvor erwähnt, wiesen elf der 21 Patienten, deren klinische Verlaufsform der MS eindeutig beschrieben werden konnte, eine SPMS auf. Diese entsprechen 52,12 Prozent der Studienteilnehmer, für den Fall, dass die restlichen zwei Probanden, deren Krankheitsverläufe in den zugehörigen Akten nicht näher bezeichnet wurden und die demnach keinem Subtyp der MS zuzuordnen waren, nicht in die Berechnung miteingeschlossen werden. Somit stellte sich bei über der Hälfte der 21 Probanden im Verlauf eine sekundär chronisch progrediente Form der MS ein, weshalb an dieser Stelle nun genauer auf das Alter bei Eintritt dieser und die Zeit zwischen den ersten Anzeichen der MS und dem Übergang in die SPMS eingegangen wird.

4.1.8.1 Alter bei Eintritt der SPMS

Das mittlere, bei Eintritt der SPMS vorherrschende Alter von acht der elf Probanden betrug 36,50 Jahre (SD: 6,46 Jahre). Hierbei konnten drei der elf an der SPMS erkrankten Personen nicht beachtet werden, da aus ihren Unterlagen hierzu keine Informationen ersichtlich waren. Der zum genannten Zeitpunkt jüngste Patient war 29 Jahre, der älteste 50 Jahre alt. Mit Hilfe der Differenz dieser beiden Werte ließ sich eine Spanne von 21 Jahren für das Alter der einzelnen Probanden bei Eintritt der SPMS berechnen.

Abbildung 7:
Alter bei Eintritt der SPMS

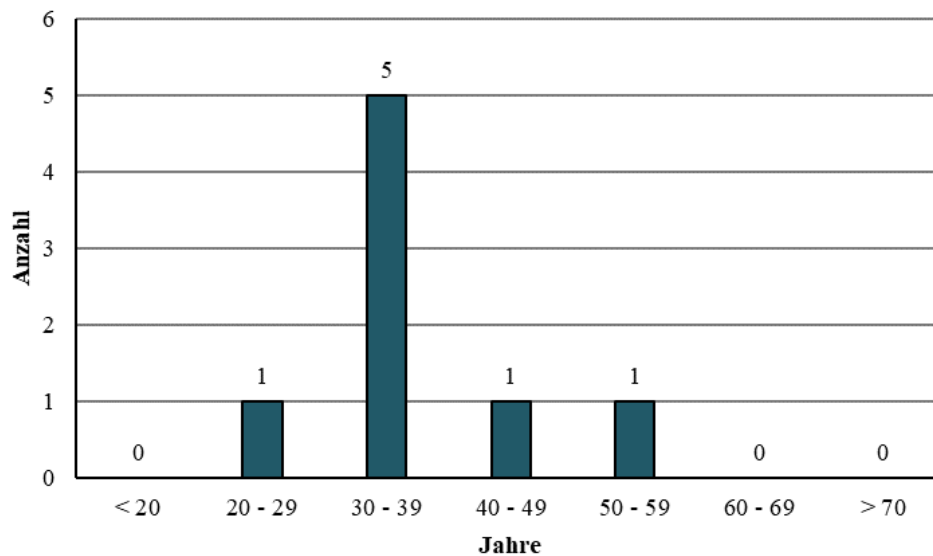


Abb. 7: Darstellung der zum Zeitpunkt des Eintretens der SPMS vorliegenden Altersverteilung von acht der elf an einer sekundär chronisch progredienten Verlaufsform der MS erkrankten Patienten. Die Akten der drei ebenfalls an einer SPMS leidenden Probanden ließen hierzu keine Rückschlüsse zu, weshalb sie in dieser Grafik nicht mit dargestellt werden können.

Anhand der gezeigten Abbildung ist zu erkennen, dass die MS eines Großteils der acht Patienten im Laufe des vierten Lebensjahrzehnts in einen sekundär chronisch progredienten Verlauf übergegangen ist. Eine Person entwickelte die SPMS bereits im Alter zwischen 20 und 29 Jahren, eine andere erst zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr. Der späteste innerhalb dieser Patientengruppe zu verzeichnende Übergang der MS in eine SPMS umfasste ein Alter zwischen 50 und 59 Jahren.

4.1.8.2 Zeitraum zwischen der Erstmanifestation der MS und dem Eintreten der SPMS

Darüber hinaus konnten von sechs der elf an einer SPMS erkrankten Patienten die Jahre, welche zwischen den ersten Symptomen der MS und dem Übergang in eine sekundär chronisch progrediente Form derselben lagen, berechnet werden. Fünf der elf Probanden konnten an dieser Stelle aufgrund unzureichender Datenlage nicht in die Berechnung mit einbezogen werden.

Es zeigte sich, dass die SPMS im Durchschnitt 13,33 Jahre (SD: 4,32 Jahre) nach erstmaligen Krankheitszeichen der MS in Erscheinung trat, wobei die kürzeste Zeitspanne fünf und die

Längste 17 Jahre umfasste. Die im Folgenden aufgeführte Grafik schafft einen Überblick über die unterschiedliche Anzahl der Jahre, welche zwischen den beiden genannten Ereignissen lag, sowie über die jeweils zugehörige Häufigkeit an Personen, welche die jeweilige Zeitspanne aufwiesen.

Abbildung 8:

Zeitraum zwischen der Erstmanifestation der MS und dem Eintritt der SPMS

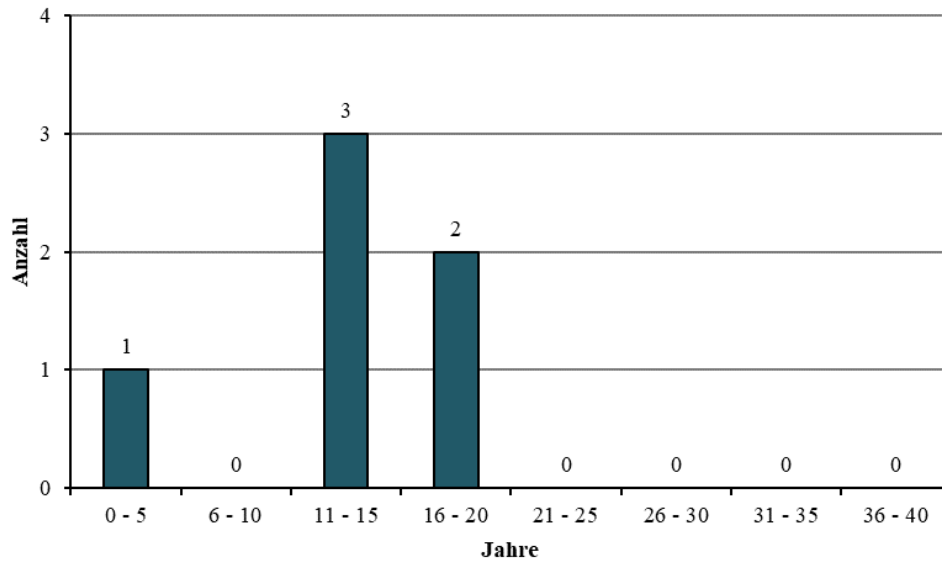


Abb. 8: Darstellung des Zeitraums zwischen Erstmanifestation der MS und Eintritt der SPMS in Jahren von sechs der elf an einer SPMS erkrankten Patienten. Die Unterlagen der anderen fünf Probanden waren hierzu nicht ausreichend, weshalb sie in die aufgezeigte Abbildung nicht mit einbezogen werden konnten.

Es ist ersichtlich, dass bei der Mehrheit, nämlich bei fünf der sieben Probanden, eine Zeitspanne von elf bis 20 Jahren zwischen der Erstmanifestation der MS und dem Übergang in eine sekundär chronisch progrediente Form der Erkrankung lag. Drei dieser sechs Personen wiesen ein zeitliches Intervall von elf bis 15 Jahren auf, zwei hingegen eines zwischen 16 und 20 Jahren. Ein längerer Zeitraum zwischen den beiden Zeitpunkten kam innerhalb dieser Studienpopulation nicht vor. Lediglich ein Patient erlitt bereits während der ersten fünf Jahre der Erkrankung einen sekundär chronisch progredienten Verlauf der MS.

4.1.9 Therapie mit Interferon-beta im Verlauf der MS

Zudem wurden die 23 Probanden bezüglich einer, zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf ihrer Erkrankung an MS stattgefundenen Therapie mit Interferon-beta näher betrachtet. Hierbei konnte festgestellt werden, dass elf dieser Patienten und dementsprechend 47,8 Prozent eine solche Therapie erhalten haben. Die restlichen 12 Personen kamen zu keinem Zeitpunkt ihrer Erkrankung mit dieser Medikation in Kontakt.

Tabelle 6:

Therapie mit Interferon-beta im Verlauf der MS

	Interferon-beta	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	nein	12	52,2	52,2
	ja	11	47,8	47,8
	Gesamt	23	100,0	100,0

Tab. 6: Darstellung der Anzahl an Patienten, welche zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf ihrer Erkrankung an MS eine Therapie mit Interferon-beta erhielten.

4.1.10 Klinische Verlaufsformen der Epilepsie

Die innerhalb der Studienpopulation vorherrschenden Anfallsformen entsprachen Anfällen mit fokalem Ursprung. 17 (74 %) der 23 Patienten und demnach mehr als die Hälfte der Personen zeigten Anfallsformen mit fokalem Beginn, während in weiteren vier Fällen (21,7 %) tonisch-klonische Anfälle mit unbekanntem Beginn nachgewiesen werden konnten. Lediglich eine weitere Probandin litt ebenfalls unter epileptischen Anfällen mit unklarem Beginn, die jedoch aufgrund unzureichender Informationen aus den zugehörigen Akten nicht eindeutig beschrieben und zugeordnet werden konnten.

Anhand der im Folgenden abgebildeten Grafik sollen die genannten Anfallsformen der Epilepsie ebenso wie die dazugehörige Häufigkeitsverteilung unter den Studienteilnehmern aufgezeigt werden.

Abbildung 9:

Formen epileptischer Anfälle

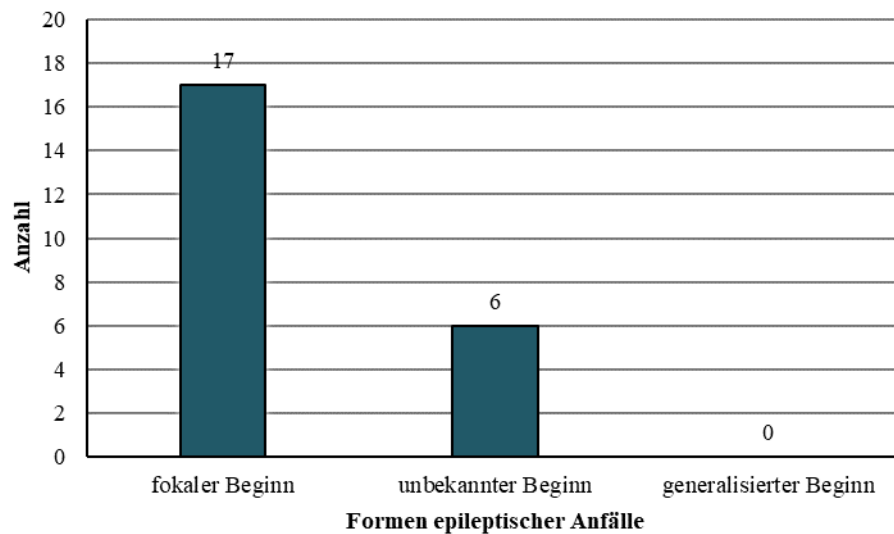


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Formen epileptischer Anfälle unter den Studienteilnehmern.

14 der genannten 17 Probanden, welche an fokalen epileptischen Aktivitäten litten, entwickelten nach fokalem Beginn ihrer Anfälle bilateral tonisch-klonische Anfälle. Bei drei Probanden (13,0 %) äußerte sich die Epilepsie hingegen einzig und allein in Form fokaler Anfälle. So erlitten insgesamt 19 Patienten, 14 Personen mit fokalen zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen und fünf Personen mit tonisch-klonischen Anfällen unbekannten Ursprungs, epileptische Anfälle, welche beide Hemisphären involvierten. Bei einem der fünf Patienten mit tonisch-klonischen Anfällen unbekannten Ursprungs konnte MR-tomografisch eine Atrophie des Hippocampus nachgewiesen werden.

4.1.11 Alter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose der Epilepsie

Das mittlere Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der Epilepsie betrug für 17 der 23 Patienten 37,47 Jahre (SD: 15,21 Jahre). Da die Akten der restlichen sechs Personen diesbezüglich lückenhaft waren, konnten sie nicht in die Berechnung mit einbezogen werden. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der ersten epileptischen Symptome zwölf Jahre jung, der älteste 60 Jahre alt. Die Differenz dieser beiden Werte ergab einen Altersunterschied von 48 Jahren.

Eben diesen 17 Personen wurde die Epilepsie durchschnittlich mit 37,82 Jahren (SD: 15,23 Jahre) erstdiagnostiziert. Das Alter des jüngsten Patienten lag zu diesem Zeitpunkt bei zwölf Jahren, das des Ältesten bei 61 Jahren. Da von zwei der zuvor aus der Berechnung ausgeschlossenen sechs Patienten Daten bezüglich der Erstdiagnose einzusehen waren, konnte hierfür zudem ein weiteres mittleres Erkrankungsalter von 36,63 Jahren (SD: 15,57 Jahre) für insgesamt 19 der 23 Probanden ermittelt werden. Das bereits erwähnte Altersminimum sowie das Maximum blieben hierbei unverändert.

Anhand der nachfolgenden Grafik sollen die Häufigkeiten sowohl der Erstmanifestation (n=17) als auch der Erstdiagnose (n=19) der Epilepsie innerhalb der jeweiligen Altersgruppen veranschaulicht werden.

Abbildung 10:

Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation/Erstdiagnose der Epilepsie

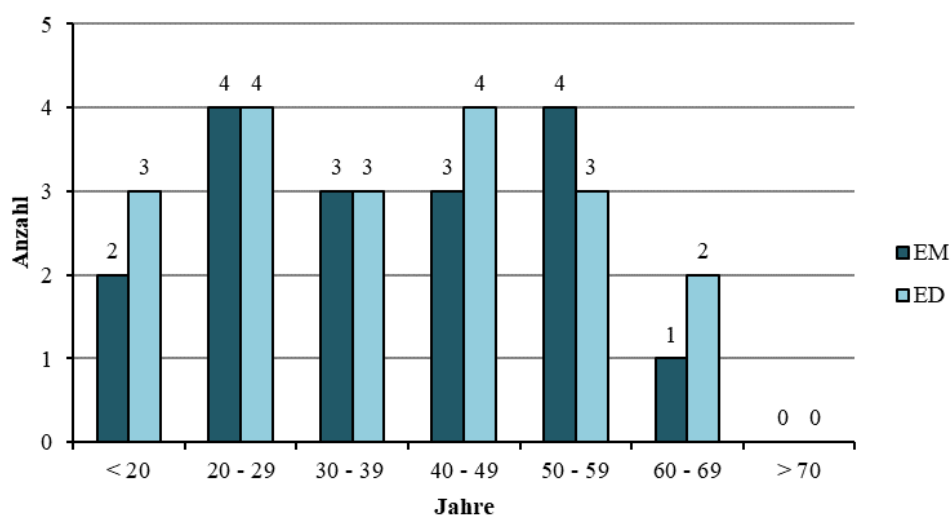


Abb. 10: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstmanifestation (n = 17) und Erstdiagnose (n = 19) der MS.

EM = Erstmanifestation; ED = Erstdiagnose; n = Patientenzahl;

Es ist zu erkennen, dass zwischen der Anzahl an Erstmanifestationen und der Anzahl an Erstdiagnosen in den einzelnen Altersgruppen keine allzu großen Abweichungen vorlagen und sich die Patientenzahl zu beiden Zeitpunkten in den einzelnen Kategorien jeweils maximal um eine Person unterschied. Zudem zeigt sich eine leichte Häufung der Anzahl an Erstmanifestationen und Erstdiagnosen im Alter von 20 bis 29 Jahren, ebenso wie im Alter von 40 bis 49 Jahren und im Alter von 50 bis 59 Jahren. Jenseits des 70. Lebensjahres traten innerhalb dieser Gruppe von Probanden weder erste Anzeichen einer Epilepsie auf noch wurde die Erkrankung erstdiagnostiziert.

Der zwischen den beiden genannten Ereignissen liegende Zeitraum variierte innerhalb der Studienpopulation zwischen null, einem und zwei Jahren und belief sich im Durchschnitt auf etwa vier Monate. Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Studienteilnehmer die erstmalige Diagnose der Epilepsie noch im selben Jahr erhielt, in dem auch die ersten Symptome der Erkrankung in Erscheinung getreten waren.

Die nachfolgende Tabelle gibt hierzu einen kurzen Überblick.

Tabelle 7:

Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose der Epilepsie in Jahren

	Jahre	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	0	12	52,2	70,6
	1	4	17,4	23,5
	2	1	4,3	5,9
	Gesamt	17	73,9	100,0
Fehlend	System	6	26,1	
Gesamt		23	100,0	

Tab. 7: Darstellung der einzelnen berechneten Zeiträume zwischen der Erstmanifestation und der Erstdiagnose der Epilepsie unter den Studienteilnehmern in Jahren. In die Berechnung konnten nur die Daten von 17 der 23 Probanden eingehen, da nur von diesen Informationen sowohl bzgl. der Erstmanifestation als auch der Erstdiagnose vorlagen.

4.1.12 Ort der Erstdiagnose der Epilepsie

Bei der Mehrheit der Probanden, deren Unterlagen bezüglich dem Ort der Erstdiagnose vollständig waren, wurde die Epilepsie erstmals im Bezirksklinikum Regensburg diagnostiziert. Drei Personen erhielten ihre Diagnose in Krankenhäusern außerhalb der Oberpfalz, jedoch innerhalb von Bayern, während zwei weitere Personen in Krankenhäusern außerhalb von Bayern, jedoch innerhalb Deutschlands erstdiagnostiziert worden waren. Von sieben Probanden lagen hierzu keine Informationen vor.

Anhand der folgenden Tabelle soll ein Überblick über die Orte der Erstdiagnosestellung der Epilepsie und die zugehörige Anzahl der Studienteilnehmer am jeweiligen Ort geschaffen werden.

Tabelle 8:

Ort der Erstdiagnose der Epilepsie

	Ort der Erstdiagnose	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Bezirksklinikum Regensburg	11	47,8	68,8
	anderes Krankenhaus innerhalb Regensburgs	0	0,0	0,0
	anderes Krankenhaus außerhalb Regensburgs aber innerhalb der Oberpfalz	0	0,0	0,0
	anderes Krankenhaus außerhalb der Oberpfalz aber innerhalb Bayerns	3	13,0	18,8
	anderes Krankenhaus außerhalb Bayerns aber innerhalb Deutschlands	2	8,7	12,5
	Gesamt	16	69,6	100,0
Fehlend	System	7	30,4	
Gesamt		23	100,0	

Tab. 8: Darstellung der Orte der Erstdiagnosestellung der Epilepsie der einzelnen Patienten. Da die Unterlagen von sieben der 23 Probanden diesbezüglich keine Rückschlüsse zuließen, werden hier lediglich 16 Patienten aufgeführt.

4.1.13 Gesamtdauer der Erkrankung an Epilepsie zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Für 17 der 23 Studienteilnehmer ergab sich zum Zeitpunkt der Datenanalyse eine durchschnittliche Gesamtdauer der Erkrankung an Epilepsie von 10,76 Jahren (SD: 6,73 Jahre). Sechs Probanden konnten aufgrund fehlender Daten bezüglich ihres Krankheitsbeginns an Epilepsie im Rahmen dieser Berechnung nicht berücksichtigt werden. Der kürzeste Krankheitsverlauf umfasste zwei Jahre, der Längste hingegen 25 Jahre. Die nachfolgende Grafik gibt einen Überblick über die Gesamtdauer der Erkrankung an Epilepsie der 17 Patienten des Kollektivs.

Abbildung 11:

Gesamtdauer der Erkrankung an Epilepsie

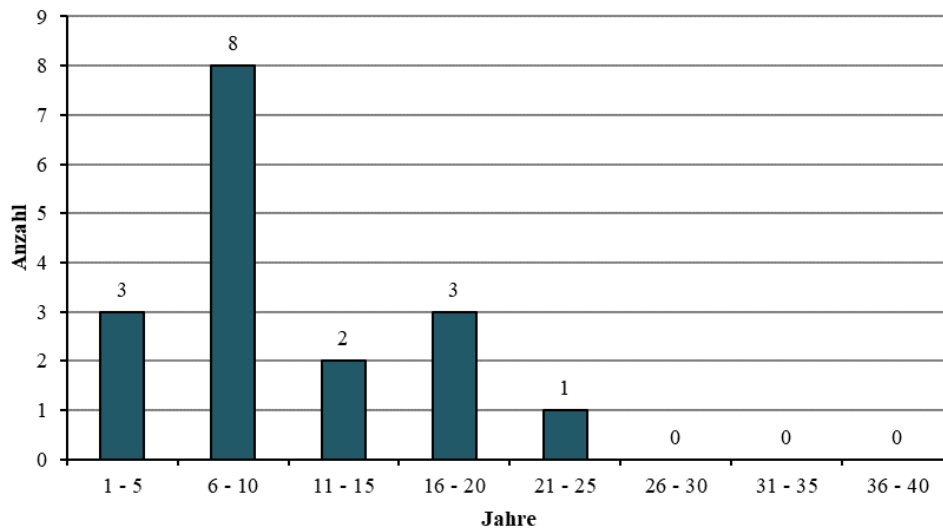


Abb. 11: Gesamtdauer der Erkrankung an Epilepsie in Jahren von 17 der 23 Probanden zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Die restlichen sechs Patienten können wegen mangelnder Datenlage hier nicht mitberücksichtigt werden.

Dementsprechend waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung elf Probanden und somit mehr als die Hälfte der 17 in diese Berechnung eingeschlossenen Personen maximal seit zehn Jahren an der Epilepsie erkrankt. Die restlichen dieser sechs Studienteilnehmer lebten bereits mehr als zehn Jahre mit der Erkrankung, einer davon schon über 20 Jahre. Auffallend jedoch war, dass die Epilepsie bei allein 8 Probanden zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen sechs und zehn Jahren existierte.

4.1.14 Entwicklung eines Status epilepticus

Des Weiteren konnte aus den gesammelten Unterlagen der insgesamt 23 Personen herausgelesen werden, dass drei Patienten (13,0 %) im Verlauf ihrer Erkrankung an MS und Epilepsie mindestens einen Status epilepticus entwickelten. Bei einer weiteren Person trat ein solcher fraglich auf. Die restlichen 19 Frauen und Männer hingegen blieben hiervon, soweit ersichtlich, verschont.

Tabelle 9: Auftreten eines Status epilepticus

	Status epilepticus	Häufigkeit	Prozent
Gültig	nein	19	82,6
	ja	3	13,0
	fraglich	1	4,3
	Gesamt	23	100,0

Tab. 9: Anzahl der Patienten, welche im Verlauf ihrer Erkrankung an MS und Epilepsie einen Status epilepticus entwickelten.

4.1.15 Antiepileptische Therapie

Bei 22 (95,7%) Personen war zum Zeitpunkt der Datenerhebung wenigstens eine antiepileptische Therapie im Laufe ihrer Erkrankung an Epilepsie nachvollziehbar. Die am häufigsten verwendete antiepileptische Therapie umfasste unter anderem Levetiracetam, Lamotrigin, Carbamazepin und Valproat. Seltener verwendete Medikamente waren mitunter Lorazepam, Gabapentin, Phenytoin und Lacosamid. Sowohl Mono- als auch Polytherapien wurden durchgeführt. Einige der Patienten zeigten ein ausgezeichnetes Ansprechen auf diese antikonvulsive Therapie, während andere epileptische Anfälle zeigten die nur schwer kontrollierbar schienen und deren Krankheitsverlauf von in unterschiedlicher Häufigkeit wiederkehrenden Anfällen gekennzeichnet war.

4.1.16 Erstmaliges Auftreten der Epilepsie im Verhältnis zur MS

Anhand der einzelnen Daten von 19 der 23 Probanden bezüglich der Erstmanifestationen von MS und Epilepsie konnten Aussagen über das Auftreten der Epilepsie im Bezug zur MS gemacht werden. Die Unterlagen der restlichen vier Probanden waren dahingehend unvollständig, sodass sie im Folgenden nicht berücksichtigt werden konnten.

Es ließ sich erkennen, dass 16 der 19 Patienten die Epilepsie erst im Laufe der Erkrankung an MS entwickelt haben, während drei Personen mit Auftreten der ersten MS-Symptomatik bereits an einer Epilepsie erkrankt waren. Demnach ließen sich diese 19 Patienten in zwei Gruppen einteilen, wobei die eine Gruppe 16 Probanden umfasste, welche die Epilepsie nach

der MS bekommen hatte, während die andere Gruppe drei Personen einschloss, die die Epilepsie bereits vor der MS hatten. Die im Folgenden aufgeführte Tabelle soll die Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich des Auftretens der Epilepsie vor bzw. nach der MS verdeutlichen.

Tabelle 10:

Auftreten der Epilepsie in Bezug zur MS

	Auftreten der EP zur MS	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Epilepsie nach MS	16	69,6	84,2
	Epilepsie vor MS	3	13,0	15,8
	Gesamt	19	82,6	100,0
Fehlend	System	4	17,4	
Gesamt		23	100,0	

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich des Auftretens der Epilepsie vor bzw. nach der MS.

EP = Epilepsie;

4.1.17 Zeitraum zwischen Erstmanifestation bzw. Erstdiagnose der MS und der Epilepsie

Um eine Übersicht darüber zu bekommen, wie viele Jahre zwischen den beiden Erkrankungen der einzelnen Patienten lagen, wurden die Zeiträume sowohl zwischen den Erstmanifestationen als auch die zwischen den Erstdiagnosen von MS und Epilepsie näher betrachtet. Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome der MS und den ersten epileptischen Auffälligkeiten vergingen im Durchschnitt 14,92 Jahre (SD: 9,03 Jahre), wobei der längste Zeitraum 30 Jahre und der Kürzeste ein Jahr betrug. Für diese Berechnung konnten allerdings lediglich die Unterlagen von 13 der 23 Probanden herangezogen werden, da aus den verbleibenden zehn Akten hierzu keine Informationen gezogen werden konnten.

Die mittlere Zeitspanne, welche zwischen der Erstdiagnose der MS und der Epilepsie lag, belief sich auf 11,11 Jahre (SD: 8,92 Jahre), mit einem Maximum von 28 Jahren und einem Minimum von null Jahren, was bedeutete, dass in diesem Fall beide Diagnosen innerhalb von einem Jahr gestellt wurden. In diese Berechnung konnten hingegen die Akten von insgesamt 18 Patienten mit einbezogen werden, sodass lediglich fünf Probanden aufgrund diesbezüglich fehlender Datenlage unbeachtet blieben. Die Zeiträume zwischen den Erstmanifestationen (n

= 13) bzw. den Erstdiagnosen (n = 18) beider Erkrankungen werden im Folgenden dargestellt, ebenso wie die dazugehörige Häufigkeitsverteilung der Studienteilnehmer in den einzelnen Zeitspannen.

Abbildung 12:

Zeitraum zwischen den Erstmanifestationen bzw. Erstdiagnosen der MS und der Epilepsie in Jahren

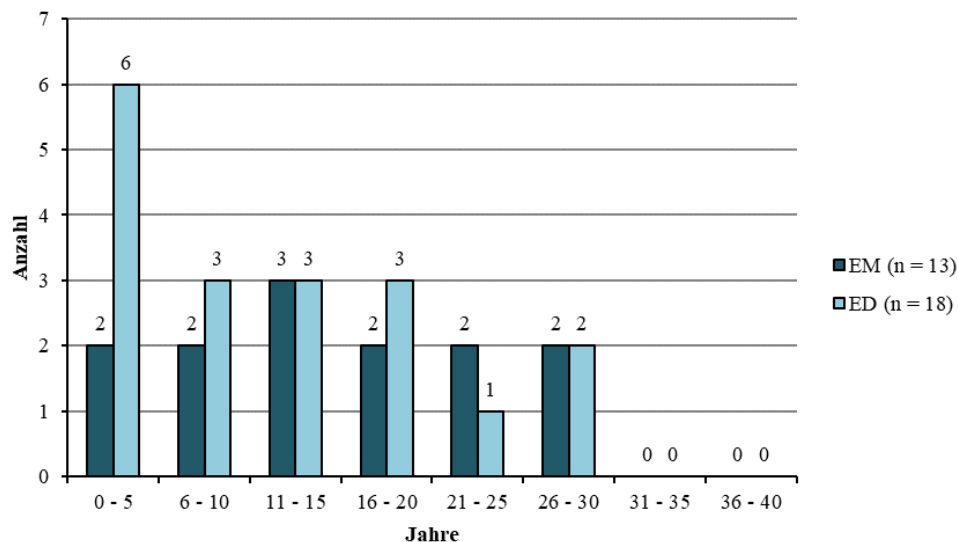


Abb. 12: Darstellung des Zeitraums zwischen Erstmanifestation (n=13) bzw. Erstdiagnose (n=18) der MS und Epilepsie in Jahren.

EM = Erstmanifestation; ED = Erstdiagnose; n = Patientenzahl;

Somit lässt sich erkennen, dass zwischen den Erstmanifestationen und den Erstdiagnosen der beiden Krankheiten in keinem der in die Berechnung mit einbezogenen Fälle mehr als 30 Jahre lagen und dass sowohl längere als auch kürzere Zeitspannen zwischen den genannten Ereignissen auftraten. So zeigen sich beispielsweise neun der 18 Probanden, welche zwischen den erstmaligen Diagnosestellungen von MS und Epilepsie einen Zeitraum über null bis zehn Jahre aufwiesen, während bei weiteren sechs der genannten 18 Patienten zwischen elf und 20 Jahre verstrichen waren. Bei einer Person zeigte sich eine Zeitspanne zwischen 21 und 25 Jahren zwischen den Erstdiagnosen von MS und Epilepsie. Eine Anzahl von 26 bis 30 Jahren konnte bei zwei Personen nachgewiesen werden. Betrachtet man die dunklen Balken der Abbildung und demnach die, welche die Zeitspannen zwischen den Erstmanifestationen der beiden Erkrankungen widerspiegeln, so zeigt sich, dass vier der bereits weiter oben erwähnten 13 Patienten null bis zehn Jahre zwischen den beiden Ereignissen aufzuweisen hatten, sieben Probanden hingegen elf bis 25 Jahre. Auch hier fallen zwei Personen auf, bei welchen 26 bis

30 Jahre zwischen den ersten Symptomen der Epilepsie und den ersten Anzeichen der MS vergingen.

Wie bereits unter dem vorherigen Punkt erwähnt, befanden sich innerhalb des Patientenkollektivs insgesamt 16 Personen, bei denen sich die Epilepsie erst nach Auftreten der MS manifestierte. Berücksichtigt man nur diese 16 Probanden, so verbleiben zur Berechnung der Zeitspanne zwischen beiden Erstmanifestationen elf und zwischen beiden Erstdiagnosen 15 Personen, von welchen diesbezüglich ausreichende Unterlagen zur Verfügung standen. Eben diese Zeiträume werden im Folgenden zunächst für die Erstmanifestationen und anschließend für die Erstdiagnosen beider Krankheiten dargestellt.

Abbildung 13:

Zeitraum zwischen den Erstmanifestationen von MS und Epilepsie in Jahren unter allen Patienten mit Auftreten der Epilepsie nach der MS

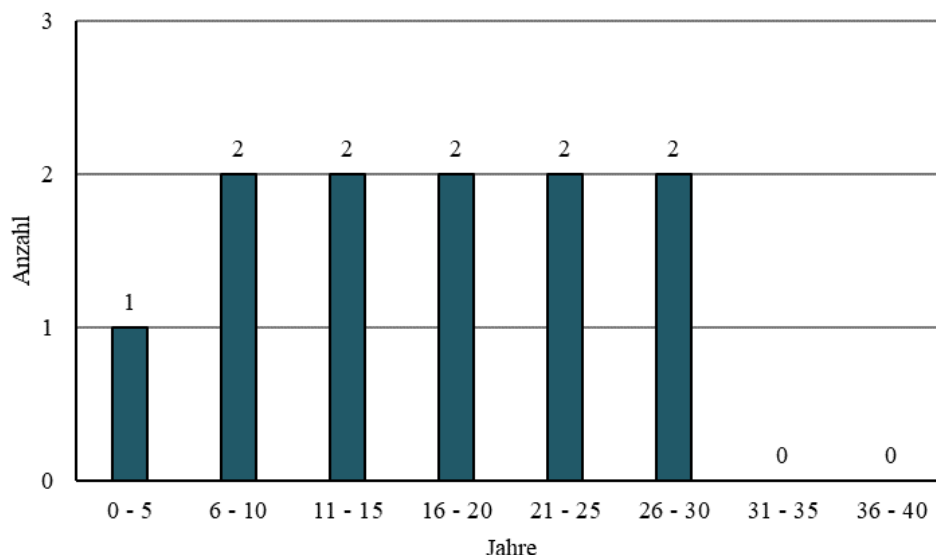


Abb. 13: Zeitraum zwischen der Erstmanifestation der MS und der Erstmanifestation der Epilepsie in Jahren unter den elf Patienten, bei welchen die Epilepsie nach der MS auftrat.

Es zeigt sich, dass lediglich eine Person ihre Epilepsie innerhalb der ersten fünf Jahre nach erstmaligem Auftreten MS-typischer Symptome entwickelte und auch nur bei insgesamt drei Probanden bis zu zehn Jahre nach Erstmanifestation der MS epileptische Anfälle auftraten. Die restlichen acht Personen erlitten ihre epilepsietypischen Symptome erst danach. In Zusammenschau der vorhandenen Daten konnte errechnet werden, dass sich die Epilepsie der genannten elf Personen im Durchschnitt etwa 16,27 Jahre (SD: 8,74 Jahre) nach den ersten Krankheitszeichen der MS erstmanifestierte.

Abbildung 14:

Zeitraum zwischen den Erstdiagnosen von MS und Epilepsie in Jahren unter allen Patienten mit Auftreten der Epilepsie nach der MS

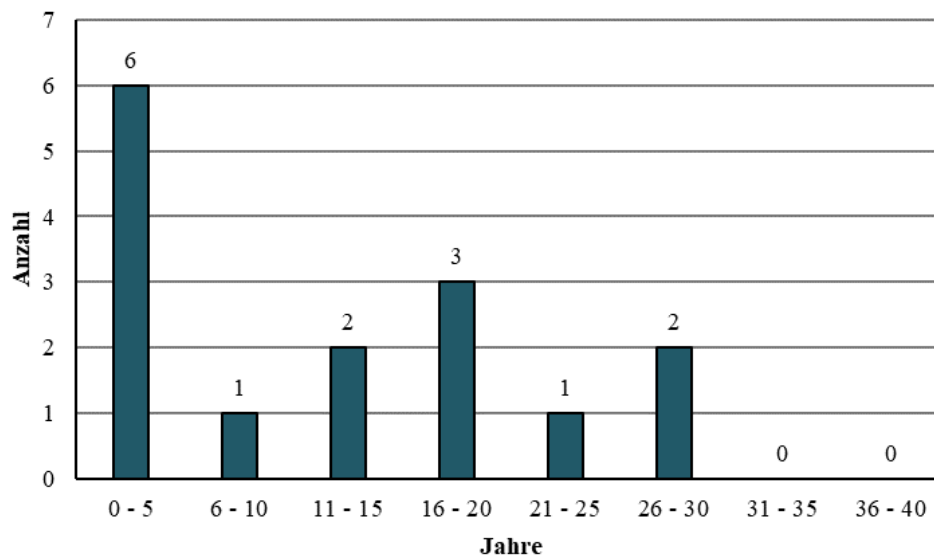


Abb. 14: Zeitraum zwischen der Erstdiagnose der MS und der Erstdiagnose der Epilepsie in Jahren unter den 15 Patienten, welche die Epilepsie nach der MS erstdiagnostiziert bekommen hatten.

Dementsprechend kann gezeigt werden, dass nicht ganz die Hälfte der 15 Probanden die Epilepsie innerhalb der ersten zehn Krankheitsjahre der MS erstdiagnostiziert bekommen hatte, wobei allein sechs Personen nur bis zu fünf Jahre zwischen beiden Erstdiagnosen aufwiesen. Bei den anderen Probanden konnte ein diesbezüglich längerer Zeitraum nachgewiesen werden. So war es möglich, bei zwei Personen elf bis 15 Jahre und bei weiteren drei 16 bis 20 Jahre zu beschreiben. Einem Patienten konnte eine Zeitspanne zwischen 21 und 25 Jahren zwischen der Erstdiagnose der MS und der Epilepsie nachgewiesen werden, bei zwei weiteren Patienten zeigten sich sogar 26 bis 30 Jahre. Somit belief sich die durchschnittliche Zeit, welche zwischen den Erstdiagnosen beider Erkrankungen verstrich, auf 11,20 Jahre (SD: 9,76 Jahre).

Des Weiteren soll an dieser Stelle noch kurz auf die drei Personen eingegangen werden, die zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens MS-typischer Symptomatik bereits an einer Epilepsie erkrankt waren. Hierbei konnte eine mittlere Zeitspanne von zwölf Jahren, welche zwischen den Erstdiagnosen der beiden Erkrankungen verstrich, ermittelt werden, wobei sich diese nur anhand der Daten von zwei der drei Probanden berechnen ließ, da sich die Unterlagen auch hier als nicht vollständig erwiesen.

4.1.18 Auftreten der Epilepsie im Verhältnis zur SPMS

Wie bereits erwähnt, entwickelten elf der 23 Patienten während ihrer Erkrankung an MS einen sekundär chronisch progredienten Verlauf. Die Akten von neun dieser elf Personen ließen Hinweise darauf zu, ob die Erstmanifestation der Epilepsie vor oder nach dem Eintritt der SPMS stattfand. In den Unterlagen der restlichen zwei Patienten fanden sich hierzu keine Informationen.

Dementsprechend entwickelten vier der acht Probanden die ersten epileptischen Anfälle bereits vor dem Übergang der MS in einen sekundär chronisch progredienten Verlauf, während sich die Epilepsie der anderen fünf Patienten erstmals während der SPMS manifestierte.

Tabelle 11:

Erstmanifestation der Epilepsie im Verhältnis zu MS

	Auftreten der EP zur MS	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Epilepsie vor SPMS	4	36,4	44,4
	Epilepsie nach SPMS	5	45,4	55,6
	Gesamt	9	81,8	100,0
Fehlend	System	3	27,3	
Gesamt		11	100,0	

Tab. 11: Darstellung der Erstmanifestation der Epilepsie im Verhältnis zum Auftreten der SPMS von neun der insgesamt elf, an einer SPMS erkrankten Personen.

EP = Epilepsie;

4.1.19 Zeitraum zwischen Erstmanifestation der Epilepsie und Eintreten der SPMS

Die Unterlagen der elf Probanden, welche im Verlauf ihrer Krankheit eine SPMS entwickelten, wurden im Hinblick auf den Zeitpunkt der Erstmanifestation der Epilepsie und das Auftreten der SPMS genauer betrachtet. Dabei stellte sich heraus, dass die Informationen hierzu nur von vier der genannten elf Personen ausreichend waren und sich die Akten der verbleibenden sieben Patienten diesbezüglich als unvollständig erwiesen. Sie konnten deshalb in den folgenden Berechnungen nicht mitberücksichtigt werden.

Es war zu erkennen, dass sich der sekundär chronisch progrediente Verlauf der MS bei drei der vier Probanden bereits vor den ersten epileptischen Auffälligkeiten einstellte, während

eine Person zunächst an der Epilepsie erkrankte und erst im Nachhinein eine SPMS entwickelte. Die Zeit, welche zwischen den beiden Ereignissen lag, ließ sich im Mittel auf 10,75 Jahre (SD: 6,65 Jahre) berechnen. Anhand der anschließenden Tabelle soll die jeweils unterschiedliche Anzahl an Jahren der vier Patienten, die zwischen der Erstmanifestation der Epilepsie und dem Eintreten der SPMS lag, aufgezeigt werden.

Tabelle 12:

Zeitraum zwischen Erstmanifestation der Epilepsie und Eintreten der SPMS

	Jahre	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	5	2	18,2	50,0
	16	1	9,1	25,0
	17	1	9,1	25,0
	Gesamt	4	36,4	100,0
Fehlend	System	7	63,6	
Gesamt		11	100,0	

Tab. 12: Darstellung der unter den vier, an einer SPMS erkrankten Probanden, jeweils vorliegenden Anzahl an Jahren, welche zwischen der Erstmanifestation der Epilepsie und dem Eintritt der SPMS lag. Die restlichen sieben der insgesamt elf Probanden mit sekundär chronisch progredientem Verlauf der MS werden aufgrund unzureichender Datenlage nicht mit aufgeführt.

Es fällt auf, dass zwei Patienten lediglich einen Zeitraum von fünf Jahren aufzuweisen hatten, wobei einer der beiden fünf Jahre vor dem Eintreten der SPMS an der Epilepsie erkrankte, während der andere die Epilepsie fünf Jahre nach dem Übergang der MS in einen sekundär chronisch progredienten Verlauf entwickelte. Die anderen zwei Probanden erkrankten ebenso erst im Nachhinein an der SPMS und zwar in Abständen von 16 und maximal 17 Jahren in Bezug zu den ersten Symptomen der Epilepsie.

4.1.20 Familiäre Häufung der MS

Unter den 23 Studienteilnehmern befanden sich drei Patienten, welchen ein familiär gehäuftes Auftreten der MS nachgewiesen werden konnte. So war einmal der Großvater, einmal sowohl der Vater als auch der Onkel und einmal die Cousine des jeweiligen Probanden ebenfalls erkrankt. Von den übrigen 20 Patienten erwies sich die Familienanamnese von 14 Personen als unauffällig bei gleichzeitig unbekannter familiärer Belastung der anderen sechs

Probanden. Nachfolgend wird die aus den einzelnen Akten ersichtliche Häufung der MS innerhalb des familiären Umfeldes tabellarisch dargestellt.

Tabelle 13:

Familiäre Häufung der MS

	Familienanamnese	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	auffällig	3	13,0	17,6
	unauffällig	14	60,9	82,4
	Gesamt	17	73,9	100,0
Fehlend	System	6	26,1	
Gesamt		23	100,0	

Tab. 13: Darstellung der Häufigkeit einer auffälligen bzw. unauffälligen Familienanamnese bzgl. der Erkrankung an MS innerhalb des Patientenkollektivs. Die Informationen von sechs der 23 Probanden waren hierzu nicht vorliegend.

4.1.21 Suchtverhalten

Mit Hilfe der einzelnen Patientenunterlagen konnten Rückschlüsse auf das Suchtverhalten der 23 Personen gezogen werden, wobei sowohl der Nikotin-, Alkohol- als auch Drogenkonsum berücksichtigt wurden. Demnach befanden sich unter den Studienteilnehmern sieben Raucher und 13 Nichtraucher. Der Nikotinkonsum von drei weiteren Probanden blieb wegen fehlenden Nachweisen unbekannt.

Tabelle 14:

Nikotinkonsum innerhalb des Studienkollektivs

	Nikotinkonsum	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	nein	13	56,5	65,0
	ja	7	30,4	35,0
	Gesamt	20	87,0	100,0
Fehlend	System	3	13,0	
Gesamt		23	100,0	

Tab. 14: Übersicht über den Nikotinkonsum der Probanden, wobei das Rauchverhalten von drei Patienten aus den zugehörigen Unterlagen nicht ersichtlich war.

Des Weiteren konnte zwei Personen anhand der Datenlage ein langjähriger Alkoholabusus nachgewiesen werden, während sich bei Durchsicht der Akten außerdem eine Patientin mit Zustand nach langjährigem, auch intravenösem Drogenmissbrauch zeigte.

Tabelle 15:

Alkoholabusus und Drogenkonsum innerhalb des Studienkollektivs

		Alkoholkonsum		Drogenkonsum	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	nein	21	91,3	22	95,7
	ja	2	8,7	1	4,3
	Gesamt	23	100,0	23	100,0

Tab. 15: Darstellung der Häufigkeitsverteilung eines Alkoholabusus und Drogenkonsums innerhalb der Studienteilnehmer.

4.1.22 Bildungshintergrund

Der Bildungshintergrund der einzelnen Patienten wurde anhand der von ihnen besuchten Schulart beurteilt. So gingen sechs Probanden in das Gymnasium und haben demnach das Abitur oder einen höheren Abschluss erhalten. Sieben weitere Personen konnten die Realschule mit der mittleren Reife verlassen. Die Hauptschule besuchten zwei der 23 Patienten und lediglich einer war Schüler in einer Förderschule. In den Unterlagen von sieben Probanden wurden hierzu keine Angaben gemacht.

In der anschließenden Tabelle wird die Häufigkeitsverteilung auf die jeweiligen Bildungseinrichtungen wiedergegeben.

Tabelle 16:

Bildungshintergrund

	Bildungseinrichtung	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Förderschule	1	4,3	6,3
	Hauptschule	2	8,7	12,5
	mittlere Reife	7	30,4	43,8
	Abitur	6	26,1	37,5
	Gesamt	16	69,6	100,0
Fehlend	System	7	30,4	
Gesamt		23	100,0	

Tab. 16: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Studienteilnehmer auf die einzelnen Bildungseinrichtungen. Die Unterlagen von sieben der 23 Personen waren hierzu nicht vollständig, weshalb sie an dieser Stelle nicht berücksichtigt werden konnten.

Demzufolge haben von den 16 Personen, deren Akten Informationen bezüglich der besuchten Schulart aufzeigten, 13 zum Ende ihres Schulbesuchs die mittlere Reife oder einen höheren Schulabschluss erworben. Die restlichen drei Probanden erreichten niedrigere Abschlüsse.

4.1.23 Comorbiditäten

Ferner konnten mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Daten Rückschlüsse auf vorliegende Begleiterkrankungen bei den einzelnen Patienten gezogen werden. Diese umfassten sowohl psychiatrische als auch neurologische Krankheitsbilder, ebenso wie Comorbiditäten der Inneren Medizin. An dieser Stelle wird nun spezieller auf die Häufigkeit der verschiedenen Begleiterkrankungen von 22 der 23 Probanden eingegangen, während ein Patient aufgrund fehlender Angaben in seinen Unterlagen hier nicht berücksichtigt werden konnte.

So litten neun der 22 Studienteilnehmer und demnach 40,9 Prozent neben der MS und der Epilepsie zudem an einer psychiatrischen Krankheit. Bipolar-affektive-, depressive- sowie Borderline-Störungen waren die hierbei vorherrschenden Erkrankungen. Mit der nachstehenden Tabelle wird die Anzahl an Patienten, welche an dem jeweiligen genannten Krankheitsbild erkrankt war, dargestellt.

Abbildung 15:

Psychiatrische Comorbiditäten

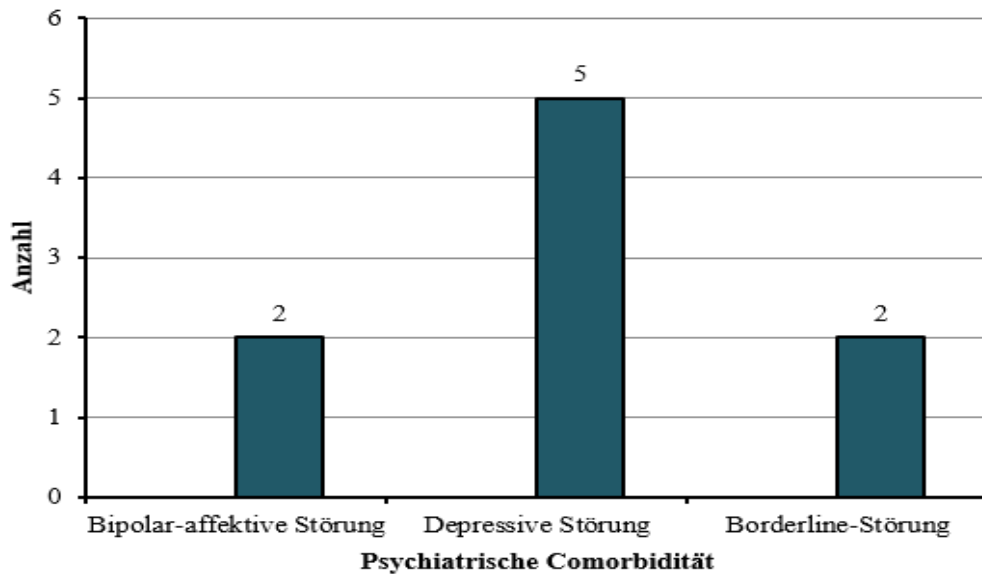


Abb. 15: Darstellung der Häufigkeitsverteilung einer bipolar-affektiven, einer depressiven, ebenso wie einer Borderline-Störung unter den neun Studienteilnehmern, welche eine psychiatrische Erkrankung neben der MS und der Epilepsie aufwiesen.

Es lässt sich feststellen, dass fünf der neun Probanden eine depressive Störung zeigten, während jeweils zwei Patienten eine bipolar-affektive Störung oder eine Borderline Störung als zusätzliches Krankheitsleiden vorzuweisen hatten.

Des Weiteren waren elf der 22 Probanden neben der Epilepsie an einer weiteren neurologischen Comorbidität erkrankt. Von diesen 47,8 Prozent litten wiederum drei Personen an einem (hirn-) organischen Psychosyndrom, während bei den restlichen acht Patienten andere, die Neurologie betreffende Beschwerden aus den Akten hervorgingen.

Bezüglich der, die Innere Medizin betreffenden Begleiterkrankungen, präsentierten sich 45,5 Prozent von 22 Studienteilnehmern als auffällig. So konnten bei diesen zehn Patienten unter anderem Erkrankungen der Schilddrüse, wie etwa eine Hypothyreose, Hypo- oder Hypercholesterinämien, ein arterieller Hypertonus oder ein Asthma bronchiale nachgewiesen werden.

4.2 Untersuchungsbefunde

Unter Verwendung der zur Verfügung gestellten Akten konnten die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen der einzelnen Patienten während ihrer Erkrankung an MS und Epilepsie nachverfolgt werden. So wurden neben dem zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden EDSS und der klinisch-neurologischen Untersuchung auch die Untersuchungsbefunde der evozierten Potentiale, der neuropsychologischen Testung und die des EEG, cMRT sowie sMRT betrachtet. Ebenfalls von Interesse waren vorhandene Auffälligkeiten in der Liquoruntersuchung, wie etwa das Vorliegen einer intrathekalen IgG-Synthese, einer erhöhten Zellzahl, einer Schrankenstörung oder oligoklonaler Banden, ebenso auch eine Erhöhung der Eiweiß- oder Laktatwerte.

An dieser Stelle werden die vorhandenen Untersuchungsbefunde zunächst zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS näher beschrieben. Anschließend werden einzelne ausgewählte Untersuchungsergebnisse im Verlauf der Erkrankung dargestellt. Im Anschluss wird ebenfalls noch näher auf die Befunde bei erstmaliger Diagnosestellung der Epilepsie eingegangen und zuletzt ein Vergleich einzelner Untersuchungsergebnisse bei Erstdiagnose der MS und der Epilepsie durchgeführt. Es ist allerdings anzumerken, dass auch hierzu nicht alle Akten Ergebnisse der einzelnen Testungen aufwiesen und dementsprechend manche Personen nicht in die Berechnungen mit einbezogen werden konnten.

4.2.1 Untersuchungsbefunde bei Erstdiagnose der MS

Im Folgenden werden nun die Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS näher betrachtet.

4.2.1.1 EDSS und klinisch-neurologische Untersuchung

Der bei erstmaliger Diagnosestellung der MS vorliegende EDSS konnte nur bei einem der 23 Patienten nachvollzogen werden und betrug fünf. Die Werte der anderen 22 Probanden zum selben Zeitpunkt wurden in den dazugehörigen Unterlagen nicht aufgeführt.

Auffälligkeiten im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchungen wurden, wie bereits weiter oben erwähnt, sieben verschiedenen Funktionssystemen, deren Schädigung im Rahmen der Erkrankung für das Auftreten der einzelnen Symptome ursächlich waren, zugeordnet. Die unten aufgeführte Grafik stellt die Häufigkeit der bei der klinisch-neurologischen Untersuchung festgestellten Defizite in den jeweiligen funktionellen Systemen dar. Es ist zu beachten, dass nur zwölf der 23 Patienten hierbei widerspiegelt werden können, da die Unterlagen der anderen elf Probanden unvollständig waren.

Abbildung 16:

Betroffene Funktionssysteme im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS

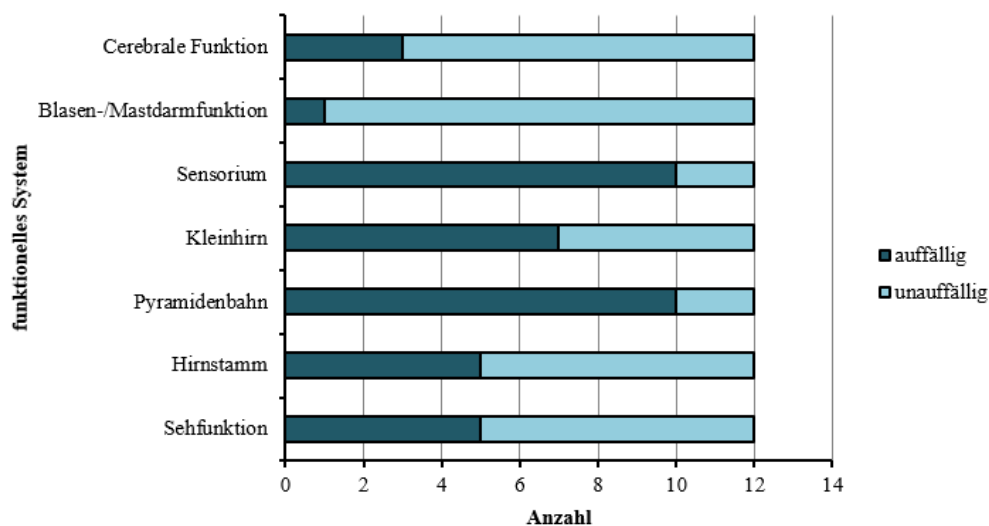


Abb. 16: Darstellung der Häufigkeitsverteilung auffälliger bzw. unauffälliger Untersuchungsbefunde im Rahmen der, aus zwölf der 23 Akten nachvollziehbaren klinisch-neurologischen Untersuchung bei Erstdiagnose der MS. Die restlichen elf Patienten können aufgrund mangelnder Nachweise diesbezüglich an dieser Stelle nicht mit in die Grafik mit einbezogen werden.

Demnach zeigten sich bei einem Großteil der 12 Probanden, nämlich bei 83,3 Prozent, während der klinisch-neurologischen Testung Ausfälle im Bereich der Pyramidenbahn, während lediglich 16,7 Prozent in Bezug darauf unauffällig waren. Darüber hinaus präsentierten ebenfalls zehn Personen Sensibilitätsstörungen, wohingegen auch hier zwei der zwölf Patienten ein intaktes Sensorium mit sich brachten. Cerebelläre Funktionsveränderungen konnten bei sieben Probanden beschrieben werden. Die Funktion des Hirnstamms, wie auch die Sehfunktion, war jeweils bei fünf der zwölf Personen als defizitär einzuordnen. Daneben waren lediglich drei Patienten cerebral eingeschränkt und in nur einer Akte wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS Störungen der Blasen- oder

Mastdarmfunktion erwähnt. Demnach präsentierte sich der Großteil der in der Abbildung widergespiegelten Studienteilnehmer in Bezug auf die letzten beiden genannten Funktionssysteme als unauffällig.

4.2.1.2 Evozierte Potentiale und neuropsychologische Testung

Im Rahmen der evozierten Potentiale wurden VEPs, SEPs und MEPs berücksichtigt, wobei auch hier nicht in allen Patientenunterlagen verwertbare Informationen vorlagen. So konnten die Ergebnisse der VEPs von neun, die der SEPs von zehn und die der MEPs von fünf der 23 Probanden nachvollzogen werden. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Untersuchungsergebnisse dieser Patienten.

Tabelle 17:

VEPs, SEPs und MEPs bei Erstdiagnose der MS

		VEP		SEP		MEP	
	Befund	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	auffällig	5	21,7	4	17,4	3	13,0
	unauffällig	4	17,4	6	26,1	2	8,7
	Gesamt	9	39,1	10	43,5	5	21,7
Fehlend	System	14	60,3	13	56,5	18	78,3
Gesamt		23	100,0	23	100,0	23	100,0

Tab. 17: Darstellung der Untersuchungsergebnisse der VEPs von neun, der SEPs von zehn und der MEPs von fünf der 23 Probanden. In den Akten der jeweils verbliebenen Patienten waren hierzu keine Angaben ersichtlich.

Zu erkennen ist, dass etwas mehr als die Hälfte der Patienten, deren Akten Ergebnisse zu den hier aufgeführten Untersuchungen beinhalteten, pathologische Befunde bei der Testung der VEPs und der MEPs zeigten, während die SEPs bei der Mehrheit der Patienten unauffällig waren.

Angaben zur neuropsychologischen Testung wurden nur bei zwei der 23 Personen getätigt und als nicht auffällig eingeordnet.

4.2.1.3 EEG und Bildgebung

Sieben Patienten erhielten bei Erstdiagnose der MS ein EEG, acht ein cMRT und drei ein sMRT. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in der nachfolgenden Tabelle aufgezeigt.

Tabelle 18:

EEG und Bildgebung bei Erstdiagnose der MS

		EEG		cMRT		sMRT	
	Befunde	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	auffällig	3	13,0	8	34,8	2	8,7
	unauffällig	4	17,4	0	0,0	1	4,3
	Gesamt	7	30,4	8	34,8	3	13,0
Fehlend	System	16	69,6	15	65,2	20	87,0
Gesamt		23	100,0	23	100,0	23	100,0

Tab. 18: Darstellung der Untersuchungsergebnisse der EEGs von sieben, der cMRTs von acht und der sMRTs von drei der 23 Probanden. In den Akten der restlichen Patienten wurden hierzu keine Angaben getätigt.

Auch an dieser Stelle lagen die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen nicht von allen 23 Patienten vor. Auffallend waren acht Personen, welche ein cMRT zum genannten Zeitpunkt bekommen haben, das sich bei allen als pathologisch darstellte. Zwei der drei Patienten, die ein sMRT erhalten hatten, zeigten in diesem MS typische Auffälligkeiten. Von den insgesamt sieben durchgeführten EEGs waren etwas mehr als die Hälfte unauffällig, während drei als pathologisch eingestuft wurden.

4.2.1.4 Liquordiagnostik

Bei der Auswertung der anhand der Akten ersichtlichen Befunde der Liquordiagnostik wurde das Vorliegen einer intrathekalen IgG-Synthese, einer erhöhten Zellzahl und einer Schrankenstörung ebenso wie das Auftreten oligoklonaler Banden und erhöhter Eiweiß- oder Laktatwerte berücksichtigt. Allerdings wurden in einigen Patientenunterlagen hierzu wieder keine Angaben gemacht, weshalb in der folgenden Tabelle nur die Untersuchungsergebnisse der Probanden, deren Akten diesbezüglich Rückschlüsse zuließen, als pathologisch oder nicht pathologisch bewertet wurden.

Tabelle 19:

Liquordiagnostik bei Erstdiagnose der MS

		Intrathekale IgG-Synthese		Zellzahlerhöhung		Schrankenstörung	
	Befunde	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	auffällig	5	21,7	5	21,7	5	21,7
	unauffällig	2	8,7	6	26,1	2	8,7
	Gesamt	7	30,4	11	47,8	7	30,4
Fehlend	System	16	69,6	12	52,2	16	69,6
Gesamt		23	100,0	23	100,0	23	100,0

		Oligoklonale Banden		Eiweiß		Laktat	
	Befunde	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	auffällig	3	13,0	4	17,4	0	0,0
	unauffällig	2	8,7	6	26,1	4	17,4
	Gesamt	5	21,7	10	43,5	4	17,4
Fehlend	System	18	78,3	13	56,5	19	82,6
Gesamt		23	100,0	23	100,0	23	100,0

Tab. 19: Darstellung der aus den Akten ersichtlichen Untersuchungsergebnisse der Liquordiagnostik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS. Zu beachten ist, dass nicht in allen Akten Angaben hierzu ersichtlich waren und demnach nur einige Befunde aufgezeigt werden können.

Es lässt sich erkennen, dass fünf von sieben Patienten bei erstmaliger Diagnosestellung der MS eine positive intrathekale IgG-Synthese aufzeigten. Die Zellzahl war bei sechs von elf Probanden im Normbereich, während bei den restlichen fünf ein Anstieg derselben verzeichnet werden konnte. Von sieben Personen, in deren Akten Angaben zur Liquordiagnostik zu finden waren, wiesen fünf eine Schrankenstörung auf. Des Weiteren zeigten drei der fünf Personen, welche auf das Vorhandensein oligoklonaler Banden getestet worden waren, einen positiven Befund. Bei keinem Patienten konnte ein Anstieg von Laktat verzeichnet werden, wohingegen vier von zehn Probanden eine Eiweißerhöhung im Liquor aufwiesen.

4.2.2 Einzelne Untersuchungsbefunde im Verlauf der Erkrankung an MS

Wie bereits zuvor erwähnt, werden nun einzelne ausgewählte Untersuchungsbefunde im Verlauf der Erkrankung an MS näher betrachtet. Hierbei wird vor allem dem EDSS und den klinischen-neurologischen Auffälligkeiten der Krankheit besondere Beachtung geschenkt. Einige Untersuchungen, unter anderem die evozierten Potentiale, die neuropsychologische Testung sowie das EEG und das sMRT, werden an dieser Stelle nicht mit betrachtet, da sie während des Krankheitsverlaufs der einzelnen Probanden nur wenig Verwendung fanden. Auch auf die Darstellung der Liquordiagnostik kann hier aufgrund mangelnder Daten nicht eingegangen werden. Da auch zu den anschließend aufgeführten Untersuchungen nicht aus allen Akten Informationen hervorgingen, konnten die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse lediglich anhand der wenigen zur Verfügung stehenden Befunde berechnet und ausgewertet werden. Zur besseren Übersicht werden die Daten in Fünf-Jahres-Schritten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS dargestellt. Es gilt zudem zu beachten, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer auch die Anzahl der verwertbaren Befunde sinkt, da grundsätzlich nicht alle Patienten gleich lang an der MS erkrankt waren.

4.2.2.1 EDSS und klinisch-neurologische Untersuchung

Bei der Durchsicht der Akten fiel auf, dass bei einem Großteil der Probanden keine Angaben zum EDSS vorhanden waren. Dennoch wird dieser anschließend anhand der Werte weniger Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erkrankung an MS dargestellt. Hierzu wurde aus den zur jeweiligen Zeit zur Verfügung stehenden EDSS-Werten ein Mittelwert für den entsprechenden Zeitraum berechnet.

Abbildung 17:
EDSS im Verlauf der MS

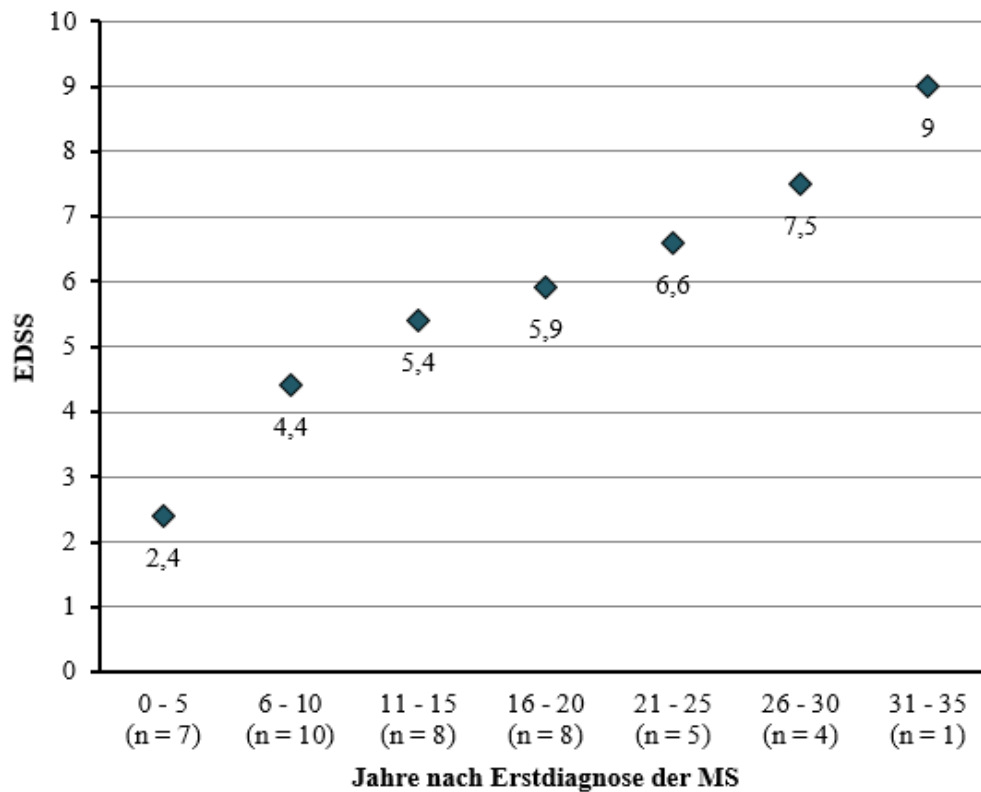


Abb. 17: Darstellung der Entwicklung des EDSS im Verlauf der Erkrankung an MS.
n = Patientenzahl;

Es ist zu beachten, dass in dem Zeitraum von null bis fünf Jahren nach Erstdiagnose der MS auch der einzige bei erstmaliger Diagnose der Erkrankung nachvollziehbare EDSS von fünf miteingeschlossen wurde. Desweiteren flossen in den Mittelwert des EDSS eines jeden Zeitpunktes unterschiedlich viele Einzelwerte mit ein, weshalb die im Verlauf der Krankheit bestimmten und aus den Akten ersichtlichen Werte für das gesamte Studienkollektiv wenig repräsentativ waren. Trotzdem ließ sich ein mit zunehmender Krankheitsdauer ansteigender Durchschnittswert für den EDSS erkennen, was bedeutet, dass Betroffene, die bereits seit langer Zeit mit der MS leben, einen im Mittel höheren EDSS aufweisen, als solche, deren Erkrankung bis dato weniger Jahre umfasst. So betrug der Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS, bzw. innerhalb der ersten fünf Jahre danach, durchschnittlich 2,4, während er in den darauffolgenden fünf Jahren, also bei einer Krankheitsdauer von sechs bis zehn Jahren, auf 4,4 anstieg. In den weiteren Jahren zeigte sich eine kontinuierliche Zunahme des EDSS-Wertes, sodass er nach 21 bis 25 Jahren Krankheitsdauer im Durchschnitt auf 6,6 und wiederum nach weiteren fünf Jahren auf 7,5 anstieg. In der Akte einer Patientin, welche

seit 31 bis 35 Jahren mit der MS lebte, wurde ein in diesem Zeitraum bestehender EDSS von 9,0 beschrieben.

Eine Auswertung der Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchungen fand für die oben gezeigten Zeitabschnitte ebenfalls statt. Hierbei wurden prozentuale Anteile der Patienten, die eine Störung in dem jeweiligen Funktionssystem in einem bestimmten Zeitraum zeigten, an der Gesamtheit der zu der jeweiligen Zeit zur Verfügung stehenden klinisch-neurologischen Untersuchungsergebnisse bezüglich des entsprechenden Funktionssystems, berechnet. Das bedeutet gleichzeitig, dass zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nicht unbedingt dieselben Patienten repräsentiert sein müssen. Die Ergebnisse werden nun im Folgenden für jedes funktionelle System einzeln dargestellt, wobei die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verwendeten Befunde in der Grafik mit aufgeführt wird.

Abbildung 18:

Störung der Sehfunktion im Verlauf der MS

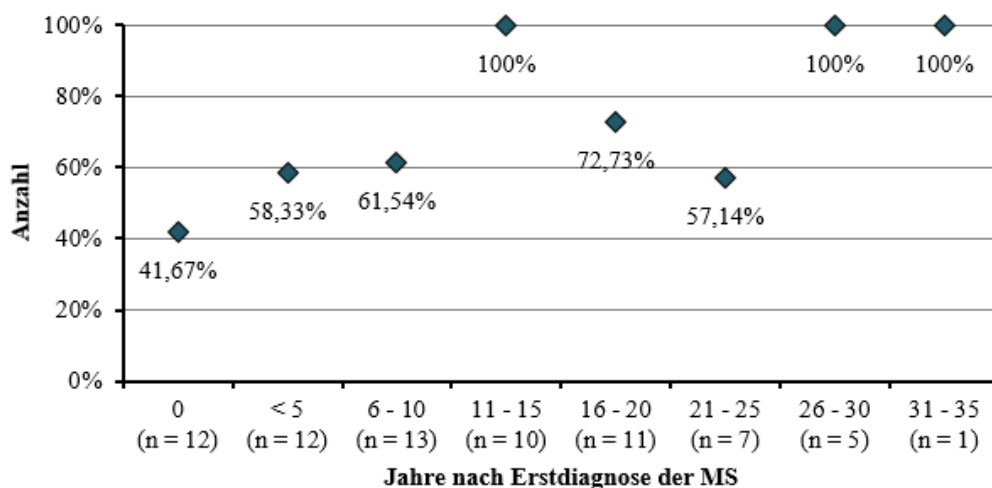


Abb. 18: Darstellung der Häufigkeit einer Störung der Sehfunktion zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an MS.

n = Patientenzahl;

Hierbei ist außerdem anzumerken, dass bei erstmaliger Diagnose der MS beschriebene Auffälligkeiten in den Grafiken dem Zeitpunkt „null Jahre nach Erstdiagnose der MS“ entsprechen. Demnach lässt sich, auch wenn nicht alle Patientenunterlagen diesbezüglich dokumentierte Befunde aufwiesen, ein Anstieg des Anteils der Patienten, die im Rahmen der Krankheit Störungen im Bereich der Sehfunktion zeigten, erkennen. Im Zeitraum von 21 bis 25 Jahren nach Erstdiagnose der MS ist ein Knick der Kurve zu verzeichnen, welcher womöglich auf fehlende Befunde von Patienten, welche in den Jahren davor Auffälligkeiten zeigten, zurückzuführen ist. Insgesamt lässt sich sagen, dass zu jedem Zeitpunkt nach

erstmaliger Diagnose der MS mindestens 60 Prozent der Personen, deren Unterlagen dokumentierte Untersuchungsbefunde beinhalteten, die Sehfunktion betreffende Symptome vorzuweisen hatten.

Als nächstes werden im Verlauf der MS aufgetretene Störungen im Bereich der Hirnstammfunktion dargestellt.

Abbildung 19:

Funktionsstörungen des Hirnstammes im Verlauf der MS

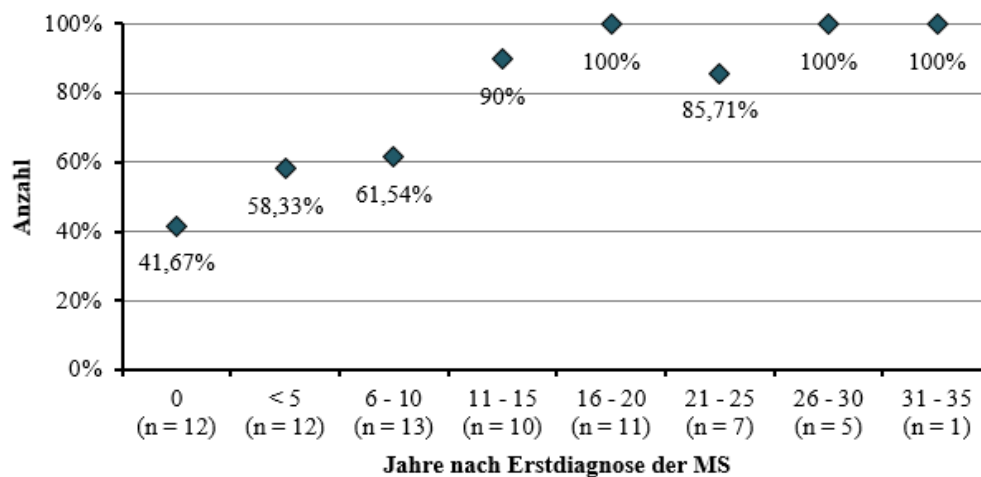


Abb. 19: Darstellung der Häufigkeit einer Funktionsstörung des Hirnstamms zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an MS.

n = Patientenzahl;

Zu erkennen ist auch hier ein mit zunehmender Dauer der Erkrankung auftretender Anstieg des prozentualen Anteils an, von einer Hirnstammproblematik betroffenen Patienten. In den ersten Jahren nach Erstdiagnose der Erkrankung beschrieb etwa die Hälfte der verwendeten Untersuchungsbefunde klinische Auffälligkeiten die auf eine Störung des Hirnstamms zurückzuführen waren. Elf bis 15 Jahre nach erstmaliger Diagnose der MS zeigten bereits 90 Prozent und nach 16 bis 20 Jahren sogar 100 Prozent der zu den beiden Zeitabschnitten zur Verfügung stehenden Personen, derartige Symptome.

Etwas anders stellte sich der Verlauf in der im Weiteren aufgeführten Grafik dar, welche den zu den jeweiligen Zeitabschnitten betroffenen Anteil an Patienten widerspiegelt, welcher Störungen im Bereich der Pyramidenbahn aufzuweisen hatte.

Abbildung 20:

Störungen der Pyramidenbahn im Verlauf der MS

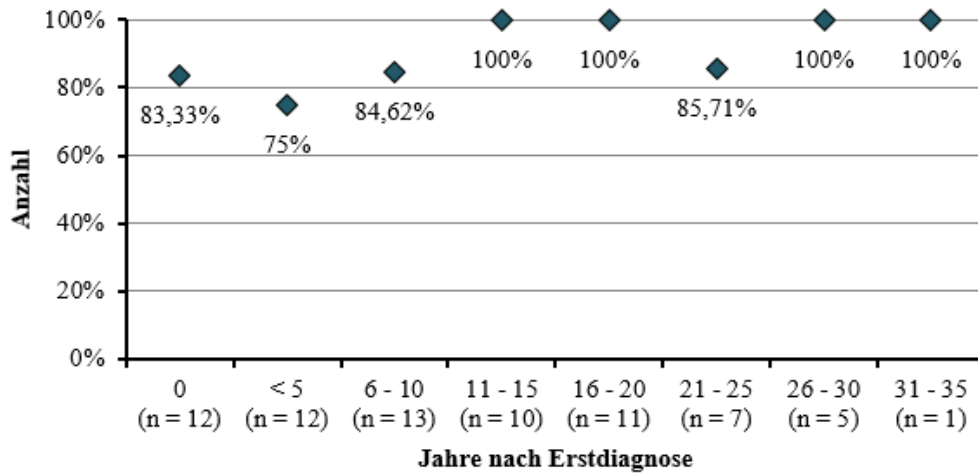


Abb. 20: Darstellung der Häufigkeit einer Funktionsstörung der Pyramidenbahn zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an MS.

n = Patientenzahl;

So zeigten bereits bei erstmaliger Diagnose der MS 83,33 Prozent der Patienten Symptome, die auf eine, im Rahmen der MS verursachte, Schädigung der Pyramidenbahn zurückzuführen waren. Auch wenige Jahre danach sank dieser Anteil nicht stark ab, sondern stieg bereits nach elf bis 15 Jahren auf 100 Prozent an. Ein ähnlicher Verlauf ließ sich für die cerebellären Symptomatiken beschreiben.

Abbildung 21:

Störungen des Kleinhirns im Verlauf der MS

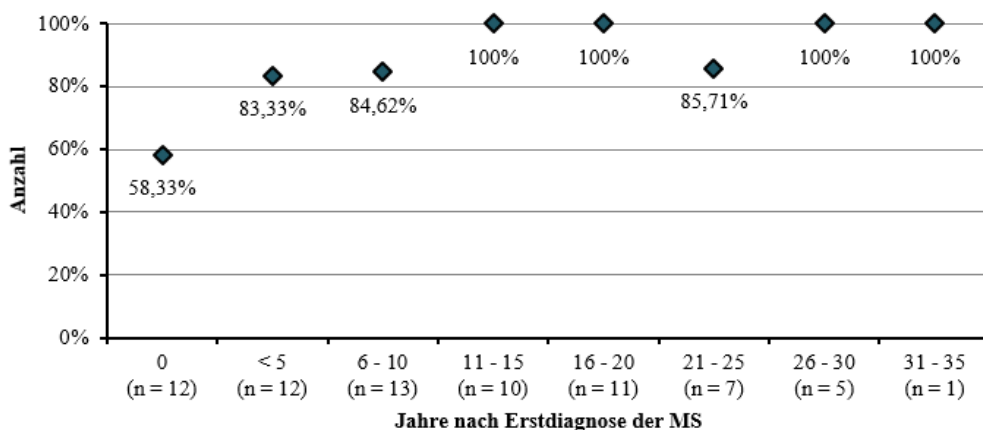


Abb. 21: Darstellung der Häufigkeit einer Funktionsstörung des Kleinhirns zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an MS.

n = Patientenzahl;

Hier ist zu erkennen, dass, nachdem bei erstmaliger Diagnose der MS 58,33 Prozent der zwölf Probanden Auffälligkeiten infolge einer Störung des Kleinhirns zeigten, der Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt betroffenen Patienten deutlich zunahm. So zeigten sechs bis zehn Jahre nach Erstdiagnose der Erkrankung 84,62 Prozent cerebelläre Symptome, nach elf bis 15 Jahren sogar 100 Prozent. Im weiteren Verlauf ließ sich ein leichtes Absinken der Kurve feststellen, wonach der Anteil der an den beschriebenen Krankheitszeichen leidenden Betroffenen wiederum auf 100 Prozent anstieg.

Darüber hinaus wurde der zu den unterschiedlichen Zeitpunkten auftretende Anteil an Patienten mit Sensibilitätsstörungen genauer betrachtet.

Abbildung 22:

Sensibilitätsstörungen im Verlauf der MS

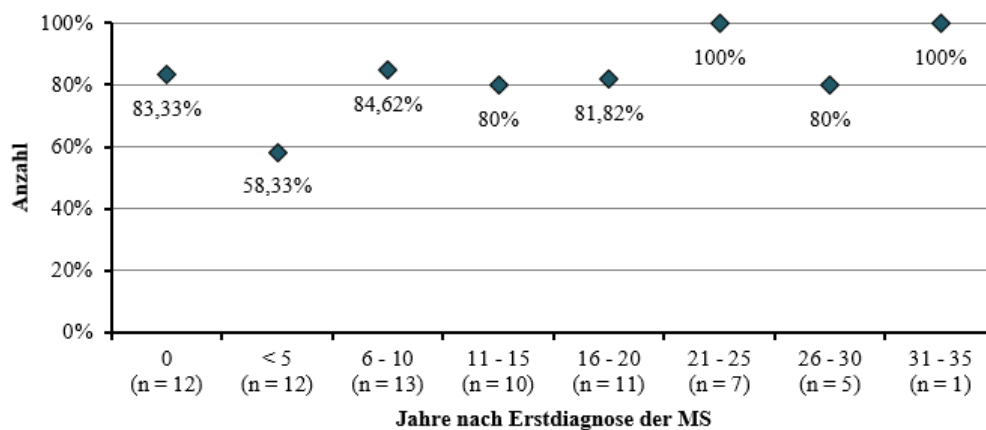


Abb. 22: Darstellung der Häufigkeit einer Sensibilitätsstörung zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an MS.

n = Patientenzahl;

Mit Hilfe der in der angeführten Grafik widerspiegelten Daten kann aufgezeigt werden, dass, mit Ausnahme eines Ausreißers innerhalb von einem bis fünf Jahren nach Erstdiagnose der MS, der Anteil der Personen, die im Rahmen ihrer Erkrankung sensorische Auffälligkeiten entwickelten, im Verlauf der MS stets mindestens 80 Prozent betrug. Mit zunehmender Krankheitsdauer stieg dieser Anteil während zwei verschiedener Zeitabschnitte sogar auf 100 Prozent an, wobei sich der letztere der beiden lediglich auf eine Person bezog. Etwas anders hingegen präsentierte sich das Vorkommen einer gestörten Blasen- und/oder Mastdarmfunktion im Verlauf der MS.

Abbildung 23:

Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion im Verlauf der MS

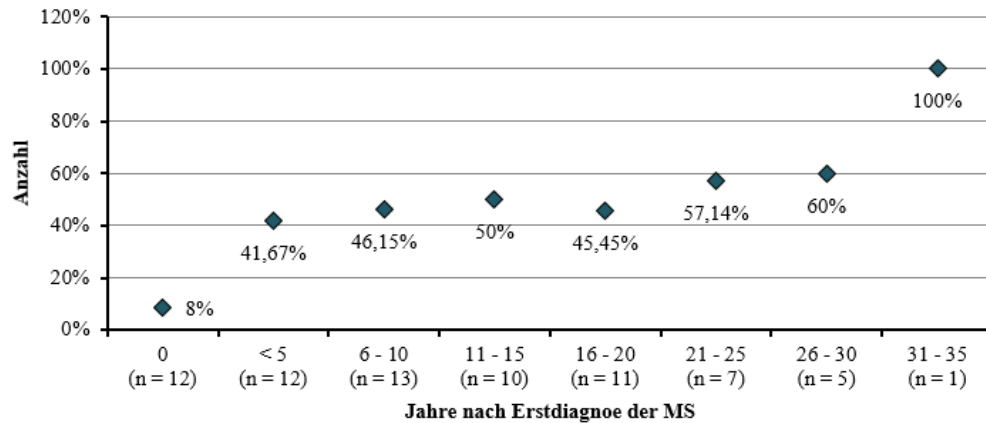


Abb. 23: Darstellung der Häufigkeit einer Störung der Blasen- und Mastdarmfunktion zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an MS.

n = Patientenzahl;

So waren zu Beginn der Erkrankung, wie bereits erwähnt, nur wenige der zu diesem Zeitpunkt betrachteten zwölf Patienten hiervon betroffen. Mit zunehmender Krankheitsdauer stellte sich ein Anstieg des Anteils der jeweiligen Probanden ein, sodass nach elf bis 15 Jahren aus der Hälfte der diesbezüglich zu diesem Zeitabschnitt verwendeten Akten eine Störung der Blasen- und/oder Mastdarmfunktion hervorging. Anschließend war ein leichter Abfall der Kurve zu verzeichnen, woraufhin sich ein erneuter Anstieg einstellte. Bei einer Krankheitsdauer von 26 bis 30 Jahren konnte bei 60 Prozent der fünf Personen eine solche Symptomatik nachgewiesen werden.

Zuletzt wird an dieser Stelle noch näher auf das Auftreten von Auffälligkeiten, die sich im Rahmen einer cerebralen Störung zeigten, eingegangen.

Abbildung 24:

Störungen der cerebralen Funktion im Verlauf der MS

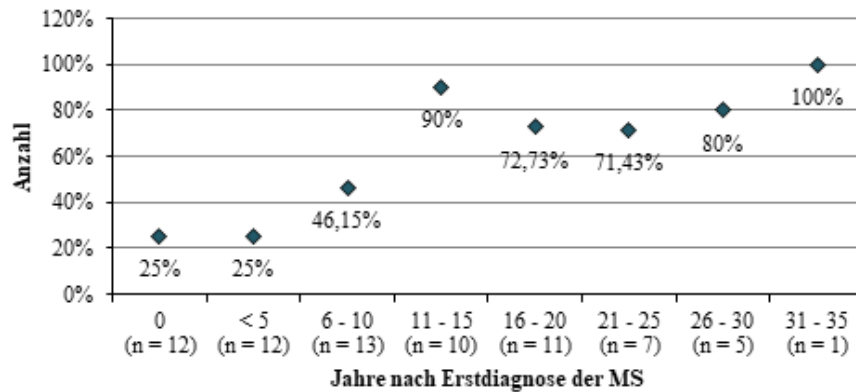


Abb. 24: Darstellung der Häufigkeit einer Störung der cerebralen Funktion zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an MS.

n = Patientenzahl;

Es lässt sich feststellen, dass zu Beginn der MS ein kleinerer Anteil an Patienten eine cerebrale Funktionsstörung mit sich brachte als zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung. So litten anfangs 25 Prozent der betrachteten Probanden an einer solchen Symptomatik, während diese bei einer Krankheitsdauer von elf bis 15 Jahren bereits bei 90 Prozent der zehn Personen in Erscheinung trat. Unter den Patienten, die einen noch längeren Verlauf der Erkrankung mit sich brachten, stellte sich zunächst ein leichter Abfall der Kurve ein, woraufhin der Anteil derer, die cerebrale Symptome hatten, ab einer Krankheitsdauer von etwa 25 Jahren wieder zunahm.

Dementsprechend lässt sich an dieser Stelle zusammenfassend sagen, dass sowohl der EDSS als auch der prozentuale Anteil an Patienten, welche zu einem bestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung an einer bestimmten Funktionsstörung litten, mit zunehmender Krankheitsdauer der MS zunahm. Allerdings lagen sowohl die Pyramidenbahn als auch das Sensorium betreffende Symptome bereits zu Beginn der MS bei einem Großteil der Probanden vor.

4.2.2.2 cMRT

Anschließend werden noch die in den Akten zur Verfügung stehenden cMRT-Befunde im Verlauf der Erkrankung an MS genauer betrachtet. Bei der Zusammentragung dieser stellte sich allerdings auch heraus, dass nicht zu allen Zeitabschnitten MR-tomografische Untersuchungsergebnisse der einzelnen Patienten vorlagen, sodass an dieser Stelle wiederum nur die vorhandenen Daten für die Berechnungen verwendet werden konnten.

In der anschließenden Abbildung soll der Anteil der Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen pathologischen cMRT-Befund aufwiesen, unter allen Patienten, die zur gleichen Zeit dieselbe Untersuchung erhalten haben, veranschaulicht werden. Die Anzahl der während eines jeden Zeitabschnitts insgesamt verwendeten Befunde ist in der Grafik mit aufgeführt.

Abbildung 25:

cMRT im Verlauf der MS

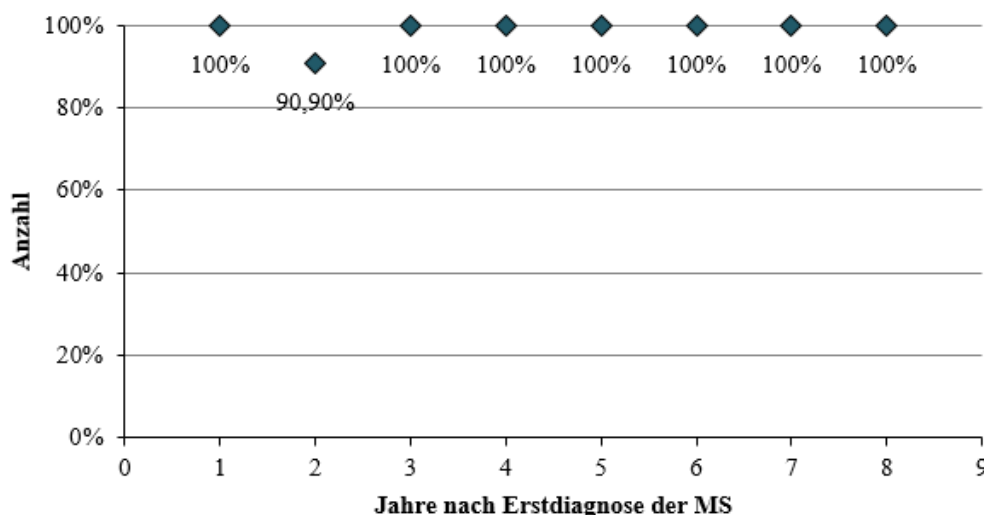


Abb. 25: Darstellung der Häufigkeit einer MS-typischen MR-tomografischen Untersuchung zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an MS.

Zu erkennen ist, dass sich zu jedem hier aufgeführten Zeitabschnitt im Verlauf der Erkrankung, mit einer Ausnahme, in allen durchgeführten MR-tomografischen Untersuchungen MS-typische Läsionen nachweisen ließen. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose der Erkrankung fand sich lediglich ein Patient, dessen cMRT als unauffällig eingestuft werden konnte. Es gilt außerdem zu berücksichtigen, dass bei einer Krankheitsdauer über 20 Jahre, bei gleichbleibendem prozentuaalem Anteil an pathologischen Testergebnissen, die Anzahl der zur Verfügung stehenden Untersuchungsergebnisse abnahm.

4.2.3 Untersuchungsbefunde bei Erstdiagnose der Epilepsie

Anschließend wird nun auf die vorhandenen Befunde zum Zeitpunkt der erstmaligen Diagnosestellung der Epilepsie genauer eingegangen.

4.2.3.1 EDSS und klinisch-neurologische Untersuchung

Der EDSS zum angegebenen Zeitpunkt wurde in sechs der 23 Akten aufgeführt. Aus diesen sechs Werten konnte ein Mittelwert von 5,08 (SD: 3,72) berechnet werden, wobei das Minimum bei null und das Maximum bei 9,0 liegt. Die einzelnen EDSS-Werte werden folgend tabellarisch aufgezeigt.

Tabelle 20:

EDSS bei Erstdiagnose der Epilepsie

	EDSS	Häufigkeit	Prozent
Gültig	0,0	1	4,3
	2,0	1	4,3
	4,0	1	4,3
	6,5	1	4,3
	9,0	2	8,7
	Gesamt	6	26,1
Fehlend	System	17	73,9
Gesamt		23	100,0

Tab. 20: Darstellung der einzelnen, aus den sechs Akten ersichtlichen Werte für den EDSS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie. Die Werte der restlichen 17 Patienten zur genannten Zeit sind unbekannt und können deshalb an dieser Stelle nicht aufgeführt werden.

Es ist zu erkennen, dass zwei der sechs Probanden bei erstmaliger Diagnosestellung der Epilepsie bereits einen EDSS von 9,0 aufwiesen und demnach in höchstem Maße durch ihre Erkrankung an MS beeinträchtigt waren. Die Unterlagen einer weiteren Person zeigten einen Wert von 6,5, die einer anderen von 4,0. Zwei Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie einen relativ geringen EDSS auf, welcher im einen Fall 2,0 und im anderen sogar noch null betrug. Demnach erfuhren diese beiden Probanden bei Feststellung der Epilepsie noch keine starke Einschränkung durch die MS.

Die im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung erhobenen Untersuchungsergebnisse waren von 15 der 23 Patienten einsehbar. Diese wurden wiederum den betroffenen Funktionssystemen, deren Störung für das Auftreten der jeweiligen Krankheitszeichen ursächlich war, zugeordnet und sind in der hier abgebildeten Grafik dargestellt.

Abbildung 26:

Betroffene Funktionssysteme im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie

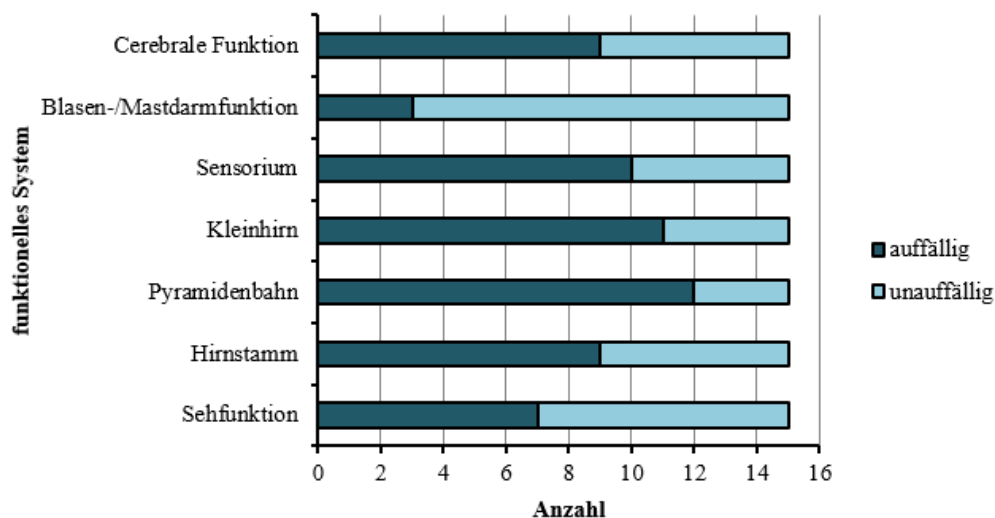


Abb. 26: Darstellung der Häufigkeitsverteilung auffälliger bzw. unauffälliger Untersuchungsbefunde im Rahmen der aus 15 der 23 Akten nachvollziehbaren klinisch-neurologischen Untersuchung bei Erstdiagnose der Epilepsie. Die restlichen acht Patienten können aufgrund mangelnder Nachweise diesbezüglich an dieser Stelle nicht mit in die Grafik mit einbezogen werden.

Demnach betrafen die vorwiegend auftretenden Krankheitszeichen der MS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie den Hirnstamm, die Pyramidenbahn, das Kleinhirn, das Sensorium und die cerebralen Funktionen, während Störungen der Sehfunktion bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten auftraten und Probleme im Bereich der Blasen- und Mastdarmfunktion nur von drei der 15 Probanden beklagt wurden. So zeigten zwölf Personen die Pyramidenbahn und elf das Kleinhirn betreffende Symptome. Zehn der 15 Probanden hatten zum genannten Zeitpunkt Sensibilitätsstörungen, neun eine Hirnstammproblematik. Darüber hinaus waren Störungen der cerebralen Funktionen ebenso bei neun Personen auffallend.

4.2.3.2 Evozierte Potentiale und neuropsychologische Testung

Zur Auswertung der Untersuchungsergebnisse der evozierten Potentiale konnten für die VEPs lediglich drei, für die SEPs vier und für die MEPs fünf Akten mit hierzu vorhandenen Angaben herangezogen werden. Aus den restlichen Patientenunterlagen können zu den genannten Untersuchungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie keine Informationen gezogen werden. Nachfolgend werden die zur Verfügung stehenden Befunde dargestellt.

Tabelle 21:

VEPs, SEPs und MEPs bei Erstdiagnose der Epilepsie

		VEP		SEP		MEP	
	Befund	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	auffällig	2	8,7	1	4,3	2	8,7
	unauffällig	1	4,3	3	13,0	3	13,0
	Gesamt	3	13,0	4	17,4	5	21,7
Fehlend	System	20	87,0	19	82,6	18	78,3
Gesamt		23	100,0	23	100,0	23	100,0

Tab. 21: Darstellung der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie vorliegenden Untersuchungsergebnisse der VEPs von drei, der SEPs von vier und der MEPs von fünf der Patienten. In den restlichen Akten waren hierzu keine Angaben zu finden.

Angaben zur neuropsychologischen Testung wurden lediglich in drei der 23 Patientenunterlagen gefunden und waren bei wiederum zweien davon als auffällig, bei einem als unauffällig beschrieben worden.

4.2.3.3 EEG und Bildgebung

Im Rahmen der erstmaligen Diagnosestellung der Epilepsie wurden 13 der 23 Akten mit EEG-Befunden ausgestattet. Außerdem konnten die Untersuchungsergebnisse des cMRTs von zwölf und des sMRTs von vier Probanden nachvollzogen werden. Die Ergebnisse der zum genannten Zeitpunkt durchgeführten Testungen werden anhand der anschließenden Tabelle veranschaulicht.

Tabelle 22:

EEG und Bildgebung bei Erstdiagnose der Epilepsie

		EEG		cMRT		sMRT	
	Befunde	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	auffällig	12	52,2	12	52,2	3	13,0
	unauffällig	1	4,3	0	0,0	1	4,3
	Gesamt	13	56,5	12	52,2	4	17,4
Fehlend	System	10	43,5	11	47,8	19	82,6
Gesamt		23	100,0	23	100,0	23	100,0

Tab. 22: Darstellung der Untersuchungsergebnisse der EEGs von 13, der cMRTs von zwölf und der sMRTs von vier der 23 Probanden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie. In den Akten der restlichen Patienten wurden hierzu keine Angaben getätigt.

Dementsprechend zeigte der Großteil der 13 Personen Epilepsie-typische Auffälligkeiten im EEG, während lediglich ein Proband diesbezüglich unauffällig war. Ein durchgeführtes cMRT war bei jedem der zwölf Patienten, deren Akten hierzu Rückschlüsse zuließen, pathologisch. Das sMRT wurde, wie bereits erwähnt, nur bei vier der 23 Studienteilnehmer durchgeführt, wobei drei davon MS-typische Läsionen aufwiesen.

4.2.3.4 Liquordiagnostik

Erhobene Liquorparameter bei Erstdiagnose der Epilepsie können auch hier nur von einzelnen Patienten beschrieben werden, da in einem Großteil der Akten dazu keine Angaben ersichtlich waren. Deshalb werden an dieser Stelle nur die zur Verfügung stehenden Ergebnisse tabellarisch aufgezeigt.

Tabelle 23:

Liquordiagnostik bei Erstdiagnose der Epilepsie

		Intrathekale IgG Synthese		Zellzahlerhöhung		Schrankenstörung	
	Befunde	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	auffällig	3	13,0	3	13,0	1	4,3
	unauffällig	2	8,7	2	8,7	2	8,7
	Gesamt	5	21,7	5	21,7	3	13,0
Fehlend	System	18	78,3	18	78,3	20	87,0
Gesamt		23	100,0	23	100,0	23	100,0
		Oligoklonale Banden		Eiweiß		Laktat	
	Befunde	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Gültig	auffällig	3	13,0	3	13,0	0	0
	unauffällig	1	4,3	2	8,7	4	17,4
	Gesamt	4	17,4	5	21,7	4	17,4
Fehlend	System	19	82,6	18	78,3	19	82,6
Gesamt		23	100,0	23	100,0	23	100,0

Tab. 23: Darstellung der aus den Akten ersichtlichen Untersuchungsergebnisse der Liquordiagnostik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie. Zu beachten ist, dass nicht in allen Akten Angaben hierzu ersichtlich waren und demnach nur einige Befunde aufgezeigt werden können.

Aufgrund der geringen Anzahl an Befunden ist es schwer, die Untersuchungsergebnisse sinnvoll zu beschreiben. Jedoch zeigt sich, dass in Bezug auf die intrathekale IgG-Synthese, die Zellzahl und das im Liquor befindliche Eiweiß jeweils etwas mehr als die Hälfte der fünf Patienten pathologische Werte aufwiesen. Bei drei von vier Probanden konnten oligoklonale Banden nachgewiesen werden. Außerdem ist ersichtlich, dass sich in keinem Liquor erhöhte Laktatwerte finden ließen.

4.3.3 Vergleich einzelner Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von MS und Epilepsie

Zuletzt sollen einzelne Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS mit jenen bei Erstdiagnose der Epilepsie verglichen werden. Hierbei wird wiederum vor allem die Klinik der Patienten betrachtet. Darüber hinaus sollen auffällige Befunde im EEG sowie im cMRT zu den beiden genannten Ereignissen gegenübergestellt werden. Auch hier ist zu beachten, dass lediglich die aus den Unterlagen der einzelnen Probanden ersichtlichen

Informationen an dieser Stelle verwendet werden konnten. Das bedeutet gleichzeitig, dass im Folgenden nicht das gesamte Patientenkollektiv zu beiden Zeitpunkten miteinander verglichen werden kann, sondern lediglich die vorhandenen Untersuchungsergebnisse gegenübergestellt werden können.

4.3.3.1 EDSS und klinisch-neurologische Untersuchung

Wie bereits erwähnt, betrug der einzige nachvollziehbare EDSS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS fünf. Aus den sechs bei erstmaliger Diagnosestellung der Epilepsie zur Verfügung stehenden Werten konnte ein Mittelwert von 5,08 berechnet werden. Demnach ergibt sich durch die Differenz der beiden ein verschwindend geringer Unterschied von 0,08 für den EDSS zu beiden genannten Zeitpunkten. Dieser ist allerdings aufgrund der wenigen Daten bei Erstdiagnose der MS wenig repräsentativ.

Zum Vergleich der aus den Akten ersichtlichen Untersuchungsergebnisse im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung an den beiden genannten Ereignissen, konnten die bei Erstdiagnose der MS erhobenen Befunde von neun Probanden und die bei erstmaliger Diagnosestellung der Epilepsie beschriebenen klinischen Auffälligkeiten von insgesamt 14 der 23 Personen herangezogen werden. Es ist allerdings anzumerken, dass hierzu nur die Akten der Patienten Verwendung fanden, welche die Erstdiagnose der Epilepsie nach der Erstdiagnose der MS bekommen hatten. Die im Folgenden aufgeführte Grafik soll die prozentuale Anzahl der auffälligen und unauffälligen Untersuchungsergebnisse für jedes einzelne Funktionssystem zum jeweiligen Zeitpunkt veranschaulichen. Dabei wurde die Gesamtzahl der Patienten, deren Befunde für die beiden genannten Ereignisse in diese Berechnungen mit eingeflossen sind, jeweils gleich 100 Prozent gesetzt.

Abbildung 30:

Klinisch-neurologische Untersuchung bei Erstdiagnose der MS und der Epilepsie im Vergleich

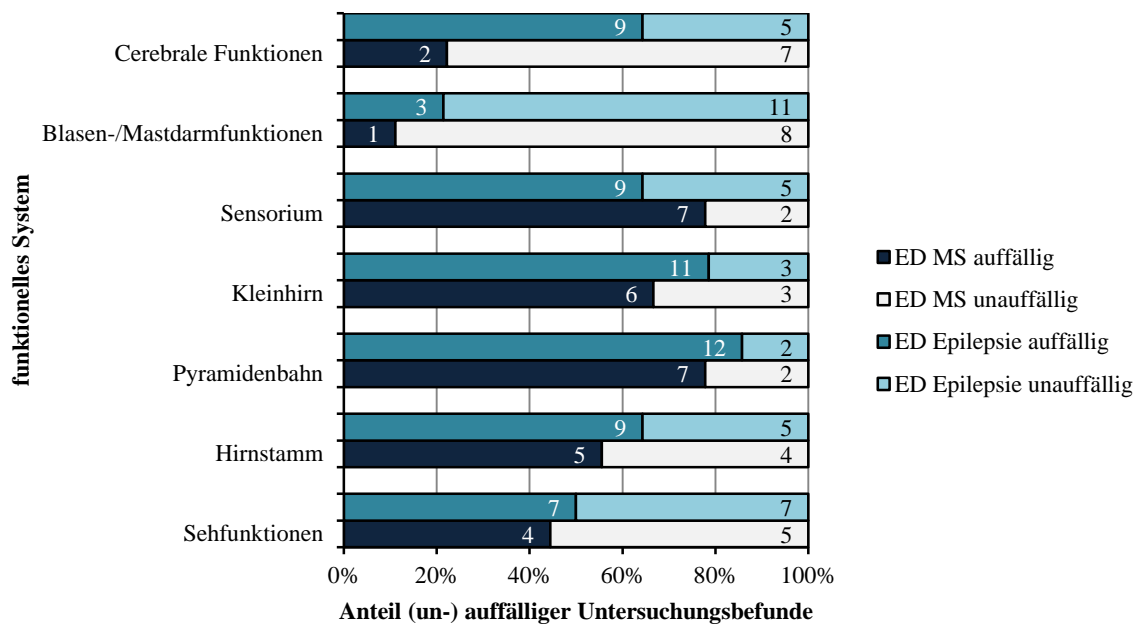


Abb. 30: Darstellung der Häufigkeitsverteilung auffälliger bzw. unauffälliger Untersuchungsbefunde im Rahmen der, aus den Akten nachvollziehbaren, klinisch-neurologischen Untersuchung sowohl bei Erstdiagnose der MS (n = 9) als auch bei Erstdiagnose der Epilepsie (n = 14). Die restlichen Patienten können aufgrund mangelnder Nachweise diesbezüglich an dieser Stelle nicht mit in die Grafik mit einbezogen werden. Zu beachten ist, dass lediglich Patienten, bei welchen sich die Epilepsie erst nach der Diagnose der MS entwickelt hatte, in der Grafik dargestellt werden.

ED MS auffällig = bei Erstdiagnose der MS auffällige Untersuchungsbefunde im jeweiligen Funktionssystem

ED MS unauffällig = bei Erstdiagnose der MS unauffällige Untersuchungsbefunde im jeweiligen Funktionssystem

ED Epilepsie auffällig = bei Erstdiagnose der Epilepsie auffällige Untersuchungsbefunde im jeweiligen Funktionssystem

ED Epilepsie unauffällig = bei Erstdiagnose der Epilepsie unauffällige Untersuchungsbefunde im jeweiligen Funktionssystem

n = Patientenzahl

Somit lässt sich zeigen, dass Funktionsstörungen des Hirnstammes, der Pyramidenbahn, des Kleinhirns und des Sensoriums bei Erstdiagnose der MS bereits bei mehr als der Hälfte der in der gezeigten Grafik aufgeführten Patienten nachgewiesen werden konnten. Mit erstmaliger Diagnosestellung der Epilepsie präsentierten jeweils etwa zehn Prozent mehr Patienten Auffälligkeiten in den genannten Funktionssystemen, mit Ausnahme des Sensoriums. Dort kam es zu einem prozentualen Abfall der Anzahl betroffener Personen. Bezüglich der Sehfunktion ergaben sich zu beiden Zeitpunkten keine großen Unterschiede. Des Weiteren fällt auf, dass nur wenige Personen bei Erstdiagnose der MS bzw. im weiteren Verlauf bei Erstdiagnose der Epilepsie über eine Störung der Blasen- und Mastdarmfunktion klagten. Lediglich die Störung der cerebralen Funktion erfuhr eine deutliche Zunahme der Anzahl

betroffener Patienten. So existierten bei erstmaliger Diagnose der MS cerebrale Funktionsstörungen bei etwas mehr als 20 Prozent der neun Probanden, während sich die Zahl der Betroffenen bei Erstdiagnose der Epilepsie auf etwas mehr als 60 Prozent verdreifacht hatte.

4.3.3.2 EEG und Bildgebung

Nachdem eben die im Rahmen der Erstdiagnosen von MS und Epilepsie erhobenen und aus den jeweiligen Akten ersichtlichen Befunde der klinisch-neurologischen Untersuchungen und demnach die klinischen Auffälligkeiten zu den beiden genannten Zeitpunkten verglichen wurden, sollen nun an dieser Stelle noch die verfügbaren Untersuchungsergebnisse des EEG und cMRT der einzelnen Patienten zu den beiden Ereignissen gegenübergestellt werden.

So können, wie bereits weiter oben beschrieben, die EEG-Befunde bei Erstdiagnose der MS von sieben und bei Erstdiagnose der Epilepsie von 13 der insgesamt 23 Probanden nachvollzogen werden. Die Anzahl der auffälligen Ergebnisse dieser Untersuchung wird anhand der nachfolgend aufgeführten Abbildung gezeigt.

Abbildung 31:

EEG bei Erstdiagnose der MS und der Epilepsie im Vergleich

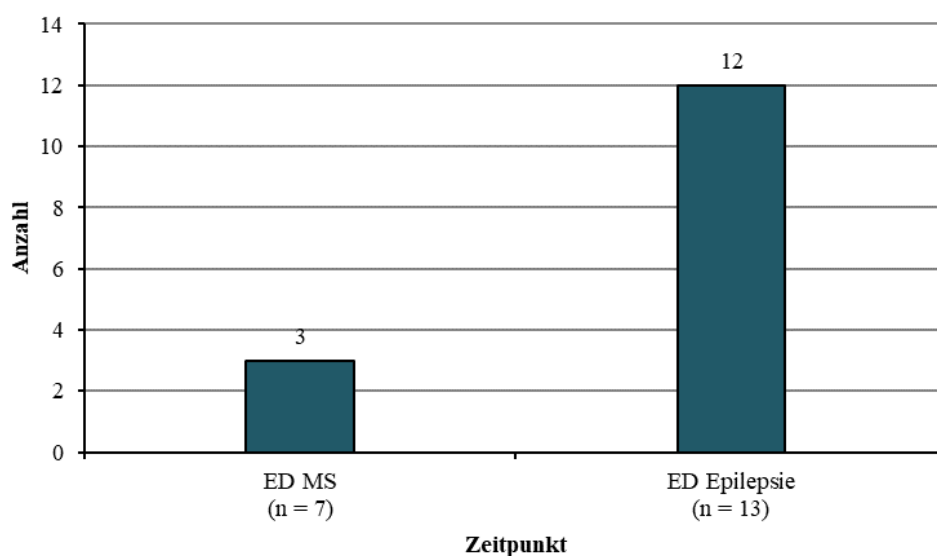


Abb. 31: Darstellung der Häufigkeit eines auffälligen EEG Befundes bei Erstdiagnose der MS (n = 7) und Erstdiagnose der Epilepsie (n = 13).

Zum einen lässt sich erkennen, dass aus den Akten fast doppelt so viele Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt der erstmaligen Diagnosestellung der Epilepsie als bei Erstdiagnose der MS ersichtlich waren. Zum anderen zeigt sich gleichzeitig eine viermal so hohe Anzahl an epilepsietypischen Befunden bei erstmaliger Diagnose der Epilepsie als bei der ersten Diagnose der MS.

Bezüglich durchgeführter MR-tomografischer Untersuchungen lagen die Informationen von acht Probanden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS und von zwölf Personen zum Zeitpunkt der erstmaligen Diagnosestellung der Epilepsie vor. Diese werden mit Hilfe der angefügten Grafik aufgezeigt, wobei sich erkennen lässt, dass alle Patienten, die zu den genannten Zeiten eine MR-tomografische Untersuchung erhielten, MS-typische Befunde zeigten.

Abbildung 32:

cMRT bei Erstdiagnose der MS und der Epilepsie im Vergleich

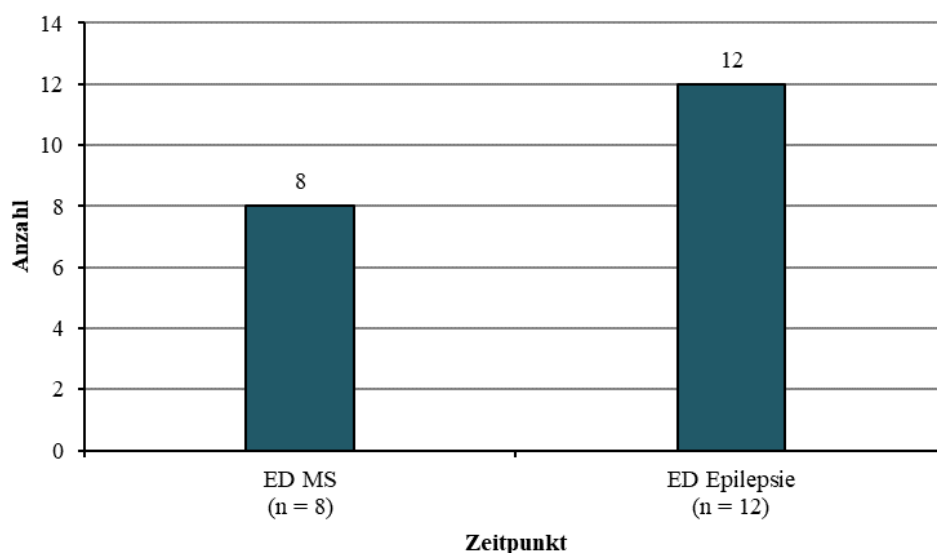


Abb. 32: Darstellung der Häufigkeit eines auffälligen MR-tomografischen Befundes bei Erstdiagnose der MS (n = 8) und Erstdiagnose der Epilepsie (n = 12).

5 Diskussion

5.1 Hauptergebnisse der Arbeit

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte die Häufigkeit der sowohl an MS und Epilepsie erkrankten Personen an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum, welche sich im Zeitraum zwischen 2003 und 2015 vorstellten, ermittelt werden. So zeigten 23 der insgesamt 1267 MS-Patienten der Klinik epileptische Anfälle, woraus sich eine Häufigkeit von 1,82 Prozent bzw. von 1,74 Prozent, bei Ausschluss der bereits erwähnten Person, für das gleichzeitige Auftreten beider Erkrankungen innerhalb der Klinik berechnen ließ. Dieses Kollektiv war mit 78,3 Prozent überwiegend weiblich und stellte sich zu Beginn der Erkrankung an MS mit durchschnittlich 24,9 Jahren relativ jung dar. Hierbei zeigten die Betroffenen als Erstsymptomatik am häufigsten Sensibilitätsstörungen, gefolgt von Veränderungen der Sehfunktion. Elf der 23 Probanden wurden im Verlauf ihrer Erkrankung an MS mit Interferon-beta therapiert. In der Mehrheit der Fälle kam es während des Krankheitsverlaufs an MS erstmalig zu epileptischen Anfällen, im Mittel 16,27 Jahre nach Erstmanifestation derselben. Die vorherrschenden Verlaufsformen der Erkrankung waren mit 43,5 Prozent die RRMS und mit 47,8 Prozent die SPMS. Keine der 23 Personen war im Rahmen der vorliegenden Arbeit an einer PPMS erkrankt. Die Mehrheit der Patienten litt unter Anfällen mit fokalem Beginn, welche wiederum mehrheitlich in bilateral tonisch-klonische Anfälle übergingen. Anfälle mit ungekanntem Beginn traten lediglich bei einigen wenigen Probanden in Erscheinung. Die Frequenz der epileptischen Anfälle variierte von Person zu Person, ebenso wie deren Schweregrad. Außerdem fiel auf, dass die Epilepsie bei einem Teil der Betroffenen unter Einsatz einer antikonvulsiven Therapie sistierte, während sie bei dem anderen Teil trotz medikamentöser Therapie schwer zu kontrollieren war. Vier von acht Probanden litten bereits vor Eintreten der SPMS an einer Epilepsie. Die anderen vier Patienten entwickelten die epileptischen Anfälle erst nach Übergang der MS in die sekundär chronisch progrediente Phase. Zudem generierten insgesamt drei der 23 Personen sicher, eine weitere Person nur fraglich, mindestens einen Status epilepticus.

5.2 Stärken und Schwächen der Arbeit

Bei der kritischen Betrachtung der vorliegenden Arbeit fallen ein paar Limitationen auf, welche an dieser Stelle beleuchtet werden sollen.

Hierzu zählt zum einen das retrospektive Studiendesign. Die Daten wurden aus den bereits zu Beginn der Arbeit vorliegenden Patientenakten gesammelt und rückblickend ausgewertet und beurteilt. Dementsprechend ist zu berücksichtigen, dass anhand dieser Arbeit lediglich Hypothesen, jedoch keine Kausalzusammenhänge, überprüft werden konnten. Außerdem war die Bearbeitung aufgrund des Studiendesigns stark davon abhängig, ob und wie viele Informationen in den Akten der einzelnen Patienten vermerkt wurden. Bei der Durchsicht und Analyse dieser stellte sich allerdings bei einigen Personen eine lückenhafte Dokumentation der Daten dar, sodass lediglich anhand der vorhandenen Informationen gearbeitet werden konnte. Folglich war es teilweise nicht möglich, Ergebnisse bezogen auf alle 23 Personen darzustellen, wodurch letztendlich nur jene aufgezeigt werden konnte, die sich aus den verfügbaren Unterlagen erkennen ließen.

Eine weitere Schwachstelle der Arbeit bildet das kleine Patientenkollektiv. Hierdurch und durch die eben genannte stellenweise unzureichende Datenlage, konnten lediglich die Ergebnisse weniger Personen aufgezeigt werden, welche deshalb wenig repräsentativ zu sein scheinen. Die kleine Größe des Kollektivs könnte allerdings durch die Seltenheit des Auftretens epileptischer Anfälle bei an MS erkrankten Personen erklärt werden.

Demgegenüber hat die vorliegende Arbeit aber auch einige nennenswerte Stärken vorzuweisen.

Obwohl die Manifestation epileptischer Anfälle bei MS-Patienten verglichen mit der Normalbevölkerung zwar höher, bezogen auf alle an MS erkrankten Menschen jedoch eher selten, ist, ist es gelungen, ein Kollektiv von 23 MS-Patienten mit gleichzeitig bestehender Epilepsie der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum zu identifizieren und im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu beschreiben. Hierbei wurde durch eine gründliche tabellarische Aufarbeitung der Daten anhand des Microsoft Office Programmes Excel und unter Zuhilfenahme des Statistikprogrammes SPSS eine Datenbank erstellt, welche die vorhandenen Informationen der einzelnen Patienten, die aus den verfügbaren Akten ersichtlich waren, enthält und in dieser Form zuvor nicht existierte. Somit konnten ein umfangreicher Überblick und eine ausführliche

Charakterisierung der am Bezirksklinikum behandelten Personen, die sowohl an einer MS als auch an einer Epilepsie erkrankt sind, geschaffen werden. Aufgrund ihres Umfangs und der zahlreichen erfassten Daten könnte diese Datenbank durchaus im Rahmen weiterer Studien Anwendung finden und hierzu als Grundlage fungieren.

Darüber hinaus leistet die Arbeit ihren Beitrag zur epidemiologischen Forschung, indem sie ein im Südosten Deutschlands befindliches Kollektiv von MS-Patienten mit gleichzeitig bestehender Epilepsie genauer betrachtet und beschreibt.

Zuletzt sollte noch betont werden, dass die Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum sowohl über eine spezielle Ambulanz für MS als auch für Epilepsie verfügt, die verwendeten Daten dementsprechend von einer gut definierten Kohorte von MS-Patienten stammen und darüber hinaus auf gut definierten Diagnosekriterien beider Erkrankungen beruhen.

5.3 Vergleich mit der Forschungsliteratur

Das Auftreten epileptischer Anfälle wird bereits seit Längerem als Teil des Krankheitsspektrums der MS betrachtet. Auch wenn diese nur eine Minderheit der an MS erkrankten Personen betreffen, stellen sie doch ein ernst zu nehmendes Problem dar (Koch et al., 2008), wobei sich nur schwer sagen lässt, ob die Anfälle als eine Art Risikofaktor für eine schneller voranschreitende körperliche Behinderung oder für einen rapideren Übergang in die sekundär chronisch progrediente Phase der Erkrankung gewertet werden können (Koch et al., 2008; Vincent and Crino, 2011).

In vielen Studien konnte bisher gezeigt werden, dass sich das Risiko, als MS-Patient zusätzlich an einer Epilepsie zu erkranken, etwa drei- bis sechsmal höher darstellt, verglichen mit Menschen, welche nicht an der genannten Erkrankung leiden (Engelsen and Grønning, 1997; Moreau et al., 1998; Olafsson et al., 1999; Nicoletti et al., 2003). Die Ursache dieses vermehrten Auftretens epileptischer Anfälle konnte bisher jedoch noch nicht ausreichend geklärt werden (Poser and Brinar, 2003). Es ist allerdings wohl bekannt, dass die MS nicht nur die weiße, sondern auch die graue Substanz des cerebralen Kortex betrifft (Geurts et al., 2005; Compston and Coles, 2008) und dass Atrophien und Läsionen in diesem Bereich des Gehirns – nachgewiesen unter Verwendung neuer MRT-Techniken mit verbesserter Sensitivität für die graue Substanz - weit häufiger vorkommen als zunächst angenommen

(Horakova et al., 2012). Dabei ergibt sich die Vermutung, dass die im Rahmen der Erkrankung an MS auftretenden kortikalen und subkortikalen Läsionen, ebenso wie die sich in deren Umfeld bildenden Ödeme, eine epileptogene Rolle spielen (Calabrese et al., 2008; Koch et al., 2008; Gasparini et al., 2017). So zeigen MS-Patienten mit gleichzeitig bestehender Epilepsie eine größere Anzahl solcher kortikalen und subkortikalen Läsionen, verglichen mit denjenigen Personen, welche zwar an der MS, aber nicht an der Epilepsie, erkrankt sind, während zwischen den Läsionen tiefer Strukturen der weißen Substanz innerhalb beider Gruppen keine Unterschiede verzeichnet werden können (Truyen et al., 1996; Calabrese et al., 2008; Martínez-Lapiscina et al., 2013). Folglich ergibt sich die Annahme, das Risiko zur Entwicklung epileptischer Anfälle könne in Abhängigkeit des Ausmaßes kortikaler sowie subkortikaler Läsionen steigen und dementsprechend die Auswirkung der entzündlichen oder glialen Reaktionen in der Umgebung demyelinisierender Läsionen beziehungsweise die direkte Folge solcher Demyelinisierungen sein (Ghezzi et al., 1990; Sokic et al., 2001; Marrie et al., 2015). Einige MR-tomografische Studien konnten anhand ihrer Ergebnisse eine Verbindung zwischen dem Auftreten epileptischer Anfälle und den genannten Läsionen im Rahmen der MS herstellen (Thompson et al., 1993; Moreau et al., 1998; Sokic et al., 2001; Martínez-Lapiscina et al., 2013). Hierbei scheint es, als würde mit zunehmender Läsionslast die Wahrscheinlichkeit eines demyelinisierten Gebietes, epileptogen zu wirken, steigen (Gasparini et al., 2017).

Darüber hinaus kommt es aufgrund der Demyelinisierungen oder anderer kortikaler Schädigungen zu einer Veränderung von Na⁺-Kanälen, welche ebenfalls als ursächlicher Faktor berücksichtigt werden sollten (Poser and Brinar, 2003; Striano et al., 2003).

Nicht zu vergessen ist zudem, dass einzelne zur Behandlung der MS eingesetzte Medikamente, wie beispielsweise Baclofen oder Interferon-beta, das Risiko zur Generierung epileptischer Anfälle erhöhen. Dabei scheint die prokonvulsive Fähigkeit von Interferon-beta entweder aufgrund metabolischer Interaktionen mit Antiepileptika oder direkter neurotoxischer Effekte zu Stande zu kommen (Nicholas et al., 2016; Benjaminsen et al., 2017a). Bei genauerer Betrachtung der medikamentösen Therapie, welche die einzelnen im Rahmen der vorliegenden Arbeit studierten Personen zur Behandlung ihrer MS erhielten, fiel auf, dass elf der insgesamt 23 Probanden zu mindestens einem Zeitpunkt im Verlauf ihrer Erkrankung mit Interferon-beta behandelt worden waren, sechs Personen davon mit Interferon-beta-1b, vier mit Interferon-beta-1a. Bei einer Probandin konnte nicht nachvollzogen werden, um welche Form von Interferon-beta es sich handelte. Somit wurde etwas weniger als die Hälfte der Studienpatienten zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf ihrer

Erkrankung an MS mit Interferon-beta therapiert, was wiederum die Vermutung, Interferon-beta könne über prokonvulsive Fähigkeiten verfügen, verstärkt.

Während die Prävalenz epileptischer Anfälle in der Normalbevölkerung 0,27 - 1,7 Prozent beträgt (Uribe-San-Martin et al., 2014), beläuft sie sich unter MS Patienten auf ungefähr 2 - 3 Prozent und verdeutlicht somit das in der zuletzt genannten Patientengruppe häufigere Vorkommen epileptischer Anfälle. Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit war die Prävalenz epileptischer Anfälle unter den an MS erkrankten Personen der Klinik von Interesse, wobei sie sich mit 1,82 Prozent bzw. 1,74 Prozent niedriger als jene, vieler anderer Autoren, darstellte (Nicoletti et al., 2003; Koch et al., 2008). Die Häufigkeit einer gleichzeitig diagnostizierten Epilepsie lag bei 1,42 Prozent, da nur 18 von 22 Probanden die Diagnosekriterien einer Epilepsie erfüllten. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von MS und Epilepsie bzw. epileptischen Anfällen in einigen Studien anderer Autoren bezogen auf das, in der jeweiligen Arbeit betrachtete und an MS erkrankte Patientenkollektiv.

Tabelle 24:

Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von MS und Epilepsie in Studien anderer Autoren

Autoren	Anzahl MS	Anzahl MS + EP	Anzahl MS + EP (%)	Land	Diagnosekriterien der MS
Benjaminsen et al., 2017	431	19	4,40	Norwegen	Poser/McDonald
Burman et al., 2017	14545	502	3,5	Schweden	-
Catenoix et al., 2011	5041	67	1,3	Frankreich	Poser
Eriksson, 2002	255	20	7,84	Schweden	Poser
Etemadifar, 2013	3522	81	2,3	Iran	McDonald
Lund et al., 2014	364	27	7,4	Norwegen	Poser
Moreau et al., 1998	402	14	4,25	Frankreich	Poser
Olafsson, 1999	188	5	2,65	Island	Poser
Shaygannejad et al., 2013	920	29	3,15	Iran	McDonald
Sokic et al., 2001	268	20	7,5	Serbien	Poser
Striano et al., 2003	270	13	4,8	Italien	McDonald
Uribe-San-Martín et al., 2014	310	10	3,2	Chile	McDonald
Viveiros et al., 2010	160	5	2,5	Brasilien	McDonald
Zare et al., 2013	920	29	3,15	Iran	McDonald

Tab. 24: Übersicht über die, im Rahmen anderer Studien betrachteten, an MS erkrankten Patientenkollektive und die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens epileptischer Anfälle innerhalb dieser.

Anhand der Zusammenfassung mehrerer Studien durch verschiedene Autoren konnten sogar Prävalenzen von 0,5 - 8,3 Prozent ermittelt werden, wobei die Niedrigste im Rahmen einer Studie in Deutschland identifiziert wurde (Poser and Brinar, 2003; Koch et al., 2008). Allerdings sollte bei solch unterschiedlichen Ergebnissen bedacht werden, dass als Ursache möglicherweise unter anderem Selektionsfehler und Unterschiede in Bezug auf Methoden sowie Definitionen und Diagnostik in Frage kommen können (Viveiros and Alvarenga, 2010; Etemadifar et al., 2013). So spielen beispielsweise die Genauigkeit der MS-Diagnose, ebenso wie die Definition der Epilepsie und ihre Abgrenzung gegenüber nicht-epileptogenen, paroxysmalen Erscheinungsformen der MS, wie beispielsweise einem tonischen Spasmus der Extremitäten, eine entscheidende Rolle (Ostermann and Westerberg, 1975). Des Weiteren scheint die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulationen eine weitere mögliche Ursache solch variabler Ergebnisse zu sein. So dürften einige der aufgeführten Studien alle MS Patienten mit epileptischen Anfällen in ihre Ergebnisse mit einbezogen haben, unabhängig davon, ob diese neben der MS noch andere Ursachen für das Auftreten epileptischer Anfälle zeigten. Catenoix et al., 2011 gaben beispielsweise eine Prävalenz von 2,0 Prozent für das gleichzeitige Auftreten von MS und epileptischen Anfällen an, während diese nach Ausschluss all jener Patienten, bei denen möglicherweise andere Ursachen der Anfälle vorlagen, geringer war (1,3 Prozent) (Catenoix et al., 2011). Es ist zudem zu betonen, dass vor 1983 noch keine Diagnosekriterien für die MS existierten und die MR-tomografische Untersuchung erst Mitte der 1980er Jahre in die Diagnostik dieser Erkrankung eingeführt wurde (Poser and Brinar, 2003).

Dementsprechend ist anzunehmen, dass sich die Patientenkollektive vieler bisher durchgeführter und bereits länger zurückliegender Studien anders zusammensetzten als zum heutigen Zeitpunkt, wodurch wiederum die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Häufigkeit epileptischer Anfälle bei an MS erkrankten Menschen zu erklären sind. Das Krankheitsspektrum, welches hierbei gegenüber der MS abzugrenzen ist, umfasst unter anderem demyelinisierende Erkrankungen (z. B. ADEM, NMO, transverse Myelitis), Infektionen (z. B. Borreliose, HIV, Syphilis), vaskuläre Krankheiten (z. B. Schlaganfall, Vaskulitis), ernährungsbedingte Mangelzustände (z. B. Vitamin B12 Mangel), erblich bedingte Erkrankungen (z. B. Morbus Fabry, Morbus Wilson), systemische Autoimmunkrankheiten (z. B. systemischer Lupus Erythematodes) ebenso wie neoplastische Erkrankungen (z. B. primäre ZNS Lymphome, paraneoplastische Syndrome). Als Differentialdiagnosen einer Epilepsie sind unter anderem konvulsive Synkopen und Scheinanfälle abzugrenzen. (Miller et al., 2008; Sponsler and Kendrick-Adey, 2011; Fragoso

et al., 2017). Darüber hinaus gilt es zu bedenken, dass die verschiedenen Prävalenzen auch aufgrund unterschiedlicher Klassifikationen der MS, je nach Kollektiv, entstehen können. Beispielsweise umfasst die japanische Klassifikation der MS auch die Neuromyelitis Optica, das sogenannte Devic-Syndrom, welches oft auch als die orientalische Form der MS beschrieben wird und im Wesentlichen eigentlich eine eigene Erscheinungsform der Enzephalomyelitiden darstellt. Des Weiteren sind wiederkehrende Formen der disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), etwa die multiphasische disseminierte Enzephalomyelitis (NDEM), extrem schwer, wenn nicht sogar unmöglich, eindeutig von der MS zu unterscheiden und dürften sich womöglich innerhalb einiger Studienpopulationen wiederfinden (Poser and Brinar, 2003; Venkateswaran, 2017). Auch die in der heutigen Zeit zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten, allen voran die Immuntherapie, ebenso wie das Verständnis der Patienten für ihre Krankheit und eine damit einhergehende vorsichtiger Lebensführung, tragen möglicherweise dazu bei, dass epileptische Anfälle im Rahmen einer Erkrankung an MS weniger häufig entstehen.

Mit einem Anteil von 78,3 Prozent stellten die Frauen im Zuge der durchgeführten Arbeit die Mehrheit der Studienpatienten dar. Ähnliches zeigte sich auch in anderen Publikationen verschiedener Autoren (Cendrowski and Majkowski, 1972; Engelsen and Grønning, 1997; Moreau et al., 1998; Shaygannejad et al., 2013; Zare et al., 2013), was an ein vermehrtes Auftreten der Epilepsie vor allem bei Frauen mit MS denken lässt. Zudem präsentierten sich die Probanden bei Beginn ihrer Erkrankung, ebenso im Rahmen der vorliegenden Arbeit, mit durchschnittlich 24,9 Jahren relativ jung, was wiederum die Vermutung aufwirft, das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie nach bereits manifestierter MS könne unter den jüngeren Patienten am größten sein (Allen et al., 2013; Uribe-San-Martin et al., 2014). Da die MS allerdings grundsätzlich eher jüngere Personen und unter diesen wiederum oft Frauen betrifft, spiegeln diese Zahlen wahrscheinlich einfach nur die allgemeine MS-Population wider (Engelsen and Grønning, 1997; Vincent and Crino, 2011; Zare et al., 2013).

Die bei Erstmanifestation der MS am häufigsten von den Betroffenen präsentierte Symptomatik waren Sensibilitätsstörungen, gefolgt von Pathologien der Sehfunktion. Auffällige Veränderungen in diesen beiden Bereichen gehören neben anderen Symptomen zu den am häufigsten auftretenden Krankheitszeichen unter MS-Patienten (Calabresi, 2004).

Betrachtet man den Zeitpunkt der erstmaligen Manifestation epileptischer Anfälle bei an MS erkrankten Menschen, so lässt sich feststellen, dass diese durchaus bei jedem Subtyp und zu jedem beliebigen Zeitpunkt der Erkrankung auftreten können. Außerdem ist ein Bestehen bereits vor der MS-Diagnose möglich, allerdings ist hierbei zu beachten, dass die MS an sich

schon lange existieren kann, bevor sie zum ersten Mal klinisch in Erscheinung tritt (Poser and Brinar, 2003; Koch et al., 2008; Kelley and Rodriguez, 2009).

Als vorherrschende Subtypen der MS zeigten sich, ebenso auch in anderen Arbeiten, die RRMS und in weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien die SPMS (Etemadifar et al., 2013; Shaygannejad et al., 2013). Primär chronisch progrediente Verlaufsformen der Erkrankung kamen im Rahmen der vorliegenden Dissertation nicht vor, konnten allerdings, wenn auch weniger häufig, in der Forschungsliteratur nachgewiesen werden (Engelsen and Grønning, 1997; Sokic et al., 2001; Catenox et al., 2011; Uribe-San-Martin et al., 2014; Benjaminsen et al., 2017).

Wie bereits zuvor erwähnt, werden als mögliche Ursache der epileptischen Anfälle, die bei an MS erkrankten Personen auftretenden fokalen Hirnpathologien angenommen, welche vermutlich zu einer Reizung des Kortex und infolge dessen zu der Ausbildung einer Epilepsie führen (Moreau et al., 1998; Sokic et al., 2001; Benjaminsen et al., 2017). So konnte bereits mittels MRT-Studien aufgezeigt werden, dass MS-Patienten mit gleichzeitig bestehender Epilepsie eine größere Anzahl kortikaler Läsionen und ein stärkeres Ausmaß der kortikalen Atrophie zeigen, verglichen mit jenen, welche keine epilepsietypische Aktivität aufweisen. Zudem findet sich bei Patienten mit einer RRMS eine stärkere und schnellere Ausbreitung der kortikalen Pathologien, wenn sie zusätzlich an einer Epilepsie erkrankt sind (Calabrese et al., 2012). Das seltenere Auftreten epileptischer Anfälle im Zusammenhang mit der PPMS könnte eventuell darin begründet liegen, dass bei diesen Patienten, verglichen mit jenen, welche an einer RRMS oder SPMS leiden, eine geringere cerebrale Läsionslast in MR-tomografischen Untersuchungen, vorwiegend in Form einer nicht periventrikulären Verteilung, nachgewiesen werden kann (Thompson et al., 1990).

Entsprechend der Ergebnisse verschiedener Studien zeigte sich ein Auftreten der Epilepsie meist innerhalb der ersten fünf Jahre nach Beginn der MS und somit vorwiegend in frühen Stadien der Erkrankung (Kelley and Rodriguez, 2009). Darüber hinaus sollte allerdings auch bedacht werden, dass, obwohl sich die Epilepsie bei der Mehrheit der Patienten erst im Verlauf der Erkrankung und somit nach der Diagnose der MS entwickelt, diese dennoch auch als Erstsymptomatik der Erkrankung imponieren kann (Sokic et al., 2001). Obwohl, wie bereits erwähnt, der wahre Mechanismus, durch welchen die epileptischen Anfälle mit der MS in Verbindung stehen, bisher noch ungeklärt ist (Nicholas et al., 2016), wird teilweise angenommen, dass ein Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten umso unwahrscheinlicher ist, je länger sich das Intervall zwischen dem klinischen Beginn der MS und dem ersten epileptischen Anfall darstellt (Cendrowski and Majkowski, 1972).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit bestand die Epilepsie lediglich bei drei von 19 Personen zuerst, sodass auch hier die Mehrheit der epileptischen Anfälle erst während der MS auftrat, im Durchschnitt etwa 16,27 Jahre (Spannweite ein Jahr bis 30 Jahre) nach Erstmanifestation der Erkrankung. Diese Zeitspanne stellt sich, verglichen mit der aktuellen Forschungsliteratur, allerdings deutlich länger dar. So belief sich die mittlere Dauer bis zum Auftreten der ersten epileptischen Anfälle nach bereits manifestierter MS, entsprechend der Daten mehrerer Autoren, auf etwa drei bis fünf Jahre mit einer Spannweite von null bis 15 Jahren (Cendrowski and Majkowski, 1972; Moreau et al., 1998; Sokic et al., 2001; Shaygannejad et al., 2013; Zare et al., 2013). Betrachtet man die im Rahmen dieser Dissertation errechnete durchschnittliche Anzahl an Jahren, welche zwischen den Erstdiagnosen beider Erkrankungen verstrichen war, so war diese mit 11,20 Jahren und einer Spannweite von null bis 28 Jahren zwar kürzer als jene zwischen beiden Erstmanifestationen, verglichen mit den eben genannten Daten anderer Studien aber trotzdem noch länger. Dieser enorme Unterschied liegt eventuell darin begründet, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit lediglich die Daten von elf Patienten zur Berechnung der durchschnittlichen Zeitspanne zwischen dem erstmaligen Auftreten der beiden Krankheiten zur Verfügung standen und das Ergebnis somit aufgrund der geringen Anzahl an Personen als wenig repräsentativ zu werten scheint. Zudem muss beachtet werden, dass fünf der elf Probanden und damit fast die Hälfte dieser schon lange an der MS erkrankt waren, bevor sich die Epilepsie nach mehr als 15 Jahre erstmalig klinisch präsentierte. Würden eben diese fünf Personen von der genannten Berechnung ausgenommen werden, ergäbe die mittlere Dauer zwischen der MS und der Epilepsie 9,83 Jahre und läge somit näher an der in der Literatur beschriebenen Zeitspanne, wäre allerdings weiterhin aufgrund der geringen Anzahl an zur Berechnung verfügbaren Patienten wenig aussagekräftig. Demgegenüber konnten anhand anderer Studien jedoch auch größere Spannweiten zwischen beiden Erkrankungen aufgezeigt werden, welche sich mit null bis 23 und null bis 30 Jahren ähnlich der im Rahmen der vorliegenden Dissertation errechneten Zeitspanne präsentieren (Striano et al., 2003; Benjaminsen et al., 2017). Diese Unterschiede lassen sich zum einen möglicherweise durch das Alter einiger Studien und das damalige, noch fehlende Wissen über die MS erklären. So existierten für die Erkrankung vor 1983, wie bereits genannt, noch keine Diagnosekriterien und auch die MR-tomografische Untersuchung zur Diagnostik der MS wurde erst Mitte der 1980er Jahre eingeführt. Demnach dürfte sich die Diagnosestellung früher, aufgrund fehlender diagnostischer Möglichkeiten, als schwieriger erwiesen haben, was wiederum eine spätere Erstdiagnose der Erkrankung und einen geringeren Zeitraum bis zum Auftreten der Epilepsie mit sich gebracht haben dürfte. Durch

die in der heutigen Zeit zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel, unter anderem die verbesserten MR-tomografischen Untersuchungen, und die derzeitigen Kenntnisse über die MS, ist es möglich, deren Diagnose frühzeitig zu stellen, wodurch sich der Abstand bis zum Auftreten erster epileptischer Anfälle vergrößert. Zum anderen ist es denkbar, dass das bessere Verständnis der Patienten für ihre eigene Erkrankung, deren Aufklärung, die Inanspruchnahme von Selbsthilfegruppen und eine daraus resultierende gewissenhaftere und vorsichtiger Lebensführung, ebenso wie die Fortschritte in der Therapie, insbesondere der Immuntherapie, dazu führen, dass epileptische Anfälle bei MS-Patienten lange Zeit nicht in Erscheinung treten. Demgegenüber muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass die Patienten durch die über die Jahre verbesserten Therapiemöglichkeiten eine längere Lebensdauer zu verzeichnen haben, welche wiederum das Risiko für das Auftreten von Komplikationen, beispielsweise der Entwicklung epileptischer Anfälle, erhöhen könnte (Lund et al., 2014). Dadurch, dass sich bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit keine Person fand, bei welcher die Epilepsie als Erstsymptomatik der MS gewertet werden konnte, wird die Vermutung verstärkt, die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung epileptischer Anfälle könne mit der Dauer der Erkrankung an MS und der Anzahl an Läsionen zunehmen (Martínez-Lapiscina et al., 2013). In Zusammenschau der unterschiedlichen Ergebnisse, die von verschiedenen Autoren im Rahmen ihrer Studien zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden und derer, welche im Rahmen dieser Dissertation erzielt werden konnten, lässt sich allerdings annehmen, dass die Epilepsie - unabhängig von der Erkrankungsdauer und dem Schweregrad der MS - zu jedem Zeitpunkt der Krankheit auftreten kann. Hierbei scheint es möglich zu sein, dass das Auftreten epileptischer Anfälle in frühen Stadien der MS vorwiegend durch entzündliche Läsionen und in späten Stadien eher durch neurodegenerative Veränderungen verursacht wird (Benjaminsen et al., 2017).

Viele Autoren sind der Meinung, dass, obwohl alle Arten eines epileptischen Anfalls zeitgleich mit der Erkrankung an MS auftreten können, fokale Anfälle weitaus häufiger sind als generalisierte. Hierbei muss allerdings auch auf einen hohen Anteil an fokalen zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen hingewiesen werden (Moreau et al., 1998; Nicoletti et al., 2003; Poser and Brinar, 2003; Viveiros and Alvarenga, 2010). Ähnliche Ergebnisse konnten auch während der Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation erzielt werden. So zeigten insgesamt 17 (74 %) der 23 Probanden fokale Anfälle, von denen wiederum 14 bilateral tonisch-klonische Anfälle entwickelten. Tonisch-klonische Anfälle mit unbekanntem Beginn fanden sich lediglich bei fünf (21,7 %) der 23 Personen. Bei keinem Patienten konnten epileptische Anfälle mit nachgewiesenem generalisiertem Ursprung aufgezeigt werden. Wird dieses

Ergebnis mit der Häufigkeit fokaler Anfälle unter Patienten mit Epilepsie, jedoch ohne gleichzeitig bestehende MS (fast über 30 %), verglichen, stellt es sich mit über 50 Prozent deutlich höher dar (Moreau et al., 1998) und stützt somit wiederum die Vermutung, die MS selbst spiele im Rahmen der Ausbildung einer symptomatischen Epilepsie einen entscheidenden ätiologischen Faktor (Engelsen and Grønning, 1997). Somit wird erneut die Idee gestützt, die bei MS-Patienten nachweisbaren lokalen Entzündungen des Gehirns könnten ursächlich für das Auftreten der Epilepsie sein, kortikale Läsionen und eine zunehmende kortikale Atrophie dementsprechend den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus zwischen beiden Krankheitsbildern darstellen (Uribe-San-Martin et al., 2014; Benjaminsen et al., 2017). Die hohe Prävalenz fokaler Anfälle sowohl mit als auch ohne Entwicklung bilateral tonisch-klonischer Anfälle konnte auch anhand der Forschungsliteratur bestätigt werden (Spatt et al., 2001; Striano et al., 2003), während generalisierte Anfälle eher selten auftraten (Thompson et al., 1993).

Ob und in wie weit die Manifestation einer Epilepsie bei MS-Patienten den klinischen Verlauf und die Langzeitprognose der Erkrankung beeinflusst, ist allerdings noch nicht ausreichend geklärt (Moreau et al., 1998; Olafsson et al., 1999; Kelley and Rodriguez, 2009). Es lässt sich jedoch grundsätzlich behaupten, dass Comorbiditäten, sowohl physischer als auch psychischer Natur, als zunehmend relevant für das klinische Outcome gesehen (Warren et al., 2009; Finlayson et al., 2013) und mit einem ungünstigen Gesundheitszustand und einer reduzierten Lebensqualität vergesellschaftet werden (Kang et al., 2010). So zeigen an MS erkrankte Personen mit einer zur gleichen Zeit bestehenden Epilepsie einen höheren EDSS Wert verglichen mit denjenigen, welche keine epilepsietypischen Aktivitäten zeigen (Bronisch and Rauch, 1947; Catenoix et al., 2011; Calabrese et al., 2012; Gasparini et al., 2017). Zusätzlich sind die epileptischen Anfälle mit dem früheren Verlust der Gehfähigkeit und folglich dem früheren Gebrauch eines Rollstuhls, ebenso wie mit einem früheren Todeseintritt der Betroffenen, assoziiert (Nicholas et al., 2016).

Der EDSS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS konnte nur von einer Person nachvollzogen werden und betrug fünf. Verglichen mit dem mittleren EDSS von 5,08 bei erstmaliger Diagnose der Epilepsie, welcher sich aus den einzelnen Werten von fünf Personen errechnen ließ, zeigte sich kein relevanter Unterschied. Allerdings erscheint ein Vergleich beider aufgrund diesbezüglich mangelnder Datenlage nicht sinnvoll und ist dementsprechend wenig repräsentativ. Bei Betrachtung der Entwicklung des EDSS im Verlauf der Erkrankung an MS zeigte sich, wie bereits zuvor erwähnt, ein Anstieg desselben von anfänglich 2,4 auf 9,0 innerhalb einer Zeitspanne von 35 Jahren nach Erstdiagnose der MS. Hierbei muss jedoch

berücksichtigt werden, dass ebenfalls aufgrund unzureichender Informationen hierzu der EDSS nicht von jedem einzelnen Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt zur Verfügung stand und deshalb der mittlere EDSS jeweils nur aus einer begrenzten Anzahl von Studienpatienten berechnet werden konnte. Dennoch ließ sich ein Anstieg des EDSS im Verlauf der Erkrankung an MS und Epilepsie erkennen, wobei nicht beurteilt werden kann, ob die epileptischen Anfälle hierfür ursächlich waren oder eine ähnliche Entwicklung auch ohne diese stattgefunden hätte. Gleichzeitig war, im Hinblick auf die klinisch-neurologischen Auffälligkeiten im Krankheitsverlauf, ein mehr oder weniger großer Anstieg der prozentualen Häufigkeit an hiervon betroffenen Personen in jedem der sieben betrachteten Funktionssysteme zu verzeichnen. Hierdurch zeigt sich, dass mit zunehmender Krankheitsdauer der MS der prozentuale Anteil an Patienten, welche Defizite in einem bestimmten funktionellen System zeigen, steigt und es dementsprechend zu einer stärkeren Einschränkung des Gesundheitszustandes mit zunehmender Dauer der MS kommt. Bei genauerer Betrachtung der Entwicklung der Sehfunktion zeigte sich allerdings ein kurzzeitiger Abfall der dahingehend auffälligen Patienten im Zeitraum zwischen 16 und 25 Jahren nach Erstdiagnose der MS. Dies lässt sich wahrscheinlich durch fehlende Befunde zu den jeweiligen Zeitpunkten oder aber durch Patienten, welche zuvor Auffälligkeiten zeigten, zu diesem Zeitpunkt allerdings nicht berücksichtigt werden konnten, da sie noch nicht so lang an der MS erkrankt waren, erklärt werden. Störungen der Pyramidenbahnfunktion oder der Sensibilität präsentierten bereits bei Erstdiagnose der MS jeweils 83,33 Prozent der betrachteten zwölf Probanden. Da die hier verwendeten Daten allerdings aufgrund der geringen Anzahl nicht ausreichend repräsentativ scheinen, kann nur vermutet werden, dass sich Symptome in den beiden genannten Bereichen bei einem großen Anteil von an MS erkrankten Personen nachweisen lassen.

Bei der Beschreibung der Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten im Rahmen dieser Dissertation fiel auf, dass diese nur sehr schwer miteinander zu vergleichen waren, da jeder einzelne einen individuellen Verlauf seiner Erkrankung zeigte. Hierbei unterschieden sich beispielsweise die Schwere, ebenso wie die Frequenz der Anfälle von Person zu Person, sodass die Patienten zum Teil stärker, zum Teil schwächer von ihrer Erkrankung betroffen waren. Dementsprechend zeigten sich Probanden, welche häufig wiederkehrende epileptische Anfälle präsentierten, während andere bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich einige wenige Anfälle ausgebildet hatten. Außerdem war zu erkennen, dass die epileptischen Anfälle eines Teils der Patienten unter Einsatz einer antikonvulsiven Therapie sistierten, während die Epilepsie bei dem anderen Teil medikamentös nur schwer zu kontrollieren war und die

Betroffenen folglich wiederkehrende Anfälle präsentierten. Ähnliches konnte auch anhand einer Studie von Diagisi et al. gezeigt werden, in welcher die Anzahl an MS Patienten, welche einen anfallsfreien Krankheitsverlauf zeigten, eher niedrig war (Diagisi et al., 2018). Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass einige der Probanden nach Erstdiagnose der Epilepsie nicht mehr in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum vorstellig waren oder aber in den vorhandenen Akten im weiteren Krankheitsverlauf nicht mehr über die epileptischen Ereignisse berichtet wurde, weshalb es teilweise schwer zu sagen war, ob bei den Betroffenen weiterhin epileptische Anfälle auftraten oder nicht.

In der Literatur werden diesbezüglich zwei verschiedene Anfallsmuster bei zeitgleich existierender MS unterschieden: die sogenannte „benigne“ und „progrediente“ Verlaufsform der Epilepsie. Unter der „benignen“ Form sind eine unveränderte oder sogar abnehmende Frequenz der Anfälle und ein regelmäßiges Erscheinungsmuster dieser zu verstehen. Der „progrediente“ Verlauf beschreibt hingegen ein häufiges Auftreten epileptischer Anfälle und eine ständige Entwicklung neuer Anfallsarten (Cendrowski and Majkowski, 1972).

Es bleibt allerdings schwer zu sagen, ob die Anfälle an sich als Risikofaktor für einen schnelleren Verlauf der MS gewertet werden müssen oder ob die durch die Erkrankung an MS eintretende zunehmende Behinderung für die Entwicklung einer Epilepsie prädisponiert (Gasparini et al., 2017). Wie bereits erwähnt, entwickelten elf der 21 Studienpatienten, deren Verlaufsform der MS aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen ersichtlich war, im Verlauf ihrer Krankheit eine SPMS. Dementsprechend erlitten 52,4 Prozent dieser 21 Personen und somit etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine kontinuierlich zunehmende Behinderung. Lediglich bei neun dieser elf Personen konnte das Auftreten der Epilepsie in Bezug auf den Übergang in die sekundär chronisch progrediente Phase der MS nachvollzogen werden. So entwickelten fünf der acht Patienten die epilepsietypischen Aktivitäten erst nach Ausbildung der SPMS, was wiederum die Vermutung stärkt, die im Rahmen der MS auftretenden entzündlichen cerebralen Läsionen würden einen Risikofaktor für die Entwicklung der Epilepsie darstellen. Die anderen vier Probanden hingegen erlitten die ersten epileptischen Anfälle noch vor der Ausbildung der SPMS, was andererseits eher dafürsprechen würde, dass die Epilepsie als Comorbidität den Krankheitsverlauf der MS-Patienten erschweren und eventuell zu einer zunehmenden Behinderung und einem schnelleren Übertritt in die sekundär chronisch progrediente Phase der Erkrankung führen könne.

Bei Vergleich der pathologischen Auffälligkeiten im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung sowohl bei Erstdiagnose der MS als auch der Epilepsie ließ sich erkennen, dass, mit Ausnahme des Sensoriums, jedes Funktionssystem eine Zunahme der Anzahl an Personen, welche Defizite im jeweiligen Bereich aufzuweisen hatten, verzeichnen konnte. Dementsprechend kann hierdurch die Annahme, das gleichzeitige Auftreten der Epilepsie würde den Krankheitsverlauf der von einer MS betroffenen Patienten verschlimmern, gestärkt werden.

Während einige Autoren der Meinung sind, die im Rahmen der MS eintretenden epileptischen Anfälle seien für gewöhnlich harmloser Natur und würden gut auf eine antiepileptische Therapie ansprechen (Kelley and Rodriguez, 2009), gehen Engelsen et al. hingegen von einer eher schlechten Prognose der Anfälle unter MS-Patienten aus. So erhöhen diese das Risiko zur Entwicklung eines Status epilepticus inklusive aller seiner ernst zu nehmenden Konsequenzen (Engelsen and Grønning, 1997). Innerhalb der zur Bearbeitung der vorliegenden Arbeit betrachteten 23 Probanden, fanden sich drei Personen die während ihrer Erkrankung an MS und Epilepsie mindestens einen Status epilepticus entwickelten und eine weitere Person, bei welcher dieser fraglich nachgewiesen werden konnte. Einige Autoren gehen davon aus, dass ein solcher unter an MS erkrankten Personen häufiger auftreten (Engelsen and Grønning, 1997; Sokic et al., 2001; Durmus et al., 2013), regelmäßig wiederkehren (Sokic et al., 2001) und nur schlecht auf die übliche antiepileptische Therapie ansprechen dürfte (Gasparini et al., 2017). Hierdurch und durch die Möglichkeit eines letalen Ausgangs stellt der Status epilepticus eine ernst zu nehmende und lebensbedrohliche Gefahr für diese Patienten dar (Catenox et al., 2011). Unter anderem deshalb ist die antiepileptische Behandlung weiterhin Thema einiger Diskussionen (Striano et al., 2003), wobei Engelsen et al. die Therapie bereits nach dem Auftreten des ersten Anfalls empfehlen (Engelsen and Grønning, 1997), während dennoch bedacht werden sollte, dass Antiepileptika durchaus über die Fähigkeit verfügen, die MS-Symptomatik zu verschlechtern (Koch et al., 2008).

Es scheint, als würden MS-Patienten mit gleichzeitig existierender Epilepsie einen schwerwiegenderen Verlauf ihrer Erkrankung durchleben, verglichen mit jenen, welche keine epilepsietypischen Aktivitäten aufweisen. Die Epilepsie könnte demnach als zusätzlicher Belastungsfaktor betrachtet werden, zum einen in Bezug auf die Behinderung an sich und zum anderen bezüglich der durch die MS verursachten neuronalen Schädigungen und folglich deren Regeneration behindern (Durmus et al., 2013).

Ob beide Erkrankungen nun eher zufällig gleichzeitig auftreten, die MS sozusagen als unspezifischer Trigger für die Entwicklung der Epilepsie fungiert oder aber sie tatsächlich die

direkte Ursache der epileptischen Anfälle darstellt, ist immer noch Gegenstand vieler Diskussionen (Poser and Brinar, 2003). Allerdings lässt das vermehrte Auftreten epilepsietypischer Aktivitäten bei MS-Patienten, verglichen mit der nicht an MS erkrankten Bevölkerung, die Annahme zu, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten existieren muss (Olafsson et al., 1999). Gleichzeitig tritt die Epilepsie in der Mehrheit der Fälle nach erstmaliger Manifestation der MS auf, sodass sie als Konsequenz der Erkrankung an MS betrachtet werden könnte (Benjaminsen et al., 2017). Dabei scheint es so, als würde die Schädigung der grauen Substanz eine ausschlaggebende Rolle spielen (Calabrese et al.; Nicholas et al., 2016). So konnte anhand der bereits erwähnten MRT-Studien eine erhöhte Anzahl kortikaler und subkortikaler Läsionen, ebenso wie ein stärkeres Ausmaß der kortikalen Atrophie, bei diesen Menschen nachgewiesen werden (Calabrese et al., 2012), wobei es sehr wahrscheinlich scheint, dass schon allein eine der vielen kortiko-subkortikalen Läsionen epileptogen wirken kann und die Gesamtzahl aller dementsprechend als Risikofaktor betrachtet werden muss. Allerdings lässt sich hierdurch die Frage, warum die epileptischen Anfälle bei manchen MS-Patienten auftreten und bei manchen nicht, nicht beantworten (Sokic et al., 2001). Betrachtet man sowohl die Häufigkeit des Auftretens einer Epilepsie unter MS-Patienten und die der Läsionen, so fällt auf, dass epileptische Anfälle bei an MS erkrankten Personen, verglichen mit der Normalbevölkerung, zwar häufiger vorkommen, insgesamt aber trotzdem eher selten entstehen. Die kortikalen und subkortikalen Läsionen hingegen zeigen sich häufig, was sie wiederum eigentlich eher unwahrscheinlich zu der direkten Ursache der Anfälle macht (Poser and Brinar, 2003). Dies zeigt erneut, dass der wahre Mechanismus, durch welchen beide Erkrankungen miteinander in Verbindung stehen, noch immer unzureichend geklärt ist, Ursprung, Umfang und Bedeutung der epileptischen Anfälle für die an MS erkrankten Patienten weiterhin unsicher bleiben (Nicholas et al., 2016).

6 Zusammenfassung

Das Auftreten einer Epilepsie bei an MS erkrankten Personen wird bereits seit längerer Zeit als Krankheitsspektrum der MS betrachtet. Obwohl sie eher eine Minderheit der MS-Patienten betrifft, ist das Risiko der Entwicklung epileptischer Anfälle unter diesen Personen etwa drei- bis sechsmal höher als in der Normalbevölkerung. Der pathophysiologische Mechanismus, durch welchen epileptische Anfälle bei diesen Patienten auftreten, konnte bisher noch nicht geklärt werden, ebenso wenig wurde der genaue ursächliche Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen entdeckt. Trotzdem lässt die vermehrte Manifestation einer Epilepsie unter an MS erkrankten Menschen die Annahme einer zugrundeliegenden kausalen Verbindung zu. Anhand MR-tomografischer Studien konnte nachgewiesen werden, dass MS-Patienten mit gleichzeitig bestehender Epilepsie eine erhöhte Anzahl sowohl kortikaler als auch subkortikaler Läsionen aufzeigen, was wiederum die Vermutung stärkt, das Auftreten epileptischer Anfälle könne in Assoziation zu diesen Läsionen stehen. Zudem verfügen bestimmte Medikamente, unter anderem beispielsweise Interferon-beta, über prokonvulsive Fähigkeiten, die bei der Frage nach der Ursache für das gleichzeitige Auftreten beider Erkrankungen ebenfalls berücksichtigt werden sollten.

Ob und inwieweit die Epilepsie als Comorbidität den klinischen Verlauf und die Langzeitprognose der MS beeinflusst, ist bisher allerdings noch unklar. Es scheint jedoch so, als würden epileptische Anfälle die Belastung der Betroffenen durch ihre Erkrankung - physisch wie psychisch - weiter erhöhen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die genauere Betrachtung eines solchen Patientenkollektivs. Hierzu wurden, unter Zuhilfenahme einer EDV-Suchanfrage und unter Durchsicht der Akten des Archivs der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum, ausgehend von 1267 MS-Patienten, 23 Personen identifiziert, die sowohl an einer MS als auch an einer Epilepsie bzw. an epileptischen Anfällen leiden und sich im Zeitraum zwischen 2003 und 2015 in der genannten Klinik vorstellten. Nachdem die Akten dieser Patienten gesammelt worden waren, erfolgte die Auswertung der Daten und die Beschreibung dieses Patientenkollektivs.

Hierbei zeigte sich unter den überwiegend weiblichen und zu Beginn ihrer Erkrankung an MS mit durchschnittlich 24,9 Jahren relativ jungen Patienten eine Häufigkeit von 1,82 Prozent bzw. 1,74 Prozent für das gleichzeitige Auftreten von MS und epileptischen Anfällen und

1,42 Prozent für das gleichzeitige Auftreten von MS und Epilepsie. Somit war die Häufigkeit des Auftretens epileptischer Anfälle bei den an MS erkrankten Menschen verglichen mit der gesunden Normalbevölkerung höher. Auch waren beide Erkrankungen überwiegend bei jungen Frauen vorzufinden. Mehrheitlich entwickelten sich die epileptischen Anfälle nach der Erstmanifestation der MS und demnach während des Krankheitsverlaufs, wobei als vorherrschende Verlaufsformen die RRMS und die SPMS imponierten. Dementsprechend darf vermutet werden, dass die MS als ein ursächlicher Faktor für die Ausbildung epileptischer Anfälle bei diesen Personen fungiert und die Epilepsie unabhängig vom Subtyp der MS, jedoch nicht bei der PPMS, auftreten kann.

Zumeist präsentierten die Probanden Anfälle fokalen Ursprungs, welche wiederum mehrheitlich in bilateral tonisch-klonische Anfälle übergingen, wohingegen Anfälle mit generalisiertem Beginn nicht nachgewiesen werden konnten. Insgesamt sechs Patienten erlitten Anfälle unbekannten Ursprungs, fünf davon tonisch-klonische Anfälle. Somit zeigt sich, dass im Rahmen der MS überwiegend fokale Anfälle auftreten, unabhängig davon ob diese im Verlauf bilateral tonisch-klonisch werden. Außerdem generierten insgesamt drei der 23 Personen mindestens einen Status epilepticus, bei einer weiteren Probandin war ein solcher fraglich aufgetreten.

Die Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten variierten stark, wodurch es sich als schwierig herausstellte, eine einheitliche Aussage über das Kollektiv zu treffen, zumal sowohl die Schwere als auch die Frequenz der Anfälle von Person zu Person unterschiedlich waren. Dementsprechend waren einige der Patienten stärker von der Epilepsie betroffen und präsentierten häufig wiederkehrende Anfälle, während andere wiederum eine nicht so starke Einschränkung aufgrund lediglich einiger weniger epileptischer Anfälle erfuhren. Es lässt sich jedoch durchaus sagen, dass die Entwicklung epileptischer Anfälle bei an MS erkrankten Menschen ernst genommen werden sollte, unter anderem aufgrund des damit einhergehenden Risikos der Ausbildung eines Status epilepticus. Gleichzeitig muss die mögliche epileptogene Wirkung der MS-Therapie und umgekehrt die Fähigkeit der antiepileptischen Therapie, die im Rahmen der MS auftretende Symptomatik zu verschlechtern, berücksichtigt werden.

Nicht zu vergessen ist außerdem, dass die epileptischen Anfälle und die jederzeit bestehende Möglichkeit weiterer zukünftiger Anfälle, oft psychische Konsequenzen sowohl für den Betroffenen als auch für dessen Familie mit sich führen. Es darf dementsprechend davon ausgegangen werden, dass das gleichzeitige Auftreten einer Epilepsie bei MS-Erkrankten die gesundheitliche Situation dieser Patienten in vielerlei Hinsicht verkompliziert und unter Umständen auch verschlechtert.

Zukünftige Beschäftigungen und Forschungen auf diesem Gebiet bleiben unerlässlich, um zum einen die Ursache des Auftretens epileptischer Anfälle bei an MS erkrankten Personen bzw. deren möglicherweise bestehenden kausalen Zusammenhang zu identifizieren und zum anderen die Lebensqualität der Patienten dauerhaft zu verbessern. Entdeckungen in diesem Bereich könnten dabei helfen zu entscheiden, ob einzelne MS-Erkrankte und deren Angehörige über das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie aufgeklärt werden sollten, nicht zuletzt um sie darüber zu informieren, wie sie im Falle eines Anfalls vorzugehen hätten, oder ob man sie vor jeglichen Bedenken diesbezüglich schonen sollte.

7 Anhang

7.1 Fallbeschreibungen

Die Fallbeschreibungen der einzelnen Patienten können aus Gründen des Datenschutzes an dieser Stelle nicht aufgeführt werden.

7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Verlaufsformen der MS
- Abb. 2: Geschlechterverhältnis innerhalb der einzelnen Altersbereiche
- Abb. 3: Klinische Verlaufsformen der MS innerhalb der Studienpopulation
- Abb. 4: Alter der Probanden bei Erstmanifestation/Erstdiagnose der MS
- Abb. 5: Im Rahmen der Erstsymptomatik der MS betroffene Funktionssysteme
- Abb. 6: Gesamtdauer der Erkrankung an MS
- Abb. 7: Alter bei Eintritt der SPMS
- Abb. 8: Zeitraum zwischen der Erstmanifestation der MS und dem Eintritt der SPMS
- Abb. 9: Formen epileptischer Anfälle
- Abb. 10: Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation/Erstdiagnose der Epilepsie
- Abb. 11: Gesamtdauer der Erkrankung an Epilepsie
- Abb. 12: Zeitraum zwischen den Erstmanifestationen bzw. Erstdiagnosen der MS und der Epilepsie in Jahren
- Abb. 13: Zeitraum zwischen den Erstmanifestationen von MS und Epilepsie in Jahren unter allen Patienten mit Auftreten der Epilepsie nach der MS
- Abb. 14: Zeitraum zwischen den Erstdiagnosen von MS und Epilepsie in Jahren unter allen Patienten mit Auftreten der Epilepsie nach der MS
- Abb. 15: Psychiatrische Comorbiditäten
- Abb. 16: Betroffene Funktionssysteme im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der MS
- Abb. 17: EDSS im Verlauf der MS

- Abb. 18: Störungen der Sehfunktion im Verlauf der MS
- Abb. 19: Funktionsstörungen des Hirnstammes im Verlauf der MS
- Abb. 20: Störungen der Pyramidenbahn im Verlauf der MS
- Abb. 21: Störungen des Kleinhirns im Verlauf der MS
- Abb. 22: Sensibilitätsstörungen im Verlauf der MS
- Abb. 23: Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion im Verlauf der MS
- Abb. 24: Störungen der cerebralen Funktion im Verlauf der MS
- Abb. 25: cMRT im Verlauf der MS
- Abb. 26: Betroffene Funktionssysteme im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Epilepsie
- Abb. 27: VEPs, SEPs und MEPs bei ED der Epilepsie
- Abb. 28: EEG und Bildgebung bei Erstdiagnose der Epilepsie
- Abb. 29: Liquordiagnostik bei Erstdiagnose der Epilepsie
- Abb. 30: Klinisch-neurologische Untersuchung bei Erstdiagnose der MS und der Epilepsie im Vergleich
- Abb. 31: EEG bei Erstdiagnose der MS und der Epilepsie im Vergleich
- Abb. 32: cMRT bei Erstdiagnose der MS und der Epilepsie im Vergleich

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Diagnosekriterien nach McDonald (letzte Überarbeitung: 2010)
Tab. 2:	Übersicht der derzeit auf dem Markt befindlichen Medikamente zur Behandlung der MS
Tab. 3:	MS Patienten mit Epilepsie an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum
Tab. 4:	Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose der MS in Jahren
Tab. 5:	Ort der Erstdiagnose der MS
Tab. 6:	Therapie mit Interferon-beta im Verlauf der MS
Tab. 7:	Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose der Epilepsie in Jahren
Tab. 8:	Ort der Erstdiagnose der Epilepsie
Tab. 9:	Auftreten eines Status epilepticus
Tab. 10:	Auftreten der Epilepsie in Bezug zur MS
Tab. 11:	Erstmanifestation der Epilepsie im Verhältnis zur MS
Tab. 12:	Zeitraum zwischen Erstmanifestation der Epilepsie und Eintreten der SPMS
Tab. 13:	Familiäre Häufung der MS
Tab. 14:	Nikotinkonsum
Tab. 15:	Alkohol- und Drogenkonsum
Tab. 16:	Bildungshintergrund
Tab. 17:	VEPs, SEPs und MEPs bei Erstdiagnose der MS
Tab. 18:	EEG und Bildgebung bei Erstdiagnose der MS
Tab. 19:	Liquordiagnostik bei Erstdiagnose der MS
Tab. 20:	EDSS bei Erstdiagnose der Epilepsie
Tab. 21:	VEPs, SEPs und MEPs bei Erstdiagnostik der Epilepsie
Tab. 22:	EEG und Bildgebung bei Erstdiagnose der Epilepsie
Tab. 23:	Liquordiagnostik bei Erstdiagnose der Epilepsie
Tab. 24:	Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von MS und Epilepsie in Studien anderer Autoren

8 Literaturverzeichnis

Allen, A.N., Seminog, O.O., and Goldacre, M.J. (2013). Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies. *BMC Neurol.* 13, 189. doi: 10.1186/1471-2377-13-189.

Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008 (Geneva: WHO).

Avasarala, J. (2017). Anti-CD20 Cell Therapies in multiple sclerosis-a fixed dosing schedule for ocrelizumab is overkill. *Drug target insights* 11, 1177392817737515.

Barcellos, L.F., Sawcer, S., Ramsay, P.P., Baranzini, S.E., Thomson, G., Briggs, F., Cree, B.C.A., Begovich, A.B., Villoslada, P., and Montalban, X., et al. (2006). Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 15, 2813-2824.

Benaminsen, E., Myhr, K.-M., and Alstadhaug, K.B. (2017a). The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure* 52, 131-135.

Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., and Mathern, G.W., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51, 676-685.

Berg, A.T., and Millichap, J.J. (2013). The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum* 19, 571-597.

Berg, A.T., and Scheffer, I.E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies. Entering the 21st century. *Epilepsia* 52, 1058-1062.

Bloomgren, G., Richman, S., Hotermans, C., Subramanyam, M., Goelz, S., Natarajan, A., Lee, S., Plavina, T., Scanlon, J.V., and Sandrock, A., et al. (2012). Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 366, 1870-1880.

Bronisch, F.W., and Rauch, H.-J. (1947). Zur Pathogenese der epileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 158, 322-343.

Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study. *Neurology*. 2017;89:2462-2468. doi: 10.1212/WNL.0000000000004740.

Calabrese, M., Castellaro, M., Bertoldo, A., De Luca, A., Pizzini, F.B., Ricciardi, G.K., Pitteri, M., Zimatore, S., Magliozzi, R., Benedetti, M.D., Manganotti, P., Montemezzi, S., Reynolds, R., Gajofatto, A., Monaco, S.(2017) Epilepsy in multiple sclerosis: The role of temporal lobe damage. *Mult Scler* 23, 473-482. doi: 10.1177/1352458516651502.

- Calabrese, M., Grossi, P., Favaretto, A., Romualdi, C., Atzori, M., Rinaldi, F., Perini, P., Saladini, M., and Gallo, P. (2012). Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 49-54.
- Calabrese, M., Stefano, N. de, Atzori, M., Bernardi, V., Mattisi, I., Barachino, L., Rinaldi, L., Morra, A., McAuliffe, M.M.J., and Perini, P., et al. (2008). Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 255, 581-586.
- Calabresi, P.A. (2004). Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 70, 1935-1944.
- Catenoix, H., Marignier, R., Ritleng, C., Dufour, M., Mauguière, F., Confavreux, C., and Vukusic, S. (2011). Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler* 17, 96-102.
- Cendrowski, W., and Majkowski, J. (1972). Epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 17, 389-398.
- Centonze, D., Muzio, L., Rossi, S., Furlan, R., Bernardi, G., and Martino, G. (2010). The link between inflammation, synaptic transmission and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Death Differ* 17, 1083-1091.
- Compston, A., and Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet* 372, 1502-1517.
- Cross, A.H., and Naismith, R.T. (2014). Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med* 275, 350-363.
- Diagisi, I., Vall, V., Kumlien, E., Burman, J., Zelano, J. (2018). Treatment of epilepsy in multiple sclerosis. *Seizure*. 58, 47-51. doi: 10.1016/j.seizure.2018.04.001.
- Durmus, H., Kurtuncu, M., Tuzun, E., Pehlivan, M., Akman-Demir, G., Yapıcı, Z., and Eraksoy, M. (2013). Comparative clinical characteristics of early- and adult-onset multiple sclerosis patients with seizures. *Acta Neurol Belg* 113, 421-426.
- Ebers, G.C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7, 268-277.
- Engelsen, B.A., and Grønning, M. (1997). Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 6, 377-382.
- Etemadifar, M., Abtahi, S.-H., and Roomizadeh, P. (2013). Epileptic seizures in multiple sclerosis. A population-based survey in Iran. *Acta Neurol Belg* 113, 271-278.
- Finlayson, M., Preissner, K., and Cho, C. (2013). Impact of comorbidity on fatigue management intervention outcomes among people with multiple sclerosis. An exploratory investigation. *Int J MS Care* 15, 21-26.
- Fisher, E., Lee, J.-C., Nakamura, K., and Rudick, R.A. (2008). Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 64, 255-265.

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., and Glynn, M., et al. (2014). ILAE official report. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475-482.

Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., and Roulet Perez, E., et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 522-530.

Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel, J., JR (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470-472.

Fragoso, Y.D., Elso, F.G., and Carrá, A. (2017). Differential diagnosis of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 3, 2055217317714279.

Gasparini, S., Ferlazzo, E., Ascoli, M., Sueri, C., Cianci, V., Russo, C., Pisani, L.R., Striano, P., Elia, M., and Beghi, E., et al. (2017). Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis. A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 38, 399-406.

Geurts, J.J.G., Bo, L., Pouwels, P.J.W., Castelijns, J.A., Polman, C.H., and Barkhof, F. (2005). Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 572-577.

Ghezzi, A., Montanini, R., Basso, P.F., Zaffaroni, M., Massimo, E., and Cazzullo, C.L. (1990). Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 30, 218-223.

Giovannoni, G. (2017). Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 14, 874-887.

Gold, R., Kappos, L., Arnold, D.L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M.T., Yang, M., and Sheikh, S.I., et al. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367, 1098-1107.

Goldenberg, M.M. (2012). Multiple Sclerosis Review. *PT* 37, 80-85.

Horakova, D., Kalincik, T., Dusankova, J.B., and Dolezal, O. (2012). Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 12, 10.

ILAE (1997). ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 38, 614-618.

Jacob, A., Weinshenker, B.G., Violich, I., McLinskey, N., Krupp, L., Fox, R.J., Wingerchuk, D.M., Boggild, M., Constantinescu, C.S., and Miller, A., et al. (2008). Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 65, 1443-1448.

- Kang, J.-H., Chen, Y.-H., and Lin, H.-C. (2010). Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis. A population-based controlled study. *Eur J Neurol* 17, 1215-1219.
- Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., and Zhang-Auberson, L., et al. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362, 387-401.
- Kelley, B.J., and Rodriguez, M. (2009). Seizures in patients with multiple sclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 23, 805-815.
- Koch, M., Uyttenboogaart, M., Polman, S., and Keyser, J. de (2008). Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 49, 948-953.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444.
- Lassmann, H., Bruck, W., and Lucchinetti, C.F. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis. An overview. *Brain pathology* 17, 210-218.
- Lublin, F.D., and Reingold, S.C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46, 907-911.
- Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sorensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., and Barkhof, F., et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83, 278-286.
- Lund, C., Nakken, K.O., Edland, A., and Celius, E.G. (2014). Multiple sclerosis and seizures: incidence and prevalence over 40 years. *Acta Neurol Scand* 130, 368-373.
- Marrie, R.A., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P.S., Reingold, S., Gutter, G., and Reider, N. (2015). A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler* 21, 263-81. doi: 10.1177/1352458514564491.
- Martínez-Lapiscina, E.H., Ayuso, T., Lacruz, F., Gurtubay, I.G., Soriano, G., Otano, M., Bujanda, M., and Bacaicoa, M.C. (2013). Cortico-juxtacortical involvement increases risk of epileptic seizures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 128, 24-31.
- Martyn, C.N., Cruddas, M., and Compston, D.A. (1993). Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56, 167-168.
- McKay, K.A., Kwan, V., Duggan, T., and Tremlett, H. (2015). Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015, 817238. doi: 10.1155/2015/817238.

Miller, D.H., Weinshenker, B.G., Filippi, M., Banwell, B.L., Cohen, J.A., Freedman, M.S., Galetta, S.L., Hutchinson, M., Johnson, R.T., and Kappos, L., et al. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 14, 1157-1174.

Milo, R., and Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 9, A387-94.

Moreau, T., Sochurkova, D., Lemesle, M., Madinier, G., Billiar, T., Giroud, M., and Dumas, R. (1998). Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis: Radiological-Clinical Correlations. *Epilepsia* 39, 893-896.

Moreno, B., Jukes, J.-P., Vergara-Irigaray, N., Errea, O., Villoslada, P., Perry, V.H., and Newman, T.A. (2011). Systemic inflammation induces axon injury during brain inflammation. *Ann Neurol* 70, 932-942.

Morrow, T. (2017). Ocrevus's role in MS battle may signal promising trend. <http://www.managedcaremag.com/linkout/2017/7/39>. 13.04.2018.

Nicholas, R., Magliozzi, R., Campbell, G., Mahad, D., and Reynolds, R. (2016). Temporal lobe cortical pathology and inhibitory GABA interneuron cell loss are associated with seizures in multiple sclerosis. *Mult Scler* 22, 25-35.

Nicoletti, A., Sofia, V., Biondi, R., Lo Fermo, S., Reggio, E., Patti, F., and Reggio, A. (2003). Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia* 44, 1445-1448.

O'Connor, P., Wolinsky, J.S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T.P., Benzerdjeb, H., Truffinet, P., Wang, L., and Miller, A., et al. (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365, 1293-1303.

Olafsson, E., Benedikz, J., and Hauser, W.A. (1999). Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 40, 745-747.

Ostermann, P.O., and Westerberg, C.E. (1975). Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 98, 189-202.

Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., and Kappos, L., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69, 292-302.

Popescu, B.F.G., and Lucchinetti, C.F. (2012). Pathology of demyelinating diseases. *Ann Rev Pathol* 7, 185-217.

Poser, C.M., and Brinar, V.V. (2003). Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 4, 6-12.

Salzer, J., Hallmans, G., Nystrom, M., Stenlund, H., Wadell, G., and Sundstrom, P. (2012). Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 79, 2140-2145.

- Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C.C.A., Patsopoulos, N.A., Moutsianas, L., Dilthey, A., Su, Z., Freeman, C., and Hunt, S.E., et al. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476, 214-219.
- Scheffer IE., Berkovic S., Capovilla G., Connolly MB., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., MATHern GW., Moshé SL., Nordli DR., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y-H., Zuberi SM. (2017). ILAE classification of epilepsies: Position paper on the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 58, 512-521. doi:10.1111/epi.13709.
- Sellner, J., Schirmer, L., Hemmer, B., and Mühlau, M. (2010). The radiologically isolated syndrome. Take action when the unexpected is uncovered? *J Neurol* 257, 1602-1611.
- Senanayake, N., and Roman, G.C. (1993). Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ* 71, 247-58.
- Shaygannejad, V., Ashtari, F., Zare, M., Ghasemi, M., Norouzi, R., and Maghzi, H. (2013). Seizure characteristics in multiple sclerosis patients. *J Res Med Sci* 18, Suppl 1, S74-7.
- Sokic, D.V., Stojavljevic, N., Drulovic, J., Dujmovic, I., Mesaros, S., Ercegovac, M., Peric, V., Dragutinovic, G., and Levic, Z. (2001). Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 42, 72-79.
- Spatt, J., Chaix, R., and Mamoli, B. (2001). Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 248, 2-9.
- Sponsler, J.L., and Kendrick-Adey, A.C. (2011). Seizures as a manifestation of multiple sclerosis. *Epileptic Disord* 13, 401-10. doi: 10.1684/epd.2011.0468.
- Striano, P., Orefice, G., Brescia Morra, V., Boccella, P., Sarappa, C., Lanzillo, R., Vacca, G., and Striano, S. (2003). Epileptic seizures in multiple sclerosis. Clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 24, 322-328.
- Thompson, A., Kermode, A.G., Moseley, I.F., MacManus, D.G., and McDonald, W.I. (1993). Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 1317-20.
- Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., and Freedman, M.S., et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis. 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17, 162-173.
- Thompson, A.J., Kermode, A.G., MacManus, D.G., Kendall, B.E., Kingsley, D.P., Moseley, I.F., and McDonald, W.I. (1990). Patterns of disease activity in multiple sclerosis. Clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ* 300, 631-634.
- Tintore, M., Rovira, A., Martinez, M.J., Rio, J., Diaz-Villoslada, P., Brieva, L., Borrás, C., Grive, E., Capellades, J., and Montalban, X. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different

MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 702-706.

Truyen, L., Barkhof, F., Frequin, S.T., Polman, C.H., Tobi, H., Hommes, O.R., and Valk, J. (1996). Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis. A case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Mult Scler* 1, 213-217.

Uribe-San-Martin, R., Ciampi-Diaz, E., Suarez-Hernandez, F., Vasquez-Torres, M., Godoy-Fernandez, J., and Carcamo-Rodriguez, C. (2014). Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure* 23, 81-83.

Venkateswaran, S. (2017). Acute disseminated encephalomyelitis. In *Case Studies in Multiple Sclerosis*, P.S. Giacomini, ed. 1st ed. Springer Nature, pp. 99–106.

Vincent, A., and Crino, P.B. (2011). Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia* 52 Suppl 3, 12-17.

Viveiros, C.D., and Alvarenga, R.M.P. (2010). Prevalence of epilepsy in a case series of multiple sclerosis patients. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 68, 731-736.

Warren, S.A., Turpin, K.V.L., Pohar, S.L., Jones, C.A., and Warren, K.G. (2009). Comorbidity and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care*, 11, 6-16.

Weissert, R. (2013). The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 8, 857-866.

Weissert, R. (2015). Multiple Sklerose - Risiken und Nutzen der neuen antiinflammatorischen Substanzen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 16, 95-101

Wingerchuk, D.M., and Carter, J.L. (2014). Multiple sclerosis. Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clinic Proc* 89, 225-240.

Zare, M., Norouzi, R., Shayegannejad, V., Ashtari, F., Ghasemi, M., Tavahen, H., and Masaali, A. (2013). Seizure in Iranian patients with multiple sclerosis. *J Res Med Sci*, 18, 558-560.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. med. Robert Weißert für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen, bedanken. Er hat mich während der gesamten Zeit intensiv und zuverlässig betreut und war stets diskussions- und hilfsbereit.

Meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund möchte ich für die umfassende Unterstützung und Ermutigung sowohl während meines Studiums als auch darüber hinaus ganz besonders danken.

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Anja Schorner