

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. RALF LINKER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ERSTMANIFESTATIONSALTER UND ERSTDIAGNOSE DER MULTIPLE SKLEROSE
PATIENTEN DER NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT REGENSBURG - EINE RETROSPEKTIVE DATENANALYSE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Marie Grellner

2019

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. RALF LINKER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ERSTMANIFESTATIONSALTER UND ERSTDIAGNOSE DER MULTIPLE SKLEROSE
PATIENTEN DER NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT REGENSBURG - EINE RETROSPEKTIVE DATENANALYSE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Marie Grellner

2019

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Robert Weißert
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Selim Corbacioglu
Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Pathogenese	6
1.2 Diagnosestellung	9
1.3 Verlaufsformen	10
1.4 Therapie	14
1.5 Genetik und Umwelt	15
1.6 MS bei Kindern und Jugendlichen	16
1.6.1 Pädiatrische MS und Differentialdiagnosen	16
1.6.2 Verlaufsformen der kindlichen MS	17
1.6.3 Kognitive Beeinträchtigung	18
1.6.4 MRT-Diagnostik bei pädiatrischer MS	19
1.6.5 Genetik und Immunsystem	20
1.6.6 Therapie der pädiatrischen MS	22
1.6.7 Risikofaktoren	24
1.7 EDSS	26
2. Zielsetzung und Hypothesen	28
3. Methodik	30
3.1 Datensammlung	30
3.1.1 Akten aus dem „großen“ Archiv	30
3.1.2 Akten aus den „neuen“ Archiven	31
3.1.3 Zweite elektronische Liste	33
3.2 Datenerfassung	34
4. Ergebnisse	36
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	36
4.1.1 Geschlechterverteilung	36

4.1.2 Alter bei Erstmanifestation	37
4.1.3 MS-Verlaufsformen	38
4.1.4 Beobachtungszeitraum	41
4.1.5 Dauer zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose	42
4.1.6 Familienanamnese.....	43
4.1.7 Beruf und Schulbildung	43
4.1.8 Ort der Erstdiagnose	44
4.2 Auswertungen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation	45
4.3 Auswertungen zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes.....	49
4.3.1 EDSS.....	49
4.3.2 Neurologische Untersuchung.....	49
4.3.3 Elektrophysiologie	50
4.3.4 MRT	52
4.3.5 Liquor.....	52
4.4 Komorbiditäten.....	54
4.5 Medikation.....	56
4.6 Visuelle Manifestationen im Vergleich.....	58
5. Diskussion	62
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	62
5.2 Interpretationen des Patientenkollektivs.....	67
5.2.1 Alter bei Erstmanifestation	67
5.2.2 MS-Verlaufsformen	67
5.2.3 Beobachtungszeitraum.....	68
5.2.4 Dauer zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose	68
5.2.5 Familienanamnese.....	69
5.2.6 Beruf und Schulbildung	69
5.2.7 Ort der Erstdiagnose	70

5.3 Interpretation der Befundergebnisse zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes	70
5.3.1 EDSS.....	70
5.3.2 Neurologische Untersuchung.....	70
5.3.3 Elektrophysiologie	71
5.3.4 MRT.....	72
5.3.5 Liquor.....	72
5.4 Komorbiditäten.....	73
5.5 Medikation.....	74
6. Zusammenfassung.....	75
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	77
Literaturverzeichnis.....	79
Danksagung.....	
Eidesstattliche Erklärung.....	

1. Einleitung

Nach aktuellem Stand der Forschung ist die Multiple Sklerose (MS) eine multifaktoriell bedingte autoimmune Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich in unterschiedlicher Art und Weise manifestieren kann.

1.1 Pathogenese

Durch die autoimmunen Prozesse bei der MS, welche gegen körpereigene Strukturen wie das Myelin basische Protein (MBP) des ZNS gerichtet sind, kommt es zum Gewebeuntergang und zur Entstehung von Läsionen. Zu den autoimmunen Prozessen, die für die MS-Pathogenese entscheidend sind, tragen zum einen das angeborene Immunsystem, bei dem vor allem mikrogliale Zellen im ZNS eine wichtige Rolle spielen, zum anderen das erworbene Immunsystem, das mit CD4+-und CD8+ T Zellen sowie auch B Zellen und Antikörper wesentlich an der Entstehung einer MS beteiligt ist, bei (Weissert, 2013). Neuere Daten lassen darauf schließen, dass neben den Myelin-Proteinen auch astrozytische und neuronale Proteine als Zielantigene der Immunantwort fungieren können. Die auf den Gewebeuntergang folgende inflammatorische Antwort des Körpers führt zur Demyelinisierung von Nervenzellfortsätzen und auch zum Verlust axonaler und neuronaler Strukturen. Je nach Lokalisation dieser Entmarkungsherde resultiert das klinische Erscheinungsbild (Weissert, 2013). Prädilektionsstellen sind hierbei der Nervus opticus, das Rückenmark, das Kleinhirn und der Hirnstamm (Popescu and Lucchinetti, 2012). Neben diesen vornehmlich in der weißen Substanz liegenden entzündlichen Herden konnte in den letzten Jahren bewiesen werden, dass auch eine Beeinträchtigung der grauen Substanz durch die inflammatorischen Prozesse möglich ist. Diese Tatsache lässt Rückschlüsse darauf zu, dass kognitive Beeinträchtigungen zu den MS-Symptomen zählen können (Weissert, 2013). Corticale Entmarkungsprozesse finden sich vorwiegend in primär und sekundär progredienten Verlaufsformen aber bei manchen Patienten mit schubförmiger MS auch schon früh im klinischen Verlauf (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Die fokale Demyelinisierung, welche für die neurologischen Symptome verantwortlich ist, wird als Plaque bezeichnet. Je nach Stadium und Verlaufsform der MS lassen sich

unterschiedliche Plaque-Entitäten unterscheiden, die von der Anwesenheit und Verteilung von mit Myelin beladenen Makrophagen abhängig sind.

Akute aktive Plaques (acute active plaques) sind hyperzelluläre Läsionen, bei denen sich die myelinbeladenen Makrophagen massiv über die gesamte Läsion verteilen. In der Regel kann ein variabler Verlust von Oligodendrozyten auftreten, wenngleich deren Vorhandensein für eine frühe Remyelinisierung spricht. Typisch für akut aktive Plaques ist neben der Demyelinisierung der Erhalt axonaler Strukturen, was ein essentielles Kriterium für demyelinisierende Erkrankung darstellt. Zusätzlich treten häufig perivaskuläre und parenchymale Infiltrate auf, die sich hauptsächlich aus T-Zellen zusammensetzen. Eine geringe B-Zell-Präsenz lässt sich zudem nachweisen. Nicht zu verwechseln mit einer astrozytischen Neoplasie ist die in akut aktiven Plaques prominent auftretende reaktive Astrozytose.

Im Gegensatz zu akuten Plaques weisen chronisch aktive Plaques (chronic active plaques) ein hypozelluläres, inaktives und dicht gliotisches Zentrum mit einem zentrifugal expandierten Randsaum auf, in dem die mit Myelin beladenen Makrophagen akkumulieren. Die Ränder dieser Plaques sind scharf begrenzt und es lässt sich kein axonaler Verlust verzeichnen (Popescu and Lucchinetti, 2012). Läsionen mit einem inaktiven Zentrum und einer Umrandung von aktivierten Makrophagen und mikroglialen Zellen werden als schwelende Plaques (smoldering plaques) bezeichnet und können als Zwischenstufe von chronisch aktiven und inaktiven Läsionen gesehen werden (Weissert, 2013).

Inaktive Plaques (Inactive Plaques) zeichnen sich durch eine komplette Demyelinisierung aus. Der substanzielle Verlust von axonalen und oligodendrogialen Strukturen erklärt das hypozelluläre Erscheinungsbild. Die Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten fällt im Vergleich zu aktiven Plaques sporadisch aus. Läsionen, die scharf umschrieben sind und Zeichen der Remyelinisierung aufweisen, bezeichnet man als Markschattenherde (shadow plaques) (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Untersucht man das Vorkommen der einzelnen Läsionen bezogen auf die unterschiedlichen Verlaufsformen der MS, so stellt man fest, dass sich akute und chronisch aktive Plaques vornehmlich in fulminanten und frühen Verlaufsformen der schubförmigen sowie der sekundär progredienten MS mit aufgesetzten Schüben finden. Smoldering und inaktive Plaques stehen hingegen in Zusammenhang mit der primär und sekundär progredienten MS ohne Schübe (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Durch die Zerstörung der Myelinscheide werden deren einzelne Komponenten freigesetzt und von Makrophagen rezeptorvermittelt internalisiert. Durch immunzytochemische Verfahren

können diese Myelinabbauprodukte in den Makrophagen identifiziert werden, was als Grundlage für eine Stadieneinteilung der MS-Läsionen genutzt wird. Ein Maß für die Aktivität des Markscheidenzerfalls sind die in den Makrophagen enthaltenen Abbauprodukte. Ein hierfür verwendeter Marker ist Ki-M1P, welcher in hoher Menge in früh und spät aktiven Läsionen nachgewiesen werden kann. In inaktiven, demyelinisierten oder remyelinisierten Läsionen findet sich im Gegensatz dazu eine verminderte Dichte dieses Markers (Bruck et al., 1995).

Früh aktive Plaques zeichnen sich zusätzlich durch einen hohen Gehalt an eher kleinen Myelin-Proteinen aus, da diese schneller abgebaut und internalisiert werden. Größere Proteine werden dagegen langsamer abgebaut und finden sich deshalb hauptsächlich in Makrophagen spät aktiver Läsionen. Für inaktive, demyelinisierte Läsionen ist eine Vielzahl an Makrophagen charakteristisch, die weder große noch kleine Markscheiden-Abbauprodukte enthalten und teilweise mit leeren Vakuolen gefüllt sind. Typisch für früh remyelinisierte Plaques sind eine hohe Lymphozyten- und Makrophagenzahl sowie dünn ummantelte Axone mit verkürzten internodalen Abständen, ein typisches Zeichen für die Neubildung von Myelinscheiden. Merkmale der späten Remyelinisierung sind neben Axonen mit einer neugebildeten, dünnen Ummantelungsschicht eine nur geringe Anzahl an Makrophagen (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Bekanntermaßen ist die Multiple Sklerose eine in Klinik, Genetik und auch radiologischer Bildgebung heterogene Erkrankung, bei der das therapeutische Ansprechen individuell unterschiedlich ist. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass die ursächliche Pathogenese der gleichen Heterogenität unterliegt wie das restliche Erscheinungsbild. Durch bioptische und autoptische Untersuchungen eines großen MS-Kollektivs konnten vier fundamental unterschiedliche pathogenetische Vorgänge an verschiedenen MS-Patienten identifiziert werden. Eine Einteilung findet durch den Verlust von Myelin-Proteinen, der Topographie und Ausbreitung von Plaques, oligodendrozytäre Destruktion sowie den immunpathologischen Nachweis von Komplementaktivierung statt.

Muster (Pattern) I- und II-Läsionen weisen mehrere Gemeinsamkeiten auf. Neben einer T-lymphozytären und Makrophagen-dominierten Inflammation ist der Verlust aller Myelin-Proteine charakteristisch. Des Weiteren sind diese Läsionen scharf begrenzt und finden sich in unmittelbarer Umgebung kleiner Venen und Venolen mit perivenöser Ausbreitung. Pattern II-Läsionen unterscheiden sich zu Pattern I-Läsionen durch eine prominente Anzahl an Immunglobulinen, hauptsächlich IgG, und C9neo Komplement Faktoren (Lucchinetti et al., 2000). Demzufolge spielen bei dieser Art von Läsion durch Antikörper und durch das

Komplementsystem vermittelte Immunprozesse eine entscheidende Rolle bei der Gewebeschädigung (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Für Muster (Pattern) III-Läsionen ist eine oligodendrozytäre Apoptose neben T-Zell-Inflammation und Makrophagen- und Mikroglia-Aktivität typisch. Im Gegensatz zu Pattern I- und II-Läsionen liegen Pattern III-Läsionen nicht in der Umgebung von Venen oder Venolen und weisen einen diffusen Randsaum mit Aussprossungen in die umliegende Substanz auf (Lucchinetti et al., 2000).

Die letzte Kategorie, Muster (Pattern) IV-Läsionen, tritt sehr selten auf und konnte bisher nur autopsisch bei Patienten mit primär progredienter Verlaufsform nachgewiesen werden (Popescu and Lucchinetti, 2012). Gemeinsam mit den anderen Läsionen haben Pattern IV-Läsionen eine typische T-Zell- und Makrophagen- Inflammation, jedoch kommt es zum Absterben von Oligodendrozyten ohne Apoptosezeichen. Die Läsionen sind scharf begrenzt und können radiär expandieren (Lucchinetti et al., 2000).

1.2 Diagnosestellung

Um die Diagnose einer MS stellen zu können, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Neben der Anamnese, bei der vor allem auf schubähnliche neurologische Ereignisse geachtet wird, spielt zusätzlich die neurologische Untersuchung eine entscheidende Rolle. Hierbei werden Auffälligkeiten mit zentralnervösem Ursprung objektiviert. Des Weiteren muss der Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination in der Kernspintomographie des ZNS erfolgen. Der Ausschluss anderer Ursachen ist zudem obligat. Um die vom Patienten berichteten klinischen Ereignisse besser interpretieren zu können, ist es wichtig, die Definition eines Schubes zu kennen. Um einen Schub handelt es sich bei neu aufgetretenen Symptomen oder bei der Reaktivierung von bereits in der Vorgeschichte stattgefundenen neurologischen Ereignissen, die subjektiv berichtet oder durch die neurologische Untersuchung objektiv nachgewiesen werden können. Zusätzlich müssen drei weitere Kriterien erfüllt sein: es bedarf einer Symptombdauer von mindestens 24 Stunden, zwischen den neuen Ereignissen und dem Beginn des letzten vorausgegangenen Schubes muss ein Zeitintervall von 30 Tagen liegen und es darf weder ein positives Uhthoff-Phänomen noch eine Infektion als Ursache vorliegen. Unter dem Uhthoff-Phänomen versteht man die

Verschlechterung neurologischer Auffälligkeiten mit steigender Körpertemperatur (Diener, 2012).

Um die Diagnosestellung einheitlich und übersichtlich zu gestalten, wurden die McDonald-Kriterien eingeführt und 2010 sowie 2017 überarbeitet. Die anfangs verwendeten Kriterien waren ausschließlich auf Patienten mit MS oder klinisch isoliertem Syndrom (KIS; englisch clinically isolated syndrome, CIS) bezogen. Die Überarbeitung dieser Kriterien dient unter anderem der besseren Bewertung möglicher Differentialdiagnosen, wie der Neuromyelitis optica (NMO). Die 2017 veröffentlichte Version unterscheidet sich von den McDonald-Kriterien 2010 durch die stärkere Gewichtung der oligoklonalen Banden (OCB, oligoclonal bands) im Liquor, die fehlende Unterscheidung symptomatischer von asymptomatischen Läsionen bei der zeitlichen/örtlichen Disseminierung, sowie den Einbezug von corticalen Läsionen zur Beurteilung der räumlichen Disseminierung. Um die Diagnose MS stellen zu können, werden neben klinischen auch paraklinische Parameter beurteilt (Polman et al., 2011; Thompson et al., 2018):

Klinisches Erscheinungsbild	Zusatzdaten, die zur MS-Diagnose notwendig sind
≥ 2 Schübe; objektiver klinischer Nachweis ≥ 2 Läsionen oder 1 Läsion mit nachvollziehbarem Schub in der Vorgeschichte	Keine
≥ 2 Schübe; objektiver klinischer Nachweis 1 Läsion	Räumliche Disseminierung ¹
1 Schub; objektiver klinischer Nachweis ≥ 2 Läsionen	Zeitliche Disseminierung ²
1 Schub; objektiver klinischer Nachweis 1 Läsion (CIS)	Räumliche ¹ und zeitliche ² Disseminierung

Tabelle 1: McDonald-Kriterien modifiziert nach Polman et al. (2011) und (Thompson et al., 2018)

¹Räumliche Disseminierung: 1. ≥ 1 T2-Läsion in min 2 der 4 MS-typischen Areale periventrikulär, cortical/juxtacortical, infratentoriell, Rückenmark; 2. Erneuter klinischer Schub mit Ursachen-Lokalisation in anderen ZNS-Regionen.

²Zeitliche Disseminierung: 1. Neue T2 und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion(en) in einer MRT-Verlaufskontrolle zu irgendeiner Zeit; 2. Gleichzeitiges Auftreten Gadolinium-aufnehmender und nicht-Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt; 3. Erneuter klinischer Schub; 4. Vorhandensein liquorspezifischer OCB

1.3 Verlaufsformen

1996 erfolgte eine klinische Unterteilung der MS-Subtypen in vier Kategorien, nämlich in relapsing-remitting (RR), secondary progressive (SP), primary progressive (PP) und progressive relapsing (PR). 2012 wurde diese Unterteilung überarbeitet, da sie auf subjektiven

Expertenannahmen beruhte und nicht objektivierbar war. In die neue Klassifikation wurden das klinische Erscheinungsbild, bildgebende Untersuchungen wie die MR-Tomographie, Biomarker und die Neurophysiologie mit einbezogen. Abhängig von diesen Parametern lassen sich vier Formen der MS unterscheiden: das klinisch isolierte Syndrom (KIS; clinically isolated syndrome, CIS), die schubförmige oder relapsing-remitting (RRMS), die sekundär progrediente (SPMS) und die primär progrediente (PPMS) Verlaufsform (Lublin et al., 2014). Bei der ersten Präsentation neurologischer Symptome, die für eine MS typisch sind, spricht man von einem CIS. Häufige Erstsymptome, die die Diagnose eines CIS wahrscheinlich machen, sind auf Veränderungen des Optikus-Nerven, des Rückenmarks oder des Hirnstamms zurückzuführen. MS kann zu diesem Zeitpunkt nicht diagnostiziert werden, da das Kriterium der Dissemination nicht erfüllt ist. Der Begriff CIS wird jedoch nicht einheitlich verwendet und es bleibt offen, ob die Erkrankung isoliert in Zeit, in Ort oder in Zeit und Ort auftritt (Miller et al., 2008). Bei etwa 80 % der Patienten verläuft die Erkrankung zu Beginn schubförmig (RRMS) und manifestiert sich häufig in Gangunsicherheit, Sensibilitätsstörungen und Optikusneuritiden auf einem Auge. Bleiben die Patienten unbehandelt, entwickelt sich bei mindestens 50 % nach durchschnittlich zehn Jahren eine chronisch progrediente Verlaufsform (SPMS), bei der sich die neurologischen Symptome nur noch unvollständig zurückbilden und mit der Zeit zunehmend verschlechtern. Zusätzlich sind weitere Schübe möglich. Die Diagnose der SPMS wird retrospektiv gestellt. Mit dem aktuellen Stand der Forschung können noch keine Kriterien sicher benannt werden, die den Zeitpunkt des Übergangs von RRMS zu SPMS definieren (Lublin et al., 2014). Bei 10 – 20 % beginnt die Erkrankung mit einer schleichenden Verschlechterung neurologischer Ausfallerscheinungen ohne Schübe als primär chronisch progrediente MS (PPMS). Die Diagnose der PPMS darf nur ab einer Krankheitsprogression von zwölf Monaten gestellt werden und wenn zusätzlich zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind (Diener, 2012; Thompson et al., 2018):

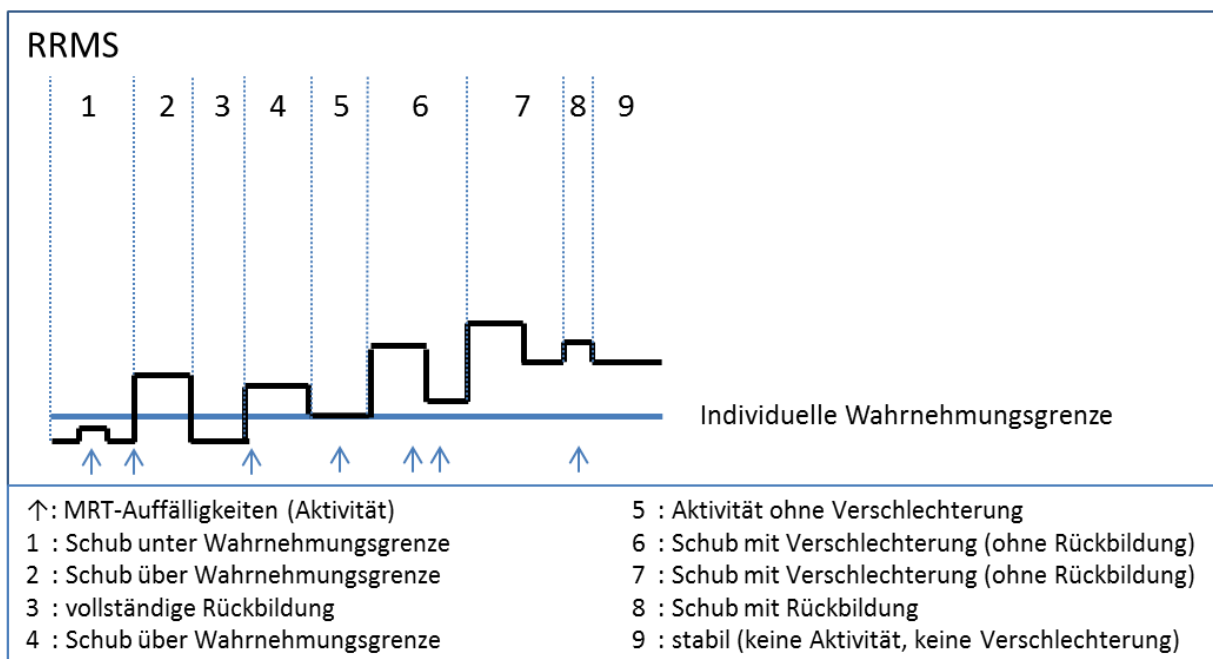
1. Mindestens eine periventriculäre, corticale/juxtacorticale oder infratentoriell gelegene T2-hyperintense Läsion
2. Mindestens zwei T2-hyperintense spinale Läsionen
3. Positive oligoklonale Banden (OCB, oligoclonal bands) im Liquor

Zusätzlich zu den vier Subtypen wird ein weiterer Fall beschrieben, das radiologisch isolierte Syndrom (RIS, radiologically isolated syndrome). Dieses stellt zwar keine eigenständige Verlaufsform der MS dar, ist jedoch aufgrund des hohen Risikos für die im Verlauf

entstehenden MS-typischen Symptome von Bedeutung. Das RIS wird nach einem in der Bildgebung auffälligen Zufallsbefund diagnostiziert, bei dem sich Läsionen in MS-typischen Lokalisationen ohne klinische Korrelation nachweisen lassen. Betroffene Patienten sollten sich einer regelmäßigen Kontrolle unterziehen (Lublin et al., 2014).

Um den aktuellen Krankheitsverlauf genauer definieren zu können, wurde 2012 zusätzlich eine Unterteilung in Krankheitsaktivität und –progression eingeführt. Zur Beurteilung der Aktivität werden für schubförmige Verläufe jährliche klinische und cerebral bildgebende Untersuchungen angestrebt, nach denen man aktive von inaktiven Stadien unterscheidet. Bei progressivem Verlauf gilt für die klinischen Kontrolluntersuchungen der gleiche zeitliche Rahmen, jedoch besteht für bildgebende Verfahren bisher noch kein empfohlenes festgelegtes Zeitintervall. Die Krankheitsprogression, also der klinische Nachweis einer Verschlechterung des bisherigen gesundheitlichen Zustandes, wird unabhängig von Schüben jährlich durch Anamnese und objektive Befunderhebungen bei Patienten mit PPMS und SPMS beurteilt (Lublin et al., 2014).

Zusätzlich zu den oben genannten Klassifikations-Möglichkeiten findet man in der Literatur die Einteilung in eine benigne und maligne Verlaufsform der MS. Diese Eigenschaften können jedem MS Subtyp zugeordnet werden und sind von der Aktivität über einen bestimmten Zeitraum sowie der Einschränkung zu einem bestimmten Zeitpunkt abhängig (Lublin et al., 2014). Da die beiden Begriffe häufig falsch verstanden werden, sollten sie mit Vorsicht verwendet werden.



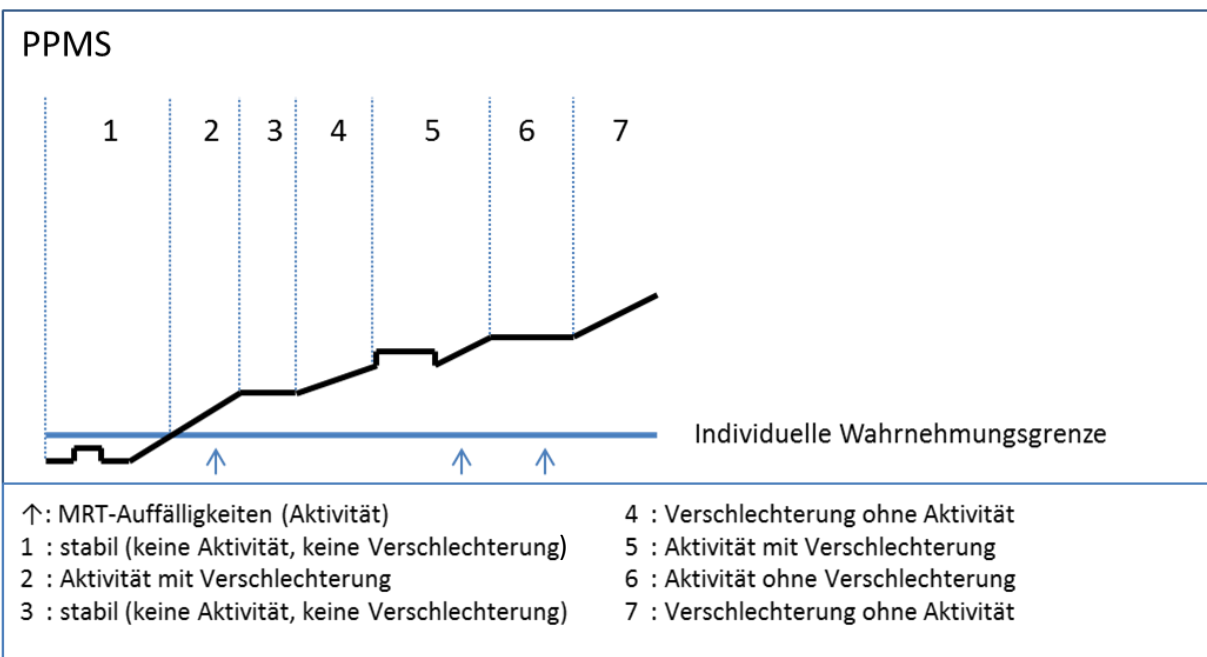
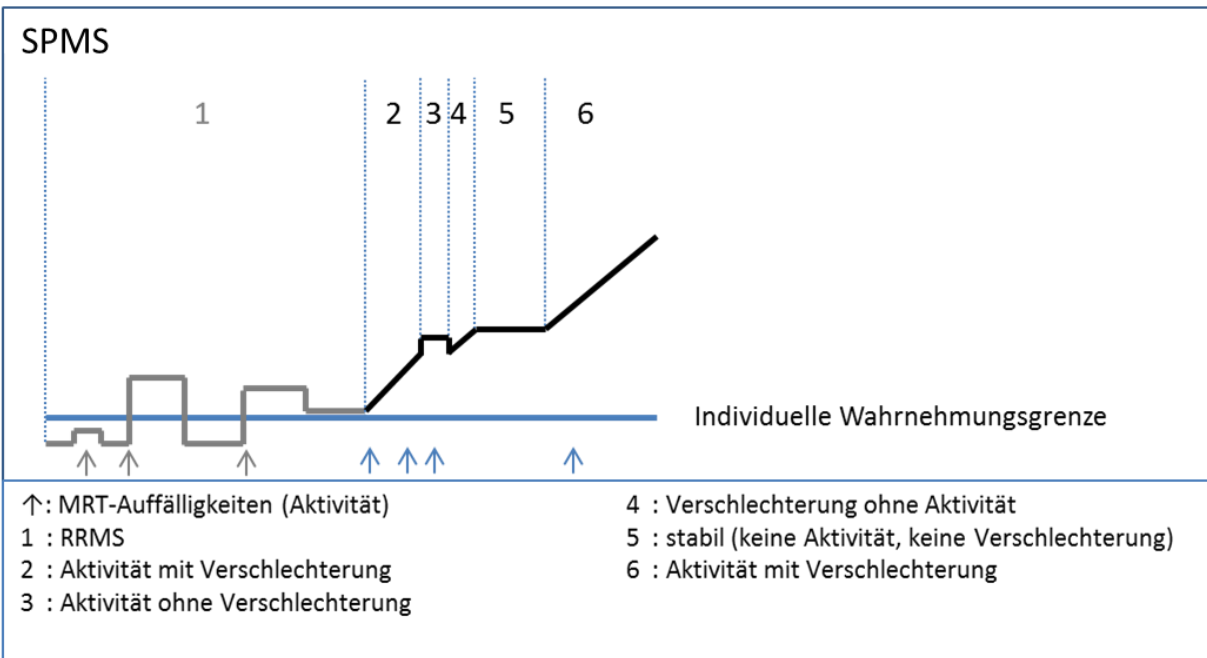


Tabelle 2: Verlaufsformen modifiziert nach Lublin et al. (2014); <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>

Gezeigt sind die verschiedenen Verlaufsformen einer MS, die X-Achse entspricht dem zeitlichen Verlauf, die Y-Achse entspricht der klinischen Präsentation der MS.

MS, Multiple Sklerose; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis, schubförmige MS; SPMS, secondary-progressive multiple sclerosis, sekundär-progrediente MS; PPMS, primary-progressive multiple sclerosis, primär progrediente MS

1.4 Therapie

Die unterschiedlichen Verlaufsformen lassen darauf schließen, dass es wahrscheinlich auch unterschiedliche Pathomechanismen gibt, die das Immunsystem auf verschiedene Art und Weise beeinträchtigen. Die momentan gängigen Therapiemöglichkeiten beeinflussen hauptsächlich die Immunantwort, welche in der entzündlichen Phase der Inflammation am größten ist. Demzufolge ist die Therapie in der Akutphase eines Schubes am wirksamsten und kommt in allen schubförmigen Verlaufsformen zum Einsatz. Die derzeit gängigen Präparate lassen sich in zwei Hauptgruppen unterteilen: New biological entities (NBE) und new chemical entities (NCE). NBE üben multiple Effekte auf das Immunsystem aus und beinhalten in der Regel therapeutische Proteine und monoklonale Antikörper (Weissert, 2013). Die Herstellung erfolgt biopharmazeutisch. Im Gegensatz dazu stehen die NCE, welche durch chemische Prozesse hergestellt werden und somit geringere Produktionskosten aufweisen. Viele der NCE sind oral verfügbar (Weissert, 2015), eine Tatsache, die für Patienten oft ausschlaggebend ist, um die intravenöse, subcutane oder intramuskuläre Injektion der NBE zu umgehen. Allerdings weisen die chemisch entwickelten Substanzen trotz guter Effizienz eine geringe Selektivität auf, was die Gefahr potentieller Nebenwirkungen erhöht (Weissert, 2015).

New biological entities (NBE)			New chemical entities (NCE)		
Interferon beta-Präparate:			Fingolimod	Gilenya	p.o.
Interferon beta-1a	Avonex,	i.m.	Teriflunomid	Aubagio	p.o.
	Rebif	s.c.			
	Plegridy	s.c.			
Interferon beta-1b	Betaferon,	s.c.	Dimethylfumarat	Tecfidera	p.o.
	Extavia	s.c.			
Glatirameracetat	Copaxone	s.c.	Mitoxantron	Ralenoa	i.v.
Natalizumab	Tysabri	i.v.	Cladribine	Mavenclad	p.o.
Daclizumab §	Zinbryta	s.c.	Fampridin *	Fampyra	p.o.
Ocrelizumab	Ocrevus	i.v.			
Alemtuzumab	Lemtrada	i.v.			

Tabelle 3: Medikamente modifiziert nach Weissert (2013) und ergänzt

Gezeigt sind die verschiedenen möglichen Medikamente zur Therapie der MS in zwei Gruppen geteilt, erste Spalte zeigt den Wirkstoff, zweite Spalte zeigt die Präparate mit Handelsnamen, dritte Spalte zeigt die Applikationsform
* symptomatische Therapie

§ Präparat wurde im März 2018 aufgrund unerwünschter, unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen vom Markt genommen

1.5 Genetik und Umwelt

Genauere Ursachen der Erkrankung konnten bisher nicht bewiesen werden, jedoch scheinen Genetik und Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle zu spielen. Es konnte nachgewiesen werden, dass genetische Variationen im Major Histocompatibility Complex (MHC) als Risikofaktor für die Entstehung einer MS zu bewerten sind. Dabei stehen vor allem allelische Polymorphismen in human leukocyte antigen (HLA) II Genen im Vordergrund, hauptsächlich im HLA-DRB1-Gen (Sawcer et al., 2011). Als Triggerfaktoren, die zum Ausbruch der Erkrankung führen können, werden unter anderem Infektionen, Adjuvantien sowie die endogene Präsentation von Selbstantigenen diskutiert. Neben Zigarettenrauch weisen niedrige Vitamin D-Level einen prognostisch ungünstigen Effekt auf (Weissert, 2013).

Durch Migrationsstudien, in denen ein Zusammenhang zwischen Umwelt und Risiko hergestellt werden konnte, wurde der Einfluss von Umweltfaktoren bestätigt (Ebers, 2008). MS ist keine regional begrenzte Krankheit oder eine Krankheit der Industrieländer, sondern tritt auf der ganzen Welt auf. Jedoch lassen sich Unterschiede in Inzidenz und Prävalenz in den einzelnen Ländern und Kontinenten feststellen. Global betrachtet liegt die Inzidenz der MS bei 2,5 pro 100.000 und die Prävalenz bei 30 pro 100.000. Die regionale MS-Inzidenz ist in Europa mit 3,8 pro 100.000 im weltweiten Vergleich am höchsten, gefolgt vom östlichen Mittelmeerraum mit 2 pro 100.000 und Amerika mit 1,8 pro 100.000. Die höchsten Prävalenz-Zahlen finden sich mit 176 pro 100.000 in Ungarn, 150 pro 100.000 in Slowenien und 149 pro 100.000 in Deutschland. Allgemein kann man sagen, dass es auffällige geographische Verteilungsmuster gibt und die Häufigkeit der Erkrankung mit der Entfernung vom Äquator zunimmt. Weitere Daten zeigen, dass die MS in Ländern mit einem hohen durchschnittlichen Einkommen häufiger auftritt als in Ländern mit niedrigem Einkommen. Zu beachten sind hierbei die regional unterschiedlichen Möglichkeiten der diagnostischen Abklärung, was eine gewisse Dunkelziffer gerade in Ländern mit niedrigem Einkommen vermuten lässt (Weltgesundheitsorganisation, 2008).

1.6 MS bei Kindern und Jugendlichen

1.6.1 Pädiatrische MS und Differentialdiagnosen

Betrachtet man Kinder und Jugendliche, so liegt die Inzidenz von Symptomen, die aufgrund von Entmarkung entstehen, zwischen 0,6 bis 1,66 pro 100.000 Kinder pro Jahr, wobei der prozentuale Anteil der an MS erkrankten unter 18-Jährigen auf zwei bis zehn Prozent geschätzt wird (Harding et al., 2013; Polman et al., 2011; Renoux et al., 2007). Obwohl die Diagnosestellung der MS bei Kindern oftmals eine Herausforderung darstellt, konnte in den letzten Jahren eine weltweite Zunahme der Inzidenz verzeichnet werden (Banwell and Ghezzi et al., 2007). Klinisch wird die Art der Erstmanifestation in verschiedenen Studien unterschiedlich beschrieben. Neben Optikusneuritiden (ON) scheinen die akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM) und die transverse Myelitis (TM) häufige Symptome zu Beginn der Erkrankung zu sein (Polman et al., 2011). Die ersten neurologischen Auffälligkeiten können nach ihrem Auftreten klassifiziert und dadurch einer der im Kollektiv als acquired demyelinating syndrome (ADS, erworbenes Demyelinisierungssyndrom) bezeichneten Erkrankungen zugeordnet werden. Diese Unterteilung spielt für den Patienten eine entscheidende Rolle, da zwischen transienten Erkrankungen und der lebenslangen Erkrankung MS unterschieden werden kann (Krupp et al., 2007). Zu den ADS zählen die ON, ADEM, TM und das CIS (Langer-Gould et al., 2011). Lassen sich die aufgetretenen Symptome lediglich einer Region des ZNS zuordnen, ist die Diagnose einer ON oder TM wahrscheinlich. Die ON ist definiert durch einen akuten oder subakuten Sehverlust, Augenbewegungsschmerzen oder Einschränkungen im Gesichtsfeld (Banwell and Ghezzi et al., 2007). Treten zusätzlich Symptome einer akuten Myelitis auf und lassen sich entweder eine spinale MRT-Läsion über drei oder mehr Segmente oder ein NMO-positiver Antikörpertest nachweisen, spricht man von einer Neuromyelitis optica (NMO) (Krupp et al., 2007).

Für eine ADEM typische, initiale Symptome können Fieber, Kopfschmerzen, meningeale Reizsymptomatik, Lethargie, Para- oder Tetraparese sowie Blasen- und Mastdarmstörungen sein (Huppke et al., 2013). Die Verlaufsform lässt sich unterteilen in monophasisch, rekurrent oder multiphasisch. Von einem monophasischen Verlauf spricht man bei einem ersten klinischen Ereignis, welches mehrere Bereiche des ZNS beeinträchtigt. Das bedeutet, dass sich das klinische Erscheinungsbild polysymptomatisch präsentiert und zusätzlich eine Enzephalopathie nachgewiesen werden muss. Wesensveränderungen oder

Bewusstseinsbeeinträchtigungen wie Lethargie oder Koma sind Zeichen einer Enzephalopathie, welche typischerweise bei der MS nicht auftritt und somit zur Differentialdiagnose ADEM führt. Treten die initialen Symptome nach drei oder mehr Monaten erneut auf, ohne dass sich ein Hinweis auf die Beteiligung anderer, vorher nicht betroffener Hirnareale ergibt, wird der Verlauf als rekurrent beschrieben. Besteht der Verdacht auf eine Beeinträchtigung neuer anatomischer Hirnstrukturen im Vergleich zur ersten klinischen Präsentation der ADEM, bezeichnet man den Verlauf als multiphasisch. Die rekurrente und multiphasische ADEM ist nur schwer von einer MS zu trennen, jedoch konnten Kinder beobachtet werden, die keine anhaltenden Demyelinisierungsprozesse zeigten, welche für eine lebenslange Erkrankung wie der MS sprechen würden. Diese Unterscheidung spielt sowohl für die Therapieplanung als auch für die zu erwartende Beeinträchtigung der Lebensqualität eine entscheidende Rolle. Aus einer Studie, die adulte und pädiatrische ADEM-Patienten vergleicht, geht hervor, dass die Prognose in beiden Gruppen gut war, jedoch bei Erwachsenen der klinische Verlauf schwerwiegender und die Genesung schlechter war als bei Kindern (Ketelslegers et al., 2011).

Die CIS-Kriterien für Kinder und Erwachsene unterschieden sich nicht. Dabei kann sich die erste akut-klinische Episode sowohl mono- als auch multifokal präsentieren. Eine Enzephalopathie tritt in der Regel nicht auf (Krupp et al., 2007). Typische klinische Erscheinungsformen des pädiatrischen CIS sind zum einen Hemiplegien, zum anderen cerebelläre Ausfallerscheinungen. Im Vergleich zu pädiatrischen ADEM-Patienten lassen sich bei pädiatrischen CIS-Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit positive oligoklonale Banden im Liquor sowie ein erhöhtes Risiko für die Transition zur MS im Verlauf nachweisen (Dale and Pillai, 2007).

Die Diagnosestellung der MS bei Kindern erfolgt anhand der gleichen Kriterien, die auch für Erwachsene gelten (Krupp et al., 2007). Die Entscheidung zwischen den verschiedenen Differentialdiagnosen wird durch Laboruntersuchungen unterstützt. Oligoklonale Banden im Liquor helfen nicht nur zur Differenzierung zwischen ADEM und CIS, sondern finden sich bei 90 % der Kinder mit MS. Durch einen positiven Serum-Antikörpertest gegen Aquaporin-4 (NMO-IgG) lässt sich die NMO von der MS unterscheiden (Banwell and Ghezzi et al., 2007).

1.6.2 Verlaufsformen der kindlichen MS

Mehr als 97 % der MS-Patienten mit Erstmanifestation vor dem 18. Lebensjahr leiden an einer RRMS. In klinischen Studien zeigten diese Patienten eine hohe Schubfrequenz in den

ersten Jahren nach Krankheitsbeginn, welche sich im Schnitt nach fünf Jahren reduzierte (Polman et al., 2011). Die anfangs hohe Rate an Schüben impliziert einen inflammatorisch aktiveren Krankheitsverlauf bei in der Kindheit beginnender Erkrankung. Trotz der zunächst hohen Krankheitsaktivität ist die initiale Progression jedoch langsamer als bei adulter MS. Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich auf eine stärker ausgeprägte Plastizität, geringere Neurodegeneration und potentiell höhere Reparatur- und Remyelinisierungskapazitäten des jungen Immunsystems zurückzuführen (Gorman et al., 2009). In der Regel erholen sich Kinder nahezu vollständig von klinisch relevanten Schüben, zum Beispiel erlangen 85 % der pädiatrischen ON-Patienten ihre komplette Sehfunktion wieder. Die vollständige Genesung kann sich über einen Zeitraum von mehreren Monaten erstrecken. Bleibende Schäden und die Entwicklung zur SPMS treten normalerweise nach mehr als 15 Jahren nach dem ersten Schubereignis auf. Auch scheint der Zeitraum zwischen Erstmanifestation und dem Auftreten körperlicher Einschränkungen, die durch Änderungen des EDSS-Score ermittelt wurden, bei frühem Erkrankungsbeginn länger zu sein, als derselbe bei späterer Ersterkrankung (Waldman et al., 2014). Dies könnte ein Grund dafür sein, dass Symptome der MS in jungen Jahren oft nicht richtig erkannt werden.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass im Schnitt bei kindlichen MS-Patienten zehn Jahre später bleibende Behinderungen auftreten, allerdings die Patienten mit dem kindlichen Auftreten der MS zehn Jahre jünger als adulte MS-Patienten mit vergleichbarer Beeinträchtigung sind (Banwell and Ghezzi et al., 2007); Harding et al., 2013; Renoux et al., 2007).

Die primär progrediente Verlaufsform tritt im Kindesalter sehr selten auf. In etwa 80 % der pädiatrischen Fälle ähnelt die Art der Erstmanifestation den Symptomen des adulten CIS. In der Regel tritt die MS während der aktiven Hirnreifung und in Schlüssel-Entwicklungsjahren des kindlichen Gehirns auf (Polman et al., 2011).

1.6.3 Kognitive Beeinträchtigung

Laut einer Studie aus den USA leiden in etwa ein Drittel der pädiatrischen MS- oder CIS-Patienten unter kognitiven Beeinträchtigungen. Auffällig waren vor allem eine Verlangsamung der Informationsverarbeitung (Huppke et al., 2013) und Defizite in der Aufmerksamkeit, der Sprache sowie der visuomotorischen Integration (Waldman et al., 2014). Der Einfluss der kognitiven Beeinträchtigung im Kindesalter ist wahrscheinlich als dramatisch einzustufen, da die noch andauernde Hirnentwicklung gestört wird und somit die

Wahrnehmung und Kognition nachhaltig negativ beeinflusst werden kann. Viele betroffene Kinder sind dadurch in schulischen, alltäglichen und sozialen Leistungen geschwächt. Demgegenüber stehen die Gehirnplastizität und Reparaturmechanismen, die in kindlichen Gehirnen besser ausgeprägt sind und somit eine Erholung oder Kompensierung positiv beeinflussen (Amato et al., 2008). Zum jetzigen Stand der Forschung ist zwar eine kognitive Beeinträchtigung bei etwa 30 % der pädiatrischen MS-Patienten festzustellen, jedoch gibt es noch keine aussagekräftigen Studien zum Langzeitoutcome der Kognition, der Sprachentwicklung oder der sozialen Unabhängigkeit (Banwell and Ghezzi et al., 2007). Fatigue ist eines der häufigsten subjektiv berichteten Symptome bei Erwachsenen MS-Patienten und tritt schätzungsweise bei 20-73 % der pädiatrischen MS-Patienten auf. In einer niederländischen Studie, die den Zusammenhang zwischen Fatigue bzw. Depression und MS bzw. monophasische Erkrankungen untersucht hat, konnte gezeigt werden, dass in der MS-Gruppe Fatigue und Depression miteinander korrelieren. Bei monophasischen Erkrankungen trat Fatigue nur sehr selten auf. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit anderen Studien, in denen Fatigue bei 20-49 % der Kinder mit MS als Symptom angegeben wurde. Die genaue Ätiologie und Pathophysiologie der Fatigue konnte bisher nicht geklärt werden (Ketelslegers et al., 2010).

1.6.4 MRT-Diagnostik bei pädiatrischer MS

Die Diagnosestellung erfolgt durch die gleichen Kriterien wie für Erwachsene in Anlehnung an die McDonald-Kriterien, wobei gerade bei Kindern die Bildgebung mittels MRT immer mehr an Bedeutung erlangt. Das spinale MRT sollte dabei auch zur Standarddiagnostik gehören, was bisher nicht routinemäßig der Fall ist (Waldman et al., 2014). Neben der differentialdiagnostischen Abklärung spielt die Bildgebung mittels MRT auch eine entscheidende Rolle in der Therapieplanung und der Kontrolle des Therapieerfolges. Um die MRT-Diagnostik einheitlich und möglichst genau zu strukturieren, wurde von einem Expertenkomitee eine Liste mit 16 Parametern entworfen, welche als empirisch belegte MRT-Charakteristika für akute ZNS-Demyelinisierung und RRMS gelten. Dieses anhand der Parameter entworfene Werkzeug muss vor allem in der diagnostischen Radiologie noch erprobt werden (Verhey et al., 2013).

Untersuchungen konnten zeigen, dass Kinder in der Regel größere Volumina von T2- und T1-gewichteten Läsionen bieten als erwachsene MS-Patienten. Die MRT-Befunde lassen sich zum Teil schwer mit der klinischen Krankheitsprogression direkt in Verbindung setzen (Yeh

et al., 2009). In anderen Untersuchungen imponierte eine uneinheitliche Verteilung T2-gewichteter und kontrastmittelaufnehmender Läsionen bei Kindern mit MS, was die individuelle Heterogenität dieser Erkrankung unterstreicht (Chitnis et al., 2013). Lokalisationsbezogene Analysen weisen eine häufigere pädiatrische Beeinträchtigung infratentorieller Regionen wie des Hirnstamms nach, speziell der Pons. Dadurch wird die heranreifende weiße Substanz als Zielstruktur der kindlichen MS in den Vordergrund gerückt (Ghassemi et al., 2014). Zusätzlich fand sich in einer Studie eine erhöhte Anzahl an Läsionen in der grauen Substanz bei Kindern, die aber in keinen Zusammenhang mit der Krankheitsdauer oder dem Grad der Behinderung gebracht werden konnte. Trotzdem war auffällig, dass Atrophien der grauen Substanz überwiegend in schon lange bestehender MS auftreten (Yeh et al., 2009) und mit Symptomen kognitiver und physischer Beeinträchtigung korrelieren (Aubert-Broche et al., 2011). Obwohl bei Kindern die Krankheitsaktivität sowohl klinisch als auch bildgebend höher als bei Erwachsenen ist, tritt eine bleibende Beeinträchtigung erst später auf (Yeh et al., 2009). Ein Grund für das langsame Fortschreiten der Erkrankung kann in der relativen Erhaltung kortikaler Aktivitätsmuster und der voranschreitenden Rekrutierung zusätzlicher Gehirnareale gesehen werden (Rocca et al., 2010).

1.6.5 Genetik und Immunsystem

Der größte genetische Risikofaktor ist bei Kindern, ebenso wie bei Erwachsenen, ein allelischer Polymorphismus im HLA-DRB1-Gen, HLA-DRB1*15. Anhand einer kanadischen Studie konnte gezeigt werden, dass diese Allele einen Risikofaktor für die Entwicklung einer MS, nicht jedoch für die Entwicklung eines ADS darstellen. Des Weiteren gilt dieser Zusammenhang nur für Kinder mit europäischem Ursprung (Disanto et al., 2011). Die für die akute ZNS-Demyelinisierung verantwortlichen Antikörper gegen Myelin-Proteine wie das Myelin basische Protein (MBP, myelin basic protein) und das Myelin Oligodendrocyten Glycoprotein (MOG) konnten bei 25 – 50 % der Kinder nachgewiesen werden. MOG-Antikörper finden sich bei Erwachsenen nur sehr selten (McLaughlin et al., 2009). Da diese Autoantikörper zur Pathogenese der entzündlichen ZNS-Erkrankungen beitragen, wurde durch genauere Analysen versucht, spezifische Biomarker sowohl für die MS als auch für das differentialdiagnostische ADS zu identifizieren. Charakteristisch für MS sind Serumantikörper vom IgM-Typ gegen MBP, Proteolipid-Protein (PLP), MOG und Oligodendrocyten-spezifisches-Protein (OSP). Die ADEM zeichnet sich durch IgG-

Serumantikörper gegen MBP, PLP, MOG und alpha-B-crystallin aus. Demzufolge kann ein kombiniertes IgG- und IgM-Profil bei der Differenzierung zwischen MS und ADEM nützlich sein (van Haren et al., 2013). Zusätzlich wurden hohe MOG-Antikörper Titer vor allem bei sehr frühem Erkrankungsbeginn festgestellt. Da sich die Prognose und Therapie der ADEM und MS essentiell voneinander unterscheiden, gewinnt die genaue Differenzierung zwischen den beiden Diagnosen immer mehr an Bedeutung. Weitere prospektive Studien zur Bestimmung des Einflusses von MOG-Autoantikörpern auf die MS oder ADEM sind erforderlich (McLaughlin et al., 2009).

MBP-Antikörper konnten sowohl bei gesunden als auch bei an MS erkrankten Kindern nachgewiesen werden, jedoch weisen die Antikörper bei erkrankten Kindern eine überraschend hohe Bindungsaffinität auf. Sie können das ZNS während inflammatorischer Phasen infiltrieren und haben eine krankheitsmodifizierende Kapazität im Sinne einer diffusen, multifokalen klinischen Präsentation. In der Regel sind diese Antikörper der Subgruppe IgG1 zuzuordnen, einer Untergruppe mit komplementaktivierender und antikörperabhängiger zytotoxischer Eigenschaft (O'Connor et al., 2010).

Als weiterer möglicher genetischer Risikofaktor wird ein glialer Kalium-Kanal - Kir4.1 - vermutet. Jedoch ist die aktuelle Datenlage nicht eindeutig. Manche Studien stellten keinen Zusammenhang zwischen Immunglobulinen gegen Kir4.1 und der Entstehung einer MS fest (Brickshawana et al., 2014), andere identifizierten diesen Kaliumkanal als Zielstruktur der Autoantikörper-Antwort in einer MS-Subgruppe (Srivastava et al., 2012). Auch bei Kindern mit MS oder CIS konnten in einer Studie Kir4.1-IgG nachgewiesen werden (Kraus et al., 2014). Der genaue Zusammenhang zwischen diesem Kalium-Kanal und entzündlichen ZNS-Erkrankungen bleibt umstritten.

Betrachtet man das Immunsystem betroffener Kinder, fallen ein hoher Anteil naiver T-Zellen und ein relativer Mangel an Thymus-emigrierten Zellen auf, was dem typischen T Zell Profil eines Erwachsenen ähnelt und demnach einer vorzeitigen Reifung des kindlichen Immunsystems entspricht. Nicht nur das T Zell Profil unterscheidet betroffene junge Patienten von gesunden Kindern vergleichbaren Alters, sondern auch die Funktion dieser Zellen. Auffällig ist eine geringere Suppressions-Kapazität und damit verbunden ein funktioneller Defekt der Immunkontrolle sowie eine erhöhte T-Zell-Reaktivität gegen Myelin (Waldman et al., 2014).

1.6.6 Therapie der pädiatrischen MS

Im Allgemeinen unterscheidet sich die MS-Basistherapie bei Kindern nicht wesentlich von der bei Erwachsenen, wobei noch keine aussagekräftigen Daten zu den neuen oralen und intravenösen Medikamenten oder der second-line Therapie bei Kindern vorliegen (Waldman et al., 2014). Die Therapie der im Kindesalter beginnenden MS basiert lediglich auf Daten, die aus Studien erwachsener Probanden gewonnen wurden.

Wie oben beschrieben, ist die häufigste Verlaufsform der pädiatrischen MS die RRMS mit einer höheren Schubrate als bei Erwachsenen. Deshalb liegt das hauptsächliche Ziel der Therapie in der schnellen Erholung nach einem Schub, der Schubprophylaxe sowie der Prävention von Krankheitsprogression und Neurodegeneration.

Im akuten Schub hat sich die intravenöse Cortisonstoßtherapie etabliert. Die aktuell empfohlene Dosis liegt bei 10-30 mg Methylprednisolon/ kg Körpergewicht für drei bis fünf Tage. Obwohl sich die Symptome im Idealfall unter dieser Therapie komplett zurückbilden, lässt sich kein Einfluss auf den Langzeitverlauf erkennen. Eskalationsmaßnahmen bei Patienten mit sehr schweren Schüben oder einer unvollständigen Symptomrückbildung sind entweder ein weiterer Hochdosis-Cortisonstoß oder intravenöse Immunglobuline 2 g/kg Körpergewicht für zwei bis fünf Tage. Für therapieresistente Patienten käme als ultima ratio ein Plasmaaustausch in Frage (Ghezzi, 2010).

Um eine Krankheitsprogression und weitere Schübe zu vermeiden, kommen immunmodulatorische Substanzen zum Einsatz. Zur first-line Therapie der RRMS zählen *Interferon-beta-Präparate* (Avonex, Rebif, Plegridy, Betaferon, Extavia), welche die T- und B-Zellfunktion sowie die Zytokinfunktion beeinflussen und *Glatirameracetat* (Copaxone) (Chitnis and Ghezzi et al., 2016), welches regulatorische T-Zellen stimuliert. Der genaue Wirkmechanismus konnte noch nicht geklärt werden. Sowohl Interferone als auch Glatirameracetat erwiesen sich als sicher und gut verträglich bei der Behandlung kindlicher MS. Zusätzlich wird die Schubfrequenz und Krankheitsprogression reduziert und die MRT-Aktivität vermindert. Betaferon ist außerdem zur Behandlung der SPMS zugelassen (Ghezzi, 2010). Verschiedene Studien konnten die gute Verträglichkeit von Interferon-Präparaten nachweisen (Basiri et al., 2012). Das frühe Einsetzen einer Therapie soll sowohl das Risiko weiterer Schübe und krankheitsbezogene Beeinträchtigungen reduzieren als auch Gehirnschäden verhindern. Um mögliche Nebenwirkungen auf andere Organsysteme frühzeitig zu detektieren, wird eine zu Beginn monatliche Blutkontrolle empfohlen, die bei unauffälligen Blutwerten in größeren Zeitabständen durchgeführt werden kann (Ghezzi,

2010). In diesem Zusammenhang wurde ein Fall berichtet, bei dem die Therapie mit Glatirameracetat zu einer akuten Hepatotoxizität geführt hat, was die Notwendigkeit von regelmäßigen Laborkontrollen unterstreicht (Makhani et al., 2013).

Für Patienten mit einer sehr hohen Krankheitsaktivität oder einem therapierefraktären Verlauf sollte eine second-line Therapie in Betracht gezogen werden. Mögliche zur Verfügung stehende Substanzen sind Natalizumab (Tysabri), Mitoxantron (Ralenova) oder Cyclophosphamid. *Natalizumab* hat einen starken Einfluss auf die Krankheitsaktivität, indem es die Schubfrequenz sowie die Progression reduziert. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der an very late Antigen (VLA) auf T-Lymphozyten bindet und die Migration von T-Zellen in das ZNS blockiert. Verabreicht wird Natalizumab alle 28 Tage intravenös. Vorläufige Daten zeigen, dass diese Substanz bei Kindern sowohl sehr effektiv wirkt als auch sehr gut verträglich ist (Wingerchuk and Carter, 2014). Trotzdem muss das erhöhte Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) – bei anti-JC-Virus Antikörper positiven Patienten mit einem Risiko von je nach Vortherapie ca. 1:100 – 1:1000 – sowie anderer Erkrankungen wie einem Melanom gerade bei Kindern gegen den Nutzen der Therapie gut abgewogen werden. Bei der Anwendung von Natalizumab sollte eine anti-JCV Antikörper-Testung alle sechs Monate erfolgen, da eine Serokonversion in 2-3 % stattfinden kann (Cross and Naismith, 2014; Wingerchuk and Carter, 2014). Häufige Nebenwirkungen der Natalizumab-Therapie sind Fatigue und allergische Reaktionen nach Infusionen, die in adulten Populationen aufgetreten sind (Yeh and Weinstock-Guttman, 2010). Obwohl das Risiko einer PML unter anderem mit der Dauer der Therapie zusammenhängt (Ghezzi, 2010), waren in einer Studie mit neun pädiatrischen Patienten aus sieben verschiedenen Zentren auch nach mehr als 24 Monaten keine Zeichen einer PML festzustellen (Arnal-Garcia et al., 2013). *Mitoxantron* ist ein Vertreter der Immunsuppressiva, der unter anderem hemmend auf antigenpräsentierende Zellen wirkt, welche bei der zellulären Immunreaktion der MS eine entscheidende Rolle spielen. Mitoxantron ist zwar zur Therapie einer aktiven MS bei Erwachsenen zugelassen, sollte aber aufgrund des erhöhten Risikos für schwere Erkrankungen wie Leukämie, Kardiomyopathien, Infektionen und Unfruchtbarkeit bei Kindern nicht zum Einsatz kommen. Selbst für Erwachsene ist die Therapiedauer aufgrund von dosisabhängigen Nebenwirkungen auf zwei Jahre bzw. eine Höchstdosis von 108 mg/m² Körperoberfläche (maximal 140 mg/m²) beschränkt (Wingerchuk and Carter, 2014). Es liegen keine Daten zur Therapie der pädiatrischen MS mit Mitoxantron vor. Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils wird Mitoxantron zunehmend von Natalizumab und anderen potenten neuen Immunmodulatoren und neuen Immunsuppressiva

ersetzt (Cross and Naismith, 2014). Trotz fehlender Zulassung von *Cyclophosphamid* zur MS-Therapie, wird eine potentiell starke Reduktion der Krankheitsaktivität vermutet (Ghezzi, 2010). Cyclophosphamid zählt zu den Zytostatika mit zytotoxischer Wirkung, welche durch DNA Einzel- und Doppelstrangbrüche in sich schnell teilenden Zellen vermittelt wird. In mehreren Studien wurden häufig auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Lymphopenie und Haarausfall (Ghezzi et al., 2010) beobachtet, sodass man sich auf eine limitierte Behandlung sorgfältig ausgewählter Patienten mit sehr aggressiv verlaufender MS geeinigt hat (Ghezzi, 2010).

Neben den genannten Substanzen gibt es neue Behandlungsmöglichkeiten mit oral verfügbaren Medikamenten und monoklonalen Antikörpern. Zu den oralen Substanzen zählen orale Cladribine (Mavenclad), Teriflunomid (Aubagio), Dimethylfumarat (Tecfidera), Fingolimod (Gilenya) und Fampridin (Fampyra). Letzteres wird lediglich zur symptomatischen Therapie sowie zur Verbesserung der Gehfähigkeit eingesetzt (Reich et al., 2018; Wingerchuk and Carter, 2014). Rituximab (Mabthera, nur offlabel eingesetzt), Daclizumab (Zinbryta; wurde allerdings bereits im März 2018 wieder vom Markt genommen aufgrund von unerwünschten, unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen) (European Medicines Agency - News and Events - EMA urgently reviewing multiple sclerosis medicine Zinbryta following cases of inflammatory brain disorders), Ocrelizumab (Ocrevus) und Alemtuzumab (Lemtrada) zählen zu den monoklonalen Antikörpern (Ghezzi, 2010; Reich et al., 2018). Die therapeutische Behandlung von Kindern mit den neuen oralen und antikörperenthaltenden Substanzen wurde noch nicht hinreichend untersucht (Chitnis and Ghezzi et al., 2016).

Die Behandlung der pädiatrischen MS bedarf jedoch nicht nur einer medikamentösen Therapie und der Betreuung eines Neurologen, sondern sollte durch psychologische und soziale Begleitung durch ein multidisziplinäres Team aus Psychologen, Verhaltens- / Physiotherapeuten und Sozialarbeitern unterstützt werden (Ghezzi, 2010).

1.6.7 Risikofaktoren

Im Zusammenhang mit der späteren Entwicklung einer MS stehen weibliches Geschlecht und Alter unter elf Jahren bei Krankheitsbeginn. Der Einfluss des Geschlechts könnte durch Sexualhormone bedingt sein im Sinne eines protektiven Effekts männlicher Hormone (Banwell und Krupp et al., 2007). Der frühe Beginn der MS vor dem elften Lebensjahr steht

in Verbindung mit größeren Läsionen im Vergleich zu Teenagern (Polman et al., 2011).

Weitere prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer MS sind eine positive Familienanamnese für ON oder MS sowie das Fehlen von Änderungen im geistigen Zustand zu Krankheitsbeginn (Banwell and Ghezzi et al., 2007).

Der Zusammenhang zwischen viralen Infektionen und der Entstehung pädiatrischer MS war in einer US-Kohorte nachweisbar. Dieser negative Einfluss wird für das Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalie-Virus (CMV) und Herpes-simplex-Virus (HSV) vermutet (Waldman et al., 2014), wobei die aktuelle Studienlage kontrovers erscheint. Als potentielle Mechanismen, die virale Infektionen als Triggerfaktoren für entzündliche ZNS-Erkrankungen beschreiben, kommen molekulares Mimikri, Epitop-Verbreitung oder Bystander-Aktivierung in Frage. Bystander-Aktivierung basiert auf der Tatsache, dass virale Infektionen inflammatorische Prozesse in Gang setzen und zur Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen führen, welche die potentielle Fähigkeiten haben, autoreaktive Lymphozyten zu aktivieren (Wunsch et al., 2016). Der einzige Risikofaktor, der konsequent mit der Entwicklung einer MS im Kindesalter in Verbindung gebracht werden kann, ist eine abgelaufene Infektion mit EBV. Um in B-Zellen eindringen zu können, benötigt dieses Virus einen Korezeptor, der vom HLA-DRB1-Gen kodiert wird (Waubant et al., 2013). Einmal in die Zelle eingedrungen, kann das Virus dort lebenslang persistieren und reaktiviert werden (Yea et al., 2013), was die Voraussetzung für eine anhaltende Kreuzreaktion der Autoimmunantwort sein kann (Pohl et al., 2006). Eine genaue Korrelation zwischen dem HLA-Genen und EBV gelang bisher noch nicht. Obwohl eine abgelaufene HSV-Infektion bei Kindern mit MS häufiger festgestellt wird als in gesunden Kontrollgruppen, besteht derzeit noch kein definitiver Zusammenhang. Jedoch scheint das Vorhandensein von HLA-DRB1 neben einem positiven HSV-Status das Risiko einer MS zu reduzieren. Die potentielle Gefahr der Entwicklung einer MS mit gleichzeitig stattgefundenener HSV-Infektion ist demnach vom individuellen HLA-DRB1-Status abhängig (Waubant et al., 2011). Der Einfluss des CMV-Status scheint hingegen in der Literatur nicht klar definiert. Zum einen konnte eine Verbindung zwischen der B-Zell-Antwort auf CMV und der Krankheitsaktivität hergestellt werden (Wunsch et al., 2016), zum anderen wurde eine abgelaufene CMV-Infektion mit einer geringeren MS-Wahrscheinlichkeit assoziiert (Waubant et al., 2011). Die aktuelle Datenlage unterstreicht den Einfluss viraler Infektionen auf die Immunpathologie der MS, wobei die genauen Auswirkungen noch nicht endgültig klar sind (Wunsch et al., 2016).

Als weitere Risikofaktoren wurden niedrige Vitamin D-Spiegel, Zigarettenrauch sowie Übergewicht in der Jugend festgestellt (Waldman et al., 2014). Die aktive Form des Vitamin

D, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, verfügt über immunmodulatorische Eigenschaften sowohl im angeborenen als auch erworbenen Immunsystem und könnte deshalb mit der Immunantwort auf Viren in Verbindung gebracht werden. Nach einer abgelaufenen EBV-Infektion ist es möglich, dass niedrige Vitamin D-Spiegel die Reaktivierung des Virus begünstigen (Mowry et al., 2011). Des Weiteren ist ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin D-Level und der Schubfrequenz in pädiatrischer MS herstellbar, was den therapeutischen Nutzen einer Vitamin D-Substitution verdeutlicht. Eine stärkere Korrelation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und der Reduktion der Schubrate konnte bei DRB1-positiven Kindern nachgewiesen werden (Mowry et al., 2010).

In adulten Kohorten wird das Risiko für MS bei Rauchern auf 40-80 % geschätzt. Als zugrundeliegende Ursache kommt zum einen ein direkter Effekt des Zigarettenrauchs auf die Blut-Hirn-Schranke infrage, zum anderen ein toxischer Effekt von Inhaltsstoffen des Zigarettenrauchs auf das ZNS. Eine Studie zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit einer MS bei Kindern mit Eltern, die Zuhause rauchen, höher ist als in einem rauchfreien Haushalt. Die Expositionsdauer spielt dabei eine wichtige Rolle (Mikaeloff et al., 2007).

In den vergangenen Jahren nahm die Inzidenz an kindlichem Übergewicht stetig zu und steigt auch heute noch weiter an. Der Einfluss von Übergewicht auf eine erhöhte Morbidität bei MS konnte vor allem für jugendliche Mädchen bestätigt werden. Da Jungen meist keine Assoziation zwischen Gewicht und MS zeigen, rücken die weiblichen Sexualhormone, insbesondere Östrogen, als ein möglicher negativer Einflussfaktor in den Fokus, vor allem in Kombination mit inflammatorischen Mediatoren wie Cytokine (Hedstrom et al., 2014), die das Fettgewebe freisetzt (Langer-Gould et al., 2013). Eine Gewichtsreduktion spielt in diesem Fall eine aus gesundheitlicher Sicht mehrfach entscheidende Rolle.

1.7 EDSS

Um die neurologische Untersuchung einheitlich bewerten und quantifizieren zu können, wurde der EDSS (expanded disability status scale) -Wert in den klinischen Alltag eingeführt. Er dient zur Beurteilung vorhandener Symptome, die in verschiedene Kategorien eingeteilt und in Abhängigkeit des Schweregrades mit einem Punktesystem korreliert werden. Durch diese Einteilung erfolgt die objektive Darstellung der subjektiv berichteten und aus dem Untersuchungsbefund erhobenen Auffälligkeiten. Die Kontrolle der Verlaufsentwicklung des

einzelnen Patienten sowie ein Vergleich zwischen verschiedenen Patienten ist dadurch möglich. Diese Information spielt nicht nur in klinischen Studien eine entscheidende Rolle, sondern ist auch wegweisend in der Therapieentscheidung und -kontrolle. Zu beachten gilt, nur Symptome in die Berechnung des EDSS-Wertes mit einfließen zu lassen, die durch die MS bedingt sind. Temporäre Befunde oder chronische Beschwerden, die durch andere Erkrankungen hervorgerufen werden, müssen registriert, aber nicht mit einberechnet werden. Dazu zählen unter anderem Immobilisation nach Fraktur oder Amputationen, die zu Bewegungseinschränkungen führen, aber nicht zu den Symptomen einer MS gezählt werden können.

Der EDSS setzt sich aus sieben Funktionssystemen zusammen. Pro System wird je nach Art und Ausmaß der Beeinträchtigung ein Score erreicht (FSS, functional system score):

1. Visuelle Funktion: beurteilt werden das Gesichtsfeld und Skotome, FSS 0 – 6
2. Hirnstammfunktion: beurteilt werden extraokuläre Bewegungseinschränkung, Nystagmus, Trigeminiusschaden, Facialisschwäche, Hörverlust, Dysarthrie, Dysphagie und andere kraniale Hirnnerven, FSS 0 – 5
3. Pyramidale Funktion: beurteilt werden Reflexe, Kraftgrade, Muskelfunktionstests, Spastik in den Extremitäten, spastisches Gangbild und allgemeine motorische Darbietung, FSS 0 – 6
4. Cerebelläre Funktion: beurteilt werden Kopftremor, Ataxie in Rumpf, Extremitäten und Gang, Geradeausgehen, Romberg-Test und andere cerebelläre Testungen, FSS 0 – 5
5. Sensorische Funktion: beurteilt werden Oberflächensensibilität, Vibrationsempfinden und Propriozeption, FSS 0 – 6
6. Blasen- und Mastdarmfunktion: beurteilt werden Harnverhalt, Harndrang, Inkontinenz, Katheterisierung und Darmfunktion, FSS 0 – 6
7. Cerebrale Funktion: beurteilt werden Depression und Euphorie, Denkfähigkeit und Fatigue, FSS 0 – 5

Zusätzlich wird die Gehfähigkeit nach Strecke und Notwendigkeit von Hilfsmitteln eingeteilt. Der verwendete Score wird als Ambulation Score bezeichnet und kann Werte zwischen null und zwölf erreichen.

Jede Punktzahl (Score) der acht verschiedenen Kategorien (FSS und Ambulation Score) geht in die Berechnung des EDSS mit ein. Insgesamt reicht der EDSS von 0 (normaler neurologischer Status, alle FSS 0) bis 10 (Tod durch MS) (Kurtzke, 1983).

2. Zielsetzung und Hypothesen

Ziel der Arbeit ist, aus dem Kollektiv der MS-Patienten der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg diejenigen herauszufinden, deren Ersterkrankung vor dem 18. Lebensjahr aufgetreten ist. Diese Patienten sollen dann hinsichtlich der Art der Erstmanifestation, dem genauen Erkrankungsbeginn sowie dem Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht werden, wobei zusätzlich auf im Verlauf erhobene Untersuchungsbefunde geachtet wird. Dabei ist die Erstvorstellung in einem Krankenhaus oder einer niedergelassenen Praxis aufgrund von neurologischen Symptomen von besonderer Bedeutung. Es gilt anhand dieser Informationen herauszufinden, wie sich die MS anfangs manifestiert hat und ob sich dabei Besonderheiten zeigen. Das Intervall zwischen dem Auftreten der ersten neurologischen Symptome bis zur Diagnosestellung soll ermittelt werden, um eine Zeitspanne festzulegen. Diese Zeitspanne gibt Auskunft darüber, wie lange es vom ersten Symptom bis zur endgültigen Diagnose der MS gedauert hat. Des Weiteren erfolgt die Analyse der im Verlauf erhobenen Untersuchungsbefunde. Dadurch soll eine Aussage über die Entwicklung der Erkrankung bei Erstaufreten in der Kindheit oder Jugend getroffen und besondere Merkmale herausgearbeitet werden.

Zusätzlich wird durch die retrospektive Analyse der Daten angestrebt, mehr über die Ursachen und die beeinflussenden sowie auslösenden Faktoren der MS herauszufinden. Dies soll durch die Auswertung von Komorbiditäten und anderer Risikofaktoren erfolgen.

Anschließend ist als prospektive Komponente die Begleitung und wiederholte Untersuchung der Patienten sinnvoll, um genauere Aussagen über den Verlauf und die Entwicklung einer MS, vor allem bei frühem Erkrankungsbeginn, treffen zu können. Dazu werden die unterschiedlichen klinischen Dimensionen beurteilt und zusätzlich neuropsychologische Testverfahren, bildgebende Untersuchungen sowie Serum- und Liquorproben herangezogen. Letztere sollen im Rahmen der klinischen Routine zur Laboranalyse und immunologischen Bestimmung verwendet werden. Der prospektive Teil ist nicht Inhalt dieser Arbeit.

Durch die Erfassung und Auswertung der Daten werden folgende Hypothesen überprüft:

1. Die Art der Erstmanifestation bei Kindern ist gleich der bei Erwachsenen und der anderer pädiatrischer Kollektive.
2. Das Geschlechterverhältnis bei unter 18-Jährigen MS-Patienten ist gleich dem bei Erwachsenen MS-Patienten und dem anderer pädiatrischer Kollektive.

3. Der Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung ist bei Kindern im Schnitt genauso lang wie bei Erwachsenen und anderen pädiatrischen Kollektiven.
4. Die unterschiedlichen Verlaufsformen treten mit gleicher Häufigkeitsverteilung bei Kindern wie Erwachsenen auf.

3. Methodik

3.1 Datensammlung

Grundlage der Dissertation war die Aktenauswertung der MS Patienten der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg, deren Erstmanifestation vor oder während des 18. Lebensjahres war. Dazu mussten die Archive der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg durchgearbeitet werden. Von den drei vorhandenen Archiven wurde mit dem größten begonnen, welches die Akten von Patienten aufbewahrt, die vor dem Jahr 2015 in der Neurologie im Bezirksklinikum vorstellig waren.

3.1.1 Akten aus dem „großen“ Archiv

Aufgrund einer elektronischen Liste gab es eine Vorauswahl aller Patienten mit der Diagnose Encephalomyelitis disseminata (ICD 10: G35.X), nach Geburtsdatum aufgeführt, welche im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 30.06.2015 ambulant behandelt wurden. Die Erstellung der Liste erfolgte mittels EDV-Suchanfrage und beinhaltete 1590 Personen, deren Akten anhand des angegebenen Geburtsdatums aus dem Archiv herausgesucht werden mussten. Dabei war zu beachten, dass zu vielen Patienten nicht nur eine, sondern häufig mehrere Akten vorlagen, unterteilt in stationären und ambulanten Aufenthalt. Von jedem Patienten wurden alle vorhandenen Unterlagen gesammelt. Anschließend erfolgte die Untersuchung der ausgewählten Akten auf die genaue Diagnose, den Zeitpunkt der Erstmanifestation sowie den Zeitpunkt der Diagnosestellung. Von den 1590 Patienten hatten 1267 die Diagnose MS, 42 Akten waren nicht auffindbar und 281 Patienten bekamen eine andere Krankheit diagnostiziert. Wenn die Diagnose einer MS, unabhängig von der Verlaufsform, gestellt worden war, wurde anhand des Geburtsjahres und des Jahres der Erstmanifestation das Alter beim erstmaligen Auftreten von Symptomen ausgerechnet und somit bestimmt, welche Patienten in die Studie passen. Es erfolgte die separate Aufbewahrung der Akten dieser Personen. Insgesamt konnten 79 Patienten mit Erstmanifestation vor dem 18. Lebensjahr und 26 Patienten mit Erstmanifestation im Alter von 18 Jahren ausgemacht werden. Von diesen 105 Personen wurden fünf ausschließlich anhand von im System gespeicherten Arztbriefen identifiziert, da keine Akten in den Archiven zu finden waren.

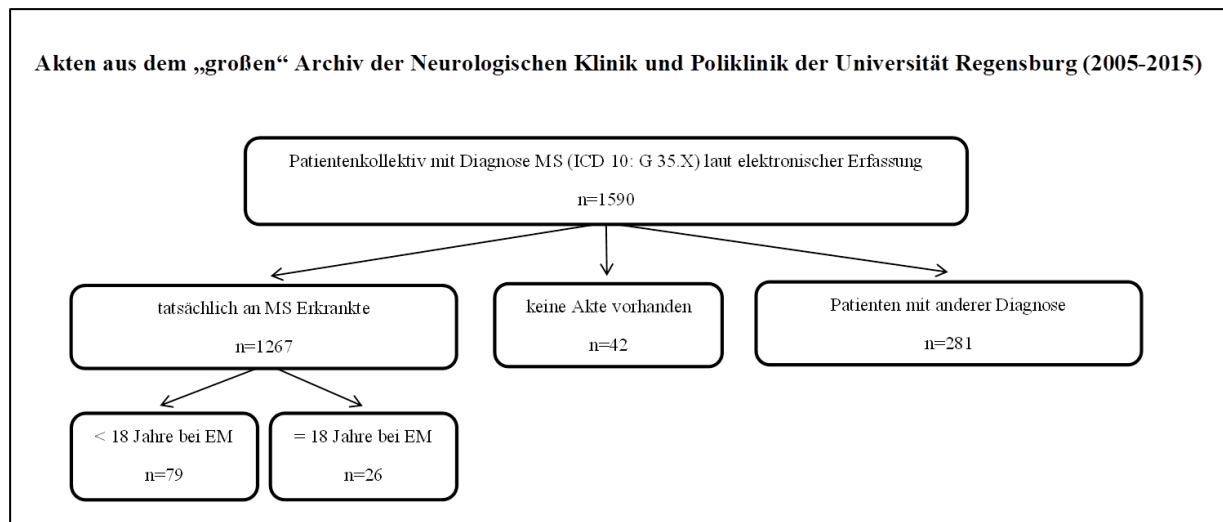


Abbildung 1: Aufteilung der durchgearbeiteten Akten im „großen“ Archiv

Das große Archiv der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg beinhaltet Akten ambulant behandelter Patienten; der hier angegebene Aufbewahrungszeitraum erstreckt sich vom 01.01.2005 bis 30.06.2015; n(MS-Patienten mit EM≤18 Jahre)=105. EM, Erstmanifestation; MS, Multiple Sklerose

3.1.2 Akten aus den „neuen“ Archiven

Anschließend wurden die beiden „neuen“ Archive durchsucht, in denen die ambulanten Akten aus den Jahren 2015 und 2016 zu finden sind. Das Vorgehen unterschied sich dabei von dem im „großen“ Archiv, da es für die aktuellen Archive keine elektronische Liste oder sonstige Auswahl der vorstelligen MS-Patienten in 2015 oder 2016 gab. Demnach mussten in den beiden Aufbewahrungsräumen „neues Archiv“ und „Archiv Leitstelle“ alle dort vorhandenen Akten aus den Regalen genommen und jede einzeln auf die gestellte Diagnose des Patienten überprüft werden. Bei der Diagnose MS galt es den Zeitpunkt der Erstmanifestation herauszufinden und anhand diesem das Alter bei Auftreten der ersten MS-verdächtigen Symptome zu berechnen. War der Patient bei Erstmanifestation unter oder gleich 18 Jahre alt, so wurde die Akte mit den schon aus dem „großen“ Archiv gesammelten Akten separat aufbewahrt. Da es pro Patient mehrere Akten in unterschiedlichen Archiven geben kann, wurden die neu gewonnenen Patientendaten mit denen der ersten elektronischen Liste verglichen, sodass später keine Patienten doppelt ausgewertet werden. Nach manueller Auszählung befanden sich insgesamt im „neuen Archiv“ 3050 Akten und im „Archiv Leitstelle“ 3930 Akten. Es wurden 15 Patienten mit Erstmanifestation vor dem 18. Lebensjahr und drei Patienten mit Erstmanifestation im Alter von 18 Jahren im „neuen Archiv“ gefunden. Nach Vergleichen der bisher gesammelten Daten stellte sich heraus, dass schon 13 der 18

separierten Akten in der ersten Liste aufgelistet waren. Somit konnten im „neuen Archiv“ fünf weitere Studienteilnehmer identifiziert werden.

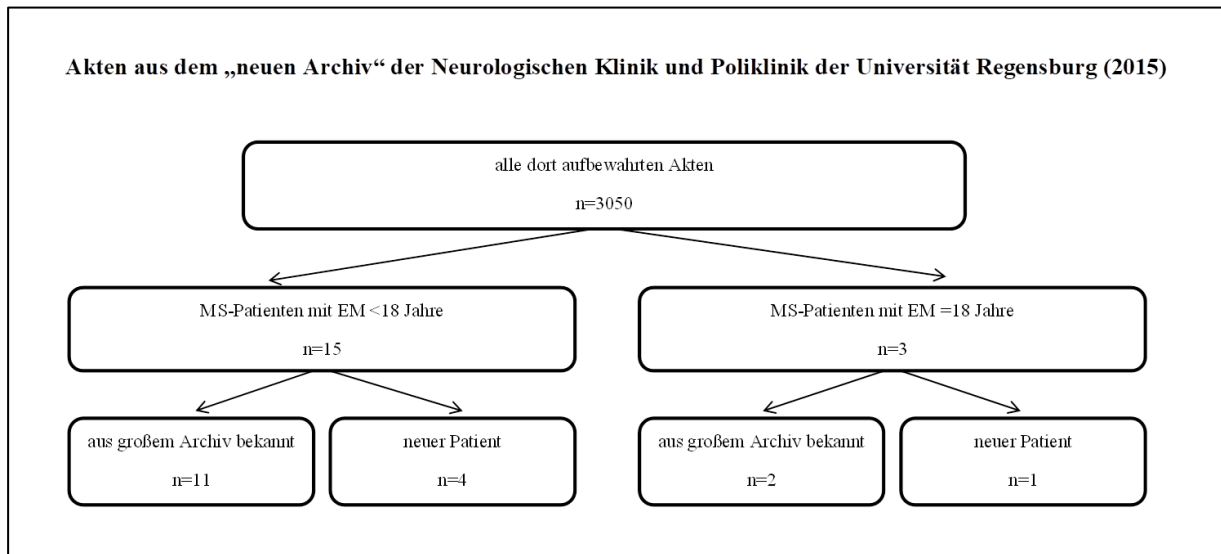


Abbildung 2: Aufteilung der durchgearbeiteten Akten im „neuen Archiv“

Das neue Archiv der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg beinhaltet Akten ambulant behandelter Patienten, die 2015 vorstellig waren; n(MS-Patienten mit EM ≤18 Jahre)=5.
EM, Erstmanifestation; MS, Multiple Sklerose

Im „Archiv Leitstelle“ waren aus 14 gefundenen Akten der unter 18-Jährigen bei Erstmanifestation schon zehn aufgelistet und von sieben 18-Jährigen bei Erstmanifestation waren fünf bereits bekannt. Demnach konnten sechs neue Patienten ausgemacht werden.

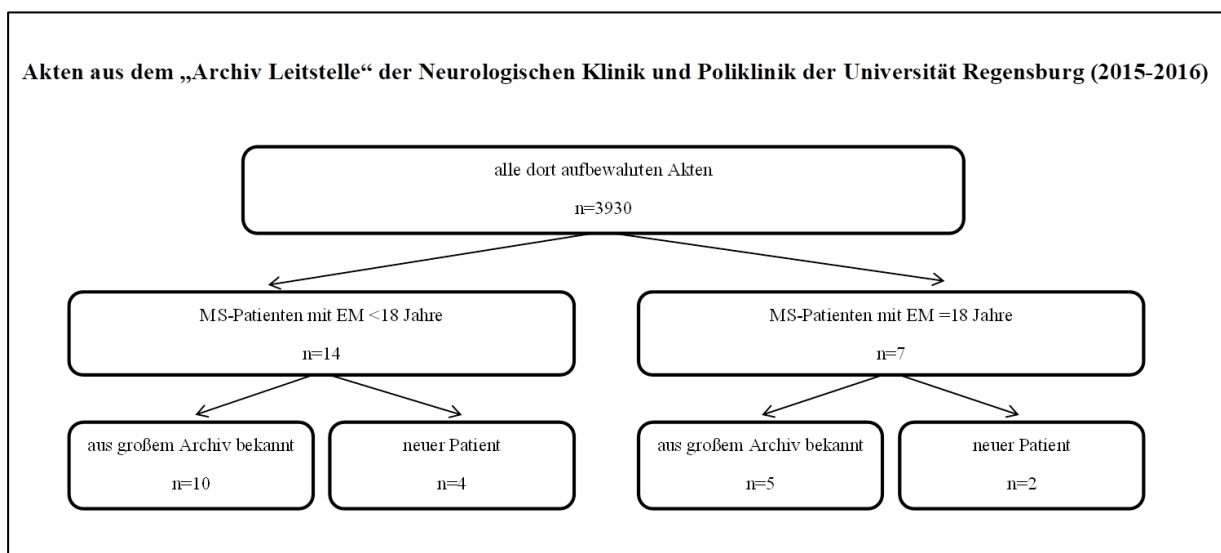


Abbildung 3: Aufteilung der durchgearbeiteten Akten im „Archiv Leitstelle“

Das Archiv Leitstelle der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg beinhaltet Akten ambulant behandelter Patienten, die Ende 2015 und 2016 vorstellig waren; n(MS-Patienten mit EM ≤18 Jahre)=6.
EM, Erstmanifestation; MS, Multiple Sklerose

3.1.3 Zweite elektronische Liste

Zusätzlich zu der ersten elektronischen Liste für das große Archiv gab es noch eine zweite elektronische Liste mit Patienten, die stationär mit der Diagnose MS aufgenommen wurden. Diese Liste sollte mit der ersten verglichen werden, um herauszufinden, welche Patienten noch nicht aufgeführt waren. Das Vorgehen erwies sich allerdings als kompliziert, da die erste Liste nach Geburtsdatum und die zweite Liste nach Nachnamen sortiert waren und zusätzlich die Angabe des Geburtsdatums fehlte. Es mussten also die Nachnamen der zweiten Liste in der ersten Liste gesucht und anschließend mit Vornamen verifiziert werden. Namen, die in der ersten Liste nicht zu finden waren, wurden im Computer anhand von Arztbriefen und im elektronischen System gesucht, um das Geburtsdatum herauszufinden. Mit diesem erfolgte anschließend die manuelle Suche in den Archiven nach den fehlenden Akten. Durch das Vergleichen und Finden der richtigen Daten der 292 gelisteten Patienten konnten keine weiteren Personen der Studie zugeordnet werden. 209 Namen fanden sich in der ersten elektronischen Liste wieder.

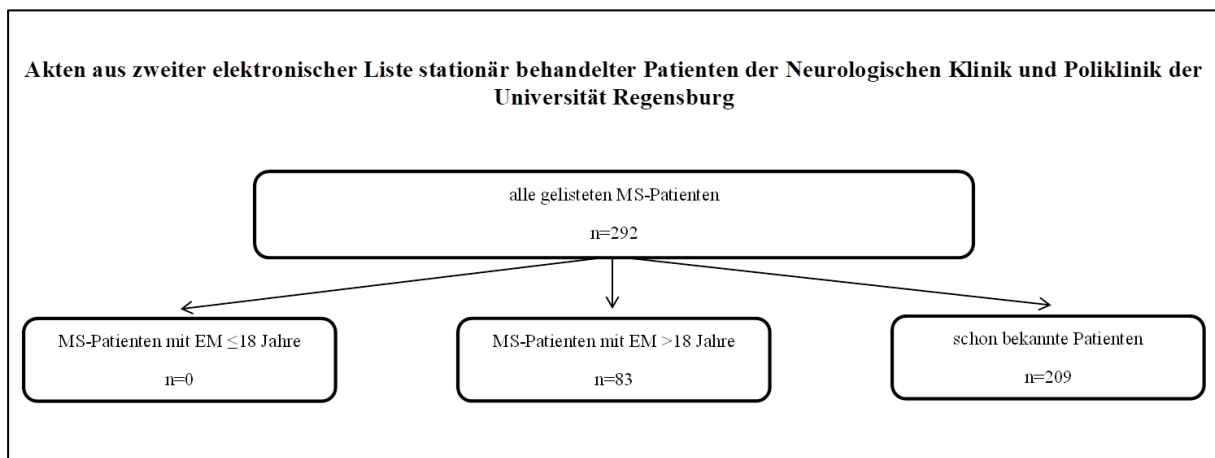


Abbildung 4: Aufteilung der in der zweiten elektronischen Liste aufgeführten MS-Patienten

Die zweite elektronische Liste enthält MS-Patienten, die stationär in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg behandelt wurden; diese Liste wurde mit der ersten Liste des großen Archivs sowie elektronisch erfassten Arztbriefen verglichen, um schon bekannte Patienten zu identifizieren und das EM-Alter bisher nicht bekannter Patienten zu erfahren.

EM, Erstmanifestation; MS, Multiple Sklerose

Insgesamt wurden 8862 Akten und Arztbriefe durchgearbeitet und dadurch 116 Patienten identifiziert. Dazu kam noch ein Patient, der von einer Kollegin in ihrem Kollektiv entdeckt wurde. Somit konnten 117 Personen in die Studie eingeschlossen werden, von denen 88 bei Erstsymptomatik unter 18 Jahre alt und 29 gleich 18 Jahre alt waren.

3.2 Datenerfassung

Nachdem die Akten auf unterschiedliche Weise gesammelt wurden, erfolgte die Erstellung einer Excel-Tabelle zur Erfassung bestimmter Informationen und Untersuchungsbefunde. Beinhaltet waren das Geburtsdatum, die Art der Erstmanifestation, das Jahr und daraus errechnet das Alter bei Erstmanifestation, der Ort sowie der Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Verlaufsform der MS ebenso wie die Familienanamnese. Die Untersuchungsbefunde der neurologischen Untersuchung, des EDSS, der Elektrophysiologie, des MRT, der neuropsychologischen Testung, des Liquors, der Serologie sowie Angaben zur aktuellen Medikation und Komorbiditäten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten erfasst. Der Zeitpunkt eins war dabei auf den Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung festgelegt, in der Regel gab es auch einen entsprechenden Arztbrief. Der Zeitpunkt zwei beinhaltete Angaben zur letzten Vorstellung in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg. Im Verlauf der Datenerfassung stellte sich heraus, dass die letzte Vorstellung häufig eine Kontrolluntersuchung war, bei der nur wenig bis keine Diagnostik erfolgte. Deswegen wurde der Zeitpunkt drei in die Liste mit aufgenommen, also der Zeitpunkt der letzten durchgeführten Diagnostik und dadurch erhobene Befunde.

Um die Angaben der neurologischen Untersuchung später besser auswerten zu können, hat sich ein Punktesystem etabliert, welches dem functional scoring system (FSS) des EDSS entspricht. Es erfolgte die Einteilung der erhobenen Befunde in sieben Kategorien: visual, brainstem, pyramidal, cerebellar, sensory, bowel/bladder und cerebral. Zum visuellen Funktionssystem, hier visual, zählten unter anderem das Gesichtsfeld und der Visus, also die Sehstärke. Beeinträchtigungen der Hirnstammfunktionen wie Dysarthrie, Nystagmus, Parese der Gesichtsmuskulatur und trigeminale Schädigungen sind im Unterpunkt brainstem zusammengefasst. Reflexe, die allgemeine motorische Funktion sowie Kraftgrade der einzelnen Muskeln bzw. Muskelgruppen finden sich in der Kategorie pyramidal wieder. Gab es Auffälligkeiten im Gleichgewichtssinn, Anzeichen für eine Ataxie oder einen Tremor, ist das im Funktionssystem cerebellar vermerkt. Auffälligkeiten der Sensibilität, des Lagesinns oder des Vibrationsempfindens wurden in der Kategorie sensory eingetragen. Der Unterpunkt bowel/bladder erfasst die Blasen- und Mastdarmfunktion. Cerebrale Beeinträchtigungen wie Fatigue oder Depressionen zählten zum Funktionssystem cerebral (Kurtzke, 1983). Anders als beim EDSS, bei dem je nach Schweregrad der Beeinträchtigung pro Funktionssystem verschiedene Punktzahlen vergeben werden, konnte in dieser Arbeit pro System maximal ein

Punkt erreicht werden. Jedes Symptom der Patienten wurde einer der Kategorien zugeordnet. Dies stellt eine „1“ im entsprechenden Feld der Tabelle dar.

Zu den elektrophysiologischen Untersuchungen zählten die visuell evozierten Potentiale (VEP), die sensibel evozierten Potentiale (SEP) sowie die motorisch evozierten Potentiale durch Magnetstimulation (MEP). Eine Unterteilung der Magnetresonanztomographie erfolgte in cerebral und spinal, sofern durchgeführt. Im Liquor waren eine intrathekale IgG-Synthese, die Zellzahl, eine Schrankenstörung, oligoklonale Banden sowie der Eiweiß- und Lactat-Gehalt von Interesse.

Besonderen Wert hat der Datenschutz. Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind für Dritte unzugänglich gelagert. Die im Rahmen dieser Doktorarbeit aus den Akten erhobenen, personenbezogenen Daten/Angaben werden verschlüsselt (pseudonymisiert) auf elektronischen Datenträgern gesichert und verarbeitet. Das Einverständnis für die Veröffentlichung der analysierten Daten in nicht rück-entschlüsselbarer (anonymer) Form, bei der kein Rückschluss auf die Person möglich ist, liegt vor.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Folgenden wird das dieser Arbeit zugrundeliegende Patientenkollektiv beschrieben. Ausgewählt wurden die Patienten anhand einer Auswertung von Akten aus hauptsächlich drei Archiven der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg. Einschlusskriterien waren dabei die Diagnose MS, unabhängig von der Verlaufsform, sowie das Erstmanifestationsalter kleiner gleich 18 Jahre.

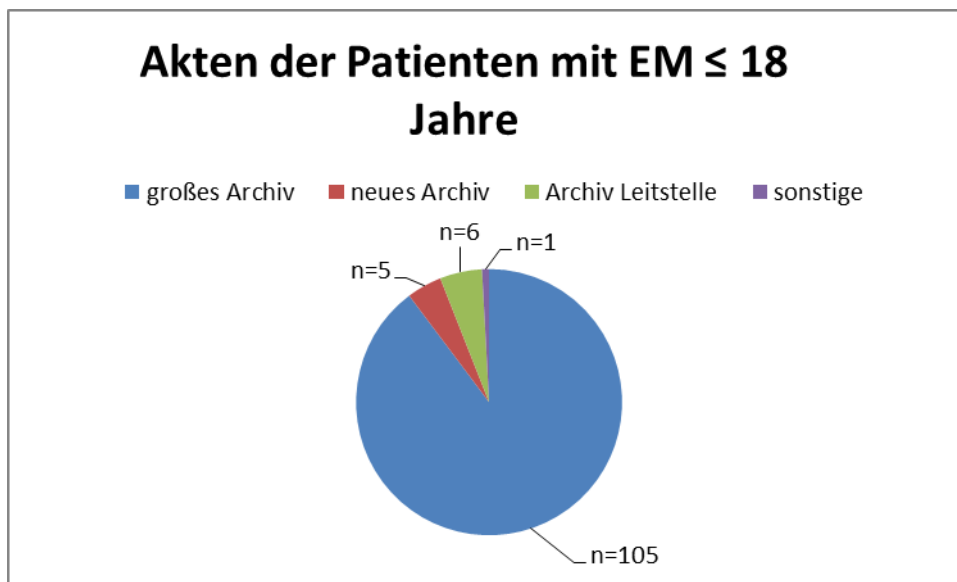


Abbildung 5: Aufbewahrungsorte der bearbeiteten Akten

Akten-Aufbewahrungsorte der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg mit Angabe der Anzahl der jeweils dort identifizierten MS-Patienten mit EM ≤18 Jahre; „sonstige“: Akten, die bei einer anderen Doktorarbeit aufgefallen sind; n(gesamt)=117. EM, Erstmanifestation

Es konnten 117 Patienten identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.1 Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv fällt durch einen sehr hohen Anteil von 88 % (103) an Frauen auf, was sich im Geschlechterverhältnis von 7,4:1 widerspiegelt. Lediglich 12 % (14) der Patienten sind männlich.

Geschlecht

	Häufigkeit	Prozent
Gültig männlich	14	12,0
weiblich	103	88,0
Gesamt	117	100,0

Tabelle 4: Geschlechterverteilung

Gezeigt ist die Geschlechterverteilung im Kollektiv.

4.1.2 Alter bei Erstmanifestation

Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation beträgt 16 Jahre mit einer Standardabweichung (\pm SD) von $\pm 2,1$ Jahren und einem Minimum von sieben Jahren. Bedingt durch die Einschlusskriterien liegt das maximale Alter bei 18 Jahren. Bei vier Patienten konnte nach Akteneinsicht und Patientenkontaktierung kein Erstmanifestationsalter bestimmt werden. Diese vier Datensätze gingen nicht in die Berechnungen mit ein.

Um die Verteilung der Altersstufen zu verdeutlichen, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: 0 – 10 Jahre, 11 – 16 Jahre und 17 – 18 Jahre. Mehr als die Hälfte (58, 51,3 %) der untersuchten Studienteilnehmer befinden sich in der Altersgruppe 11 – 16 Jahre. 46 % (52) der Patienten können der Altersgruppe 17 – 18 Jahre und lediglich 2,7 % (3) der Altersgruppe 0 – 10 Jahre zugeordnet werden.

Alter bei EM in Gruppen

Alter in Jahren	Häufigkeit	Prozente
0 - 10	3	2,7
11 - 16	58	51,3
17 - 18	52	46,0
Gesamt	113	100,0
Fehlend System	4	
Gesamt	117	

Tabelle 5: Alter bei Erstmanifestation

Gezeigt ist das Alter bei Erstmanifestation in drei Altersgruppen gegliedert (0-10 Jahre, 11-16 Jahre, 17-18 Jahre). EM, Erstmanifestation

Analysiert man die Altersverteilung bezüglich des Geschlechts, fällt eine Umkehr des Geschlechterverhältnisses in der Altersgruppe 0 – 10 Jahre auf. Dort liegt der Anteil der Männer bei 2:1. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in dieser Altersgruppe zwischen betroffenen Männern und Frauen ($p=0,333$, t-Test). Drei Personen konnten zur

Berechnung herangezogen werden, davon zwei Männer und eine Frau. In der Kategorie 11 – 16 Jahre liegt die Geschlechterverteilung bei 7,3:1 (Frauen : Männer) mit einem hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,000$, t-Test). Beurteilt wurden 58 Patienten, davon 7 Männer und 51 Frauen. Bei den 17 – 18-Jährigen liegt das Verhältnis der Geschlechter bei 9,4:1 (Frauen : Männer) mit hoher Signifikanz ($p < 0,000$, t-Test). Von den 52 Patienten in dieser Altersgruppe waren fünf männlich und 47 weiblich. Insgesamt wurden 113 an MS Erkrankte zur Analyse herangezogen, bei vier konnte nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung kein Alter bei Erstmanifestation bestimmt werden.

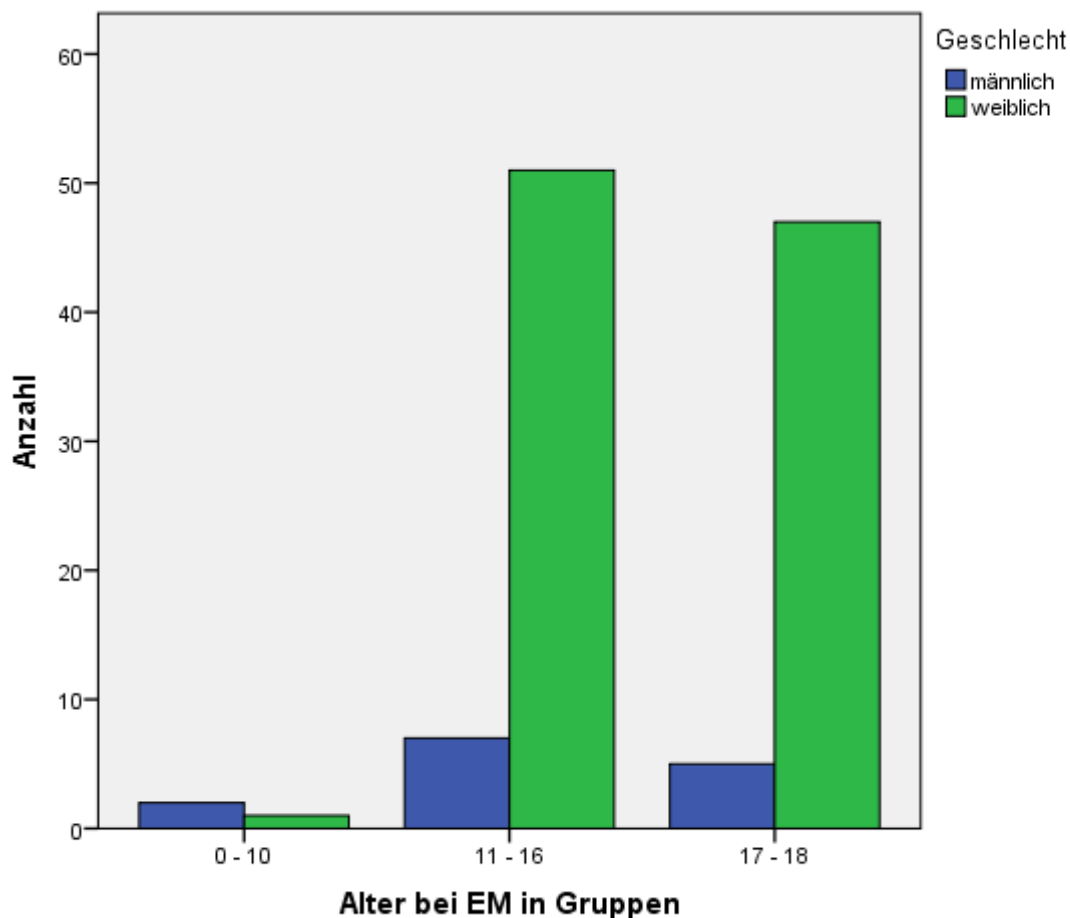


Tabelle 6: Geschlechterverteilung in Altersgruppen bei Erstmanifestation

Gezeigt ist die Geschlechterverteilung in drei Altersgruppen (0-10 Jahre, 11-16 Jahre, 17-18 Jahre); vier Fälle fehlen ($n(\text{gesamt})=113$), da bei vier Patienten nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung kein Alter bei EM bekannt war.
EM, Erstmanifestation

4.1.3 MS-Verlaufsformen

Die angegebenen Verlaufsformen sind die zum Ende der Dokumentation in den Akten notierten Angaben und somit nicht repräsentativ für den Beginn der Erkrankung.

Der mit 76,1 % (89) am häufigsten aufgetretene Subtyp ist die RRMS. 19 Patienten (16,2 %) leiden an einer SPMS und zwei Patienten (1,7 %) an einer PPMS. Ein CIS wurde bei sechs Patienten (5,1 %) diagnostiziert. Zusätzlich liegt bei einem Patienten (0,9 %) eine NMO vor. Dieser Patient ist hier aufgeführt, da initial die Diagnose einer RRMS gestellt wurde, im Verlauf musste diese aufgrund diagnostischer Kriterien auf NMO geändert werden.

MS-Verlaufsform		Häufigkeit	Prozent
Gültig	RRMS	89	76,1
	SPMS	19	16,2
	PPMS	2	1,7
	CIS	6	5,1
	NMO *	1	,9
	Gesamt	117	100,0

Tabelle 7: MS-Verlaufsformen im Kollektiv

Gezeigt sind die MS-Verlaufsformen mit jeweiliger absoluter und relativer Häufigkeit im Kollektiv;

MS, Multiple Sklerose; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis, schubförmige MS; SPMS, secondary-progressive multiple sclerosis, sekundär progrediente MS; CIS, clinically isolated syndrome, klinisch isoliertes Syndrom; NMO, Neuromyelitis optica; PPMS, primary-progressive multiple sclerosis, primär progrediente MS.

*dieser Patient erhielt initial die Diagnose RRMS, im Verlauf wurde diese aber aufgrund diagnostischer Kriterien auf NMO geändert

Bei der Betrachtung der Verteilung der einzelnen Verlaufsformen auf die Altersgruppen (0-10 Jahre, 11-16 Jahre, 17-18 Jahre) fällt eine Häufung des sekundär progredienten Subtyps in der Altersgruppe 11 – 16 Jahre auf, welcher zwölf der insgesamt 19 SPMS-Patienten zuzuordnen sind. Sechs SPMS-Patienten wurden der Kategorie 17 – 18 Jahre zugewiesen und bei einem Patienten konnte nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung kein Alter bei Erstsymptomatik ermittelt werden. In der Altersgruppe 0 – 10 Jahre erhielt ein Patient die Diagnose CIS und zwei die Diagnose RRMS. Von den 58 Patienten in der Kategorie 11 – 16 Jahre wurde bei drei ein CIS diagnostiziert, bei 42 eine RRMS, bei zwölf eine SPMS und bei einem eine NMO. Im Alter von 17 – 18 Jahre erhielten zwei die Diagnose CIS, 44 die Diagnose RRMS und sechs die Diagnose SPMS. Die primär progrediente Verlaufsform tritt zwar zweimal im Patientenkollektiv auf, jedoch war bei beiden Patienten kein Alter bei Erstmanifestation ermittelbar und somit konnte keine Gruppenzuordnung erfolgen.

MS-Verlaufsform * Alter bei EM in Gruppen Kreuztabelle

Anzahl

		MS-Verlaufsform					Gesamt
		CIS	RRMS	SPMS	PPMS	NMO *	
Alter bei EM in Gruppen	0 - 10	1	2	0	0	0	3
	11 - 16	3	42	12	0	1	58
	17 - 18	2	44	6	0	0	52
Gesamt		6	88	18	0	1	113

Tabelle 8: MS-Verlaufsform in verschiedenen EM-Altersgruppen

Gezeigt ist die Häufigkeit der jeweiligen MS-Verlaufsform, die im letzten vorhandenen Arztbrief diagnostiziert wurde, in 3 EM-Altersgruppen (0-10 Jahre, 11-16 Jahre, 17-18 Jahre) aufgeteilt; fehlende Fälle sind durch eine unzureichende Kenntnis über den EM-Zeitpunkt nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung zu erklären; n(gültige Fälle)=113, n(fehlende Fälle)=4, n(gesamt)=117. EM, Erstmanifestation; MS, Multiple Sklerose; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis, schubförmige MS; SPMS, secondary-progressive multiple sclerosis, sekundär progrediente MS; CIS, clinically isolated syndrome, klinisch isoliertes Syndrom; NMO, Neuromyelitis optica; PPMS, primary-progressive multiple sclerosis, primär progrediente MS.

*dieser Patient erhielt initial die Diagnose RRMS, im Verlauf wurde diese aber aufgrund diagnostischer Kriterien auf NMO geändert

Eine Erklärung der Häufung der SPMS-Fälle im Alter von 11 – 16 Jahren durch einen besonders langen Beobachtungszeitraum dieser zwölf Patienten lässt sich postanalytisch nicht finden. Der Zeitraum der Dokumentation reicht von 13 Jahre bis 30 Jahre bei Erstmanifestationsalter 11 – 16 Jahre, bei Erstmanifestationsalter 17 – 18 Jahre von 15 Jahre bis 22 Jahre. Beurteilt wurden neun Patienten. Bei den restlichen Zehn konnte nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung kein Beobachtungszeitraum festgelegt werden. Dies ist durch fehlende Angaben der Zeitpunkte des ersten oder letzten Arztbriefes bedingt. In der Altersgruppe 11 – 16 Jahre wurde jeweils ein Patient 13 Jahre, 16 Jahre, 17 Jahre, 19 Jahre und 30 Jahre beobachtet. In der Kategorie 17 – 18 Jahre wurde je ein Patient 15 Jahre, 16 Jahre, 17 Jahre sowie 22 Jahre neurologisch begleitet.

Beobachtungszeitraum SPMS * Alter bei EM in Gruppen Kreuztabelle

Anzahl

		Beobachtungszeitraum SPMS in Jahren						Gesamt	
		13	15	16	17	19	22		30
Alter bei EM in Gruppen	11 - 16	1	0	1	1	1	0	1	5
	17 - 18	0	1	1	1	0	1	0	4
Gesamt		1	1	2	2	1	1	1	9

Tabelle 9: Beobachtungszeitraum bei SPMS Patienten aufgeteilt in EM-Altersgruppen

Gezeigt ist der Beobachtungszeitraum in Jahren anhand des Datums des ersten und letzten Arztbriefes bei SPMS-Patienten in den EM-Altersgruppen 11-16 Jahre und 17-18 Jahre; n(gültige Fälle)=9, n(fehlende Fälle)=10, n(gesamt)=19.

Die fehlenden Werte lassen sich durch mangelnde Kenntnis über den Zeitpunkt des ersten / letzten Arztbriefes nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung erklären.

SPMS, secondary-progressive multiple sclerosis, sekundär progrediente MS; EM, Erstmanifestation

4.1.4 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum ermittelt sich aus den Daten des ersten und des letzten Arztbriefes. 41 Datensätze wurden aus der Berechnung ausgeschlossen, da nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung entweder Angaben zum Zeitpunkt der Erstvorstellung oder zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung fehlen. Die Spanne des Beobachtungszeitraums reicht von 0 Jahre bis maximal 36 Jahre. 0 Jahre bedeutet, dass der erste und der letzte Arztbrief im selben Jahr zu datieren sind. Im Durchschnitt wurden die Patienten 9,3 Jahre ($\pm 7,6$) begleitet. Demzufolge liegen 43,4 % (33) der MS Erkrankten in einem Dokumentationszeitraum von 4 – 10 Jahren, 25 % (19) von 11 – 20 Jahren, 22,4 % (17) von 0 – 3 Jahren, und 9,2 % (7) von 21 – 40 Jahren.

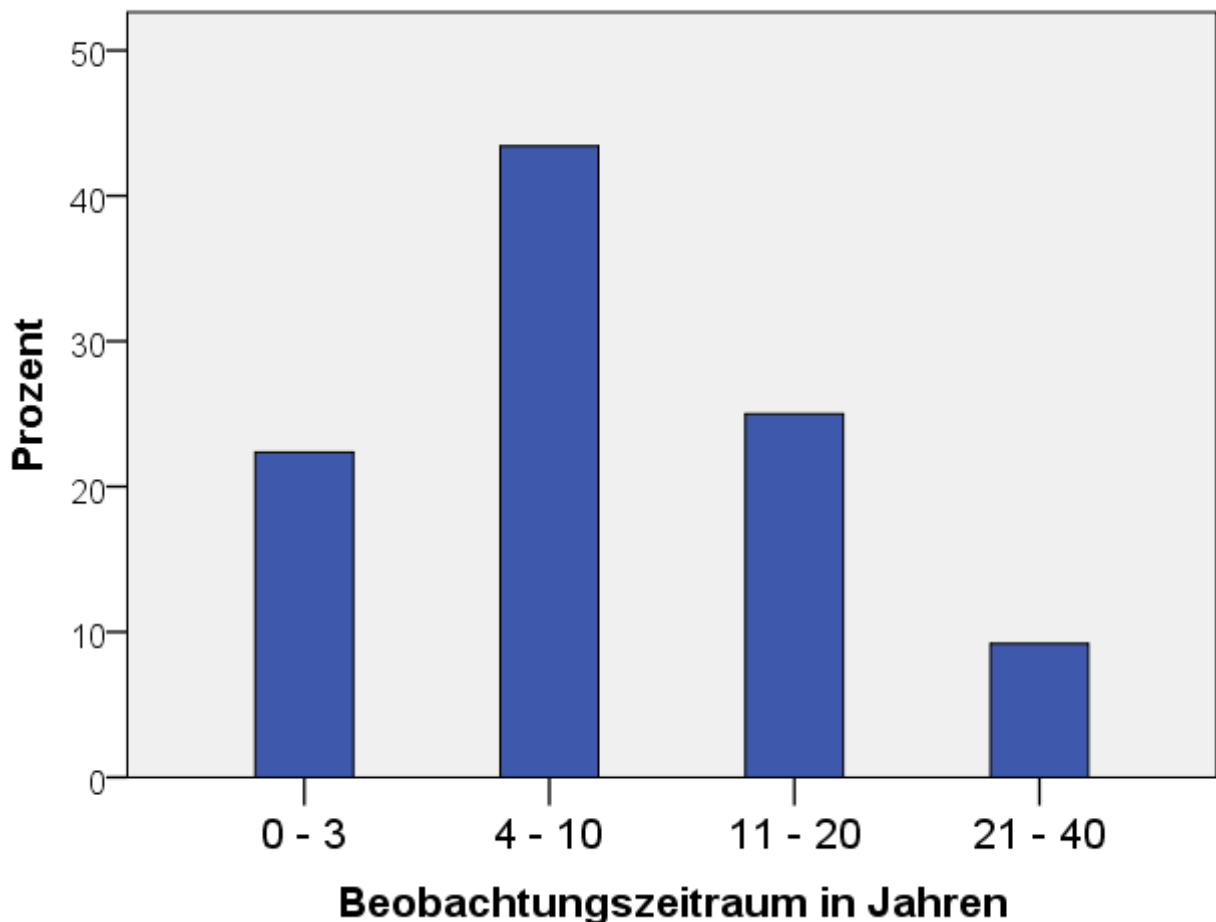


Abbildung 6: Beobachtungszeitraum im Patientenkollektiv in Jahren

Gezeigt ist der Beobachtungszeitraum in Jahren pro Patient in Gruppen unterteilt, der Zeitraum wurde anhand des Datums des ersten und letzten Arztbriefes berechnet; Fehlende Werte lassen sich durch mangelnde Kenntnis nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung erklären; n(gesamt)=76, n(0-3)=17 (22,4%), n(4-10)=33 (43,4%), n(11-20)=19 (25%), n(21-40)=7 (9,2%).

4.1.5 Dauer zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose

Um die durchschnittliche Dauer zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung zu eruieren, wurden die einzelnen Zeiträume in Jahren aufgetragen und anschließend analysiert. Von 117 Patienten konnte bei 105 eine Angabe ermittelt werden. Die maximale Zeitspanne bis zur Diagnosestellung liegt bei 34 Jahren. Bei 44,8 % (47) wurde die Diagnose im selben Jahr gestellt, in dem sich auch die ersten klinischen Befunde zeigten. Bei 16 Patienten (15,2 %) liegt zwischen Symptomen und Diagnose ein Jahr, bei sechs (5,7 %) zwei beziehungsweise drei Jahre, bei drei (2,9 %) vier beziehungsweise fünf Jahre, bei fünf (4,8 %) sechs Jahre, bei sechs (5,1 %) sieben Jahre, bei jeweils zwei Patienten (1,7 %) acht Jahre, zehn Jahre, zwölf Jahre und 20 Jahre sowie bei je einem Patienten (0,9 %) neun Jahre, 13 Jahre, 19 Jahre, 21 Jahre und 34 Jahre. Demnach ergibt sich ein Mittelwert von 3,25 Jahren zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose.

Dauer zwischen EM und ED

	In Jahren	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	0	47	40,2	44,8
	1	16	13,7	15,2
	2	6	5,1	5,7
	3	6	5,1	5,7
	4	3	2,6	2,9
	5	3	2,6	2,9
	6	5	4,3	4,8
	7	6	5,1	5,7
	8	2	1,7	1,9
	9	1	,9	1,0
	10	2	1,7	1,9
	12	2	1,7	1,9
	13	1	,9	1,0
	19	1	,9	1,0
	20	2	1,7	1,9
	21	1	,9	1,0
	34	1	,9	1,0
	Gesamt	105	89,7	100,0
Fehlend	System	12	10,3	
Gesamt		117	100,0	

Tabelle 10: Dauer zwischen EM und ED in Jahren

Gezeigt ist die Dauer zwischen EM und ED in Jahren sowie die jeweilige Häufigkeit im Kollektiv; Mittelwert=3,25 Jahre, Maximum=34 Jahre, Minimum=0 Jahre (bedeutet zeitgleich oder noch im selben Jahr); fehlende Werte erklären sich durch mangelnde Kenntnis über EM / ED nach Aktendurchsicht und Kontaktierung der Patienten; „Prozent“ bezieht sich auf die Gesamtzahl der vorhandenen Datensätze (n=117), „Gültige Prozente“ bezieht sich nur auf die Datensätze mit Angabe, Datensätze mit fehlenden Werten wurden abgezogen (n=105). EM, Erstmanifestation; ED, Erstdiagnose

4.1.6 Familienanamnese

Nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung konnte die Bewertung der Familienanamnese bei 55 Patienten vorgenommen werden, 62 Angaben fehlen und wurden bei der Berechnung ausgeschlossen. Unter den 15 (27,3 %) positiven Anamnesen bezüglich verwandter an MS Erkrankter waren vier (26,7 %) Väter betroffen, drei (20 %) Schwestern, jeweils ein Bruder, Großeltern, Onkel und Tante sowie vier (26,7 %) entfernte Verwandte.

Subanalyse Familienanamnese

		Häufigkeit	Prozente
Gültig	Schwester	3	20,0
	Bruder	1	6,7
	Vater	4	26,7
	Großeltern	1	6,7
	Onkel	1	6,7
	Tante	1	6,7
	andere	4	26,7
	Gesamt	15	100,0
Fehlend	System	102	
Gesamt		117	

Tabelle 11: Subanalyse bei positiver Familienanamnese

Gezeigt ist eine Subanalyse des Verwandtschaftsgrades bei positiver Familienanamnese; „andere“ beinhaltet Cousin des Vaters, Cousin der Mutter, Schwester der Großmutter und in Familie des Vaters (genaues Verhältnis unbekannt); kein Patient hatte eine betroffene Mutter in der Familienanamnese; n(fehlend)=102 fasst negative Familienanamnesen und Patienten ohne Angabe der Familienanamnese zusammen.

4.1.7 Beruf und Schulbildung

Zur Erfassung des Berufs und der Schulbildung dienten drei Gruppen, die den drei gängigen Schulformen in Deutschland entsprechen: Haupt-/Mittelschule, Realschule und Gymnasium. In diese drei Gruppen erfolgte die Einteilung der angegebenen Berufe. Dem Haupt-/Mittelschulabschluss wurden Berufe wie Koch/Köchin, Kassierer/in, Fabrikarbeiter/in oder Fleischer/in zugeordnet. Zum Realschulabschluss zählen Industrie-/ Einzelhandels-/Bürokauffrau bzw. -mann sowie Kauffrau/-mann für Bürokommunikation. Ein gymnasialer Abschluss ist in der Regel Voraussetzung für ein Studium, weswegen Berufe mit

vorangegangenen universitären Abschluss der Gruppe Gymnasium zugeordnet wurden. Beispiele hierfür sind Psychologe/in oder Lehrer/in. Insgesamt fehlen 36 Angaben nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung. Die Angaben beziehen sich demnach auf 81 Patienten, von denen 53 (65,4 %) der Gruppe Realschule angehören, 15 (18,5 %) der Gruppe Haupt-/Mittelschule und 13 (16 %) der Gruppe Gymnasium.

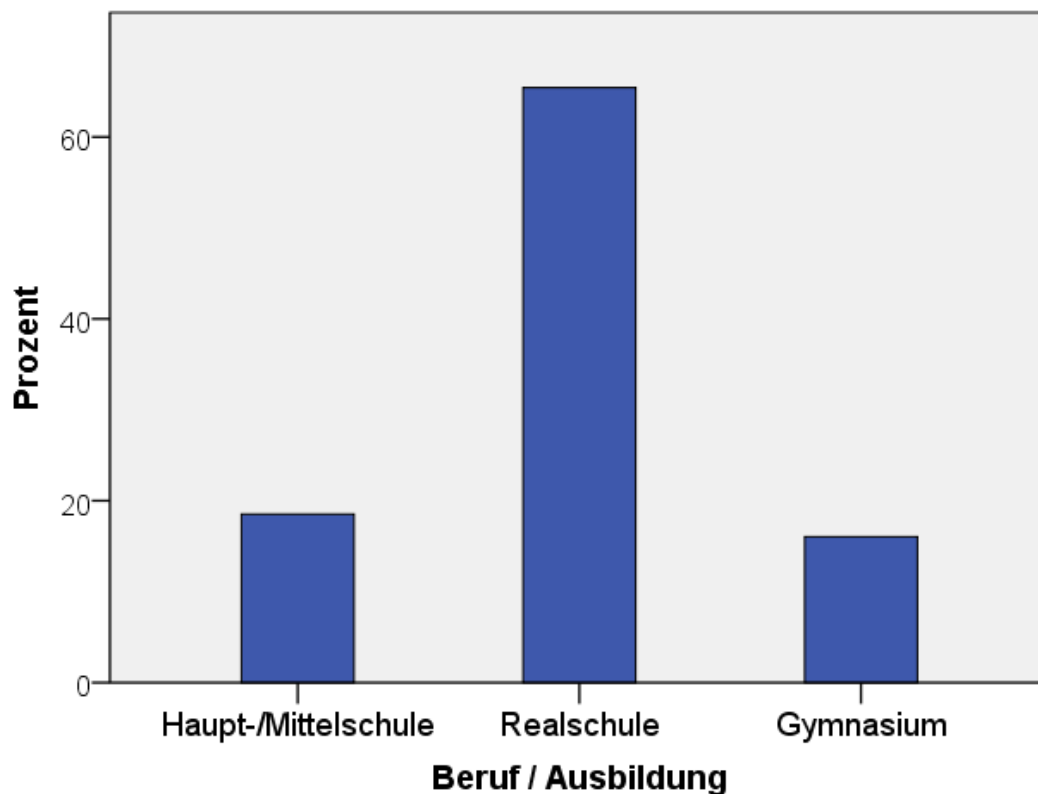


Abbildung 7: Beruf / Ausbildung / Schulabschluss

Dargestellt ist die prozentuale Häufigkeit der Schulabschlüsse in Haupt-/Mittelschule, Realschule und Gymnasium gegliedert; Der Schulabschluss wurde anhand von Berufstätigkeit/ -ausbildung oder direkter Angabe des Schulabschlusses ermittelt, die drei Untergruppen fassen demnach nicht nur den tatsächlichen Schulabschluss, sondern auch Berufstätigkeiten, die den Untergruppen zugeordnet wurden, zusammen.

n(gesamt)=81, n(Haupt-/Mittelschule)=15 (18,5%), n(Realschule)=53 (65,4%), n(Gymnasium)=13 (16%)

4.1.8 Ort der Erstdiagnose

Bei der Analyse der Orte der Erstdiagnose fällt auf, dass im Bezirksklinikum Regensburg und in Bayern ohne Oberpfalz die meisten Diagnosen bei Erstmanifestation gestellt wurden, nämlich 72 (68,6 %). 19 Patienten (18,1 %) waren zwar in Regensburg vorstellig, jedoch nicht im Bezirksklinikum. Sechs Patienten (5,7 %) erhielten ihre Diagnose in der Oberpfalz, Regensburg ausgeschlossen. Jeweils vier Patienten (3,8 %) erfuhren die Diagnose MS in Bayern ohne Oberpfalz sowie international ohne Deutschland. Von den 117

Studienteilnehmern fehlen zwölf Angaben zum Ort der Erstdiagnose, weswegen sich die Berechnungen auf eine Gesamtzahl von n=105 beziehen.

Ort der Erstdiagnose		Häufigkeit	Prozente
Gültig	BZK	36	34,3
	Regensburg ohne BZK	19	18,1
	Oberpfalz ohne Regensburg	6	5,7
	Bayern ohne Oberpfalz	36	34,3
	Deutschland ohne Bayern	4	3,8
	international	4	3,8
	Gesamt	105	100,0
Fehlend	System	12	
Gesamt		117	

Tabelle 12: Ort der Erstdiagnose

Gezeigt sind die Orte der Erstdiagnosestellung aufgeteilt in verschiedene Regionen, fehlende Werte erklären sich durch mangelnde Kenntnis über den Ort /das Krankenhaus der Erstvorstellung nach Durchsicht der vorhandenen Akten und Kontaktierung der Patienten. BZK, Bezirksklinikum Regensburg

4.2 Auswertungen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation

Um die klinische Präsentation zu Beginn der Erkrankung einheitlich darstellen zu können, wurden die angegebenen Symptome sieben Funktionssystemen zugeordnet. Am häufigsten manifestierte sich die MS in sensorischen (n=49, p<0,000, multiple Vergleiche) und visuellen (n=37, p<0,000, multiple Vergleiche) Pathologien. Sensorische Symptome beinhalten unter anderem Kribbelparästhesien, Hypästhesie und Taubheitsgefühl. Zu den visuellen Befunden zählen Verschwommensehen, Visusminderung und Retrobulbärneuritiden. 23 Patienten gaben Probleme wie Hemi-/Para-/Paresen an, welche dem pyramidalmotorischen System zugeordnet wurden. Gangunsicherheit und andere Symptome aus der Kleinhirn-Kategorie traten bei 17 Patienten auf. 16 Patienten berichteten über Einschränkungen ihrer Hirnstammfunktionen, was sich in Doppelbildern äußern kann. Lediglich drei Patienten beklagten Probleme mit ihrer Blasen-/Mastdarm-Funktion und zwei mit cerebralen Leistungen.

Zur Prüfung altersabhängiger Unterschiede in der Art der Erstmanifestation wurden die angegebenen Einschränkungen der sieben Funktionssysteme drei Altersgruppen von 0 – 10 Jahre, 11 – 16 Jahre sowie 17 – 18 Jahre zugeordnet. In der Gruppe 0 – 10 Jahre findet sich je

eine Angabe im hirnstammbezogenen Funktionssystem, im pyramidalen Funktionssystem sowie im cerebellären Funktionssystem. In der Alterskategorie 11 – 16 Jahre wurden 22 pathologische Angaben im sensorischen Bereich, 15 im visuellen, zwölf im pyramidalen, zehn im hirnstammbezogenen und cerebellären sowie zwei im blasen-/mastdarmbezogenen und im cerebralen Funktionssystem gemacht. Bei den 17 – 18 Jährigen gaben 22 Patienten Probleme in der Kategorie sensory an, 21 im visuellen Funktionsbereich, zehn im pyramidalen, jeweils vier im hirnstammbezogenen und cerebellären sowie einer im blasen-/mastdarmbezogenen.

Abhängig davon, wie viele Funktionssysteme betroffen waren, wurde jedem Patienten ein Summenwert bei Erstmanifestation zugeordnet. Es konnten Werte von null bis sieben erreicht werden. 0 bedeutet, dass nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung keine Angaben zur Art der Erstmanifestation vorlagen, was bei elf Patienten (9,4 %) der Fall war. 78 Patienten (66,7 %) erreichten einen Summenwert von eins, 19 (16,2 %) einen Summenwert von zwei, sechs (5,1 %) einen Summenwert von drei und drei (2,6 %) einen Summenwert von vier. Kein Patient hatte bei Erstmanifestation einen Gesamtwert von größer vier.

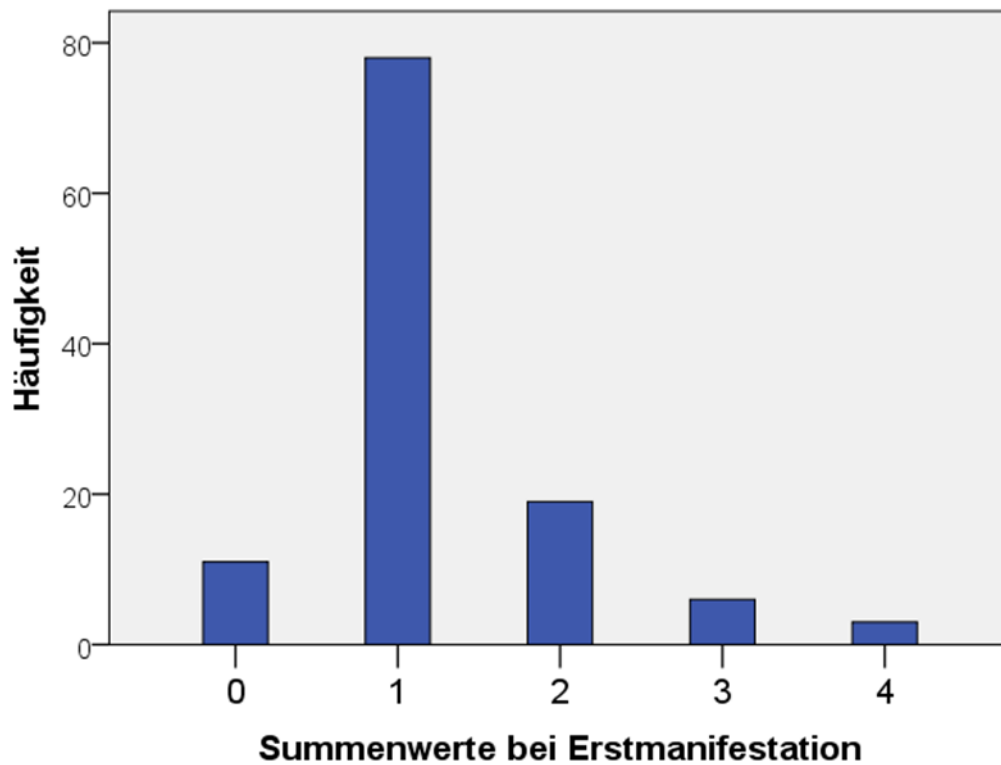


Abbildung 8: Summenwerte der Befundmanifestationen bei EM

Gezeigt sind die Summenwerte bei EM, die sich aus den einzelnen Kategorien zusammensetzen; pro Kategorie, in der ein oder mehrere pathologische Befunde bei EM aufgetreten sind, wird ein Punkt vergeben, maximal erreichbarer Summenwert =7, maximal erreichter Summenwert =4, Summenwert =0 bedeutet, dass für diese Patienten nach Akteneinsicht und Patientenkontaktierung keine Angaben zur EM vorlagen.

Mittelwert=1,25; Median=1,00; Modalwert=1; Berechnungen beziehen sich auf alle Datensätze (n=117); n(0)=11, n(1)=78, n(2)=19, n(3)=6, n(4)=3.

EM, Erstmanifestation

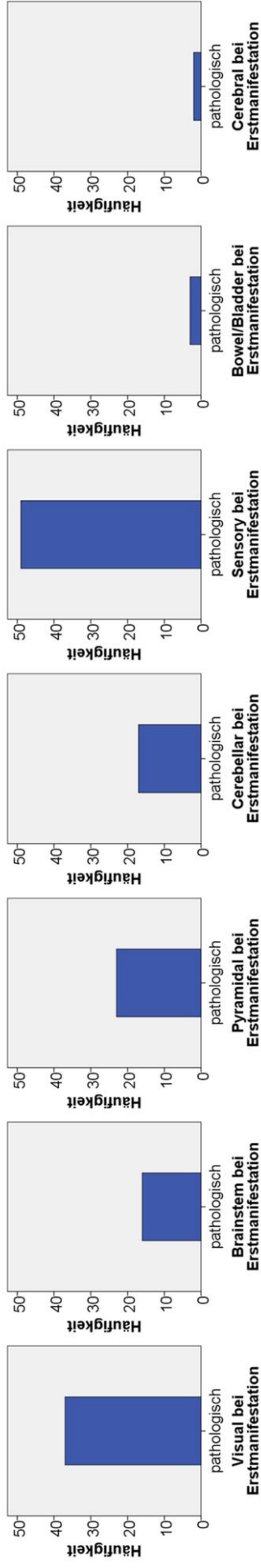


Abbildung 9: Neurologische Untersuchungsbefunde bei EM

Gezeigt ist die absolute Häufigkeit pathologischer Befunde, die sich bei EM präsentiert haben, eingeteilt in sieben Kategorien (Funktionssysteme); n(gesamt)=117, n(visual)=37, n(brainstem)=16, n(pyramidal)=23, n(cerebellar)=17, n(sensory)=49, n(bowel/bladder)=3, n(cerebral)=2
li, links; re, rechts

Alter bei EM in Gruppen * Art der Erstmanifestation Kreuztabelle

Anzahl pathologischer Angaben

	Visual	Brainstem	Pyramidal	Cerebellar	Sensory	Bowel/Bladder	Cerebral
Alter bei EM in Gruppen							
0 – 10 Jahre	0	1	1	1	0	0	0
11 – 16 Jahre	15	10	12	10	27	2	2
17 – 18 Jahre	21	4	10	4	22	1	0
Gesamt	36	15	23	15	49	3	2

Tabelle 13: Art der Erstmanifestation in Altersgruppen

Gezeigt ist die Art der Erstmanifestation eingeteilt in sieben Kategorien (Funktionssysteme), nach Altersgruppen (0 – 10 Jahre, 11 – 16 Jahre, 17 – 18 Jahre) gegliedert; fehlende Angaben in der Kategorie visual, brainstem und cerebellar lassen sich durch fehlende Angaben des Alters bei Erstmanifestation nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung erklären
EM, Erstmanifestation

4.3 Auswertungen zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes

4.3.1 EDSS

Bei 104 Patienten konnte nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung kein EDSS ermittelt werden. Die Angaben der 13 anderen Patienten verteilten sich auf Werte zwischen 0 und 4,0. Dabei erreichten drei Patienten (23,1 %) einen EDSS von 0 beziehungsweise 1,5, zwei Patienten (15,4 %) einen EDSS von 1,0 und 3,5 sowie je ein Patient (7,7 %) einen EDSS von 2,0, 3,0 und 4,0.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	,0	3	2,6	23,1
	1,0	2	1,7	15,4
	1,5	3	2,6	23,1
	2,0	1	,9	7,7
	3,0	1	,9	7,7
	3,5	2	1,7	15,4
	4,0	1	,9	7,7
	Gesamt	13	11,1	100,0
Fehlend	System	104	88,9	
Gesamt		117	100,0	

Tabelle 14: EDSS zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes

Gezeigt ist die Häufigkeitsverteilung der EDSS-Werte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung; maximal erreichter EDSS=4; Fehlende Werte lassen sich durch mangelnde Kenntnis nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung erklären; „Prozent“ bezieht sich auf die Gesamtzahl der vorhandenen Datensätze (n=117), „Gültige Prozente“ bezieht sich nur auf die Datensätze mit Angabe, Datensätze mit fehlenden Werten wurden abgezogen (n=13).

EDSS, expanded disability status scale

4.3.2 Neurologische Untersuchung

Die Zuordnung der Befunde der neurologischen Untersuchung erfolgte in die gleichen sieben Funktionssysteme, die auch zur Bestimmung des EDSS dienen. 51 Patienten gaben sensorische Defizite wie Hypästhesien und Pallhypästhesien an. 48 Patienten zeigten pyramidalmotorische Einschränkungen im Sinne von Kraftminderung oder Paresen. Pathologische Hirnstamm- (sakkadierte Blickfolge, Anisokorie) sowie Kleinhirnfunktionen (positiver Romberg, Dysdiadochokinese) konnten bei jeweils 30 Patienten eruiert werden. Bei 19 Patienten wurden Symptome des visuellen Funktionssystems festgestellt. Dazu zählt

hauptsächlich die Visusminderung. Der Kategorie cerebral können Leistungseinschränkungen wie Fatigue oder Stimmungsveränderungen wie Depressionen zugeordnet werden. 15 Patienten berichteten über derartige Symptome. Eine pathologische Blasen-und/oder Mastdarmfunktion wurde bei fünf Patienten erfragt.

Zeitpunkt 1	EDSS	Visual	Brainstem	Pyramidal	Cerebellar	Sensory	Bowel/Bladder	Cerebral
N Gültig	13	19	30	48	30	51	5	15
Fehlend	104	98	87	69	87	66	112	102

Tabelle 15: Befunde der neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes

Gezeigt ist eine Übersicht zum Zeitpunkt der Erstvorstellung über die Befunde der neurologischen Untersuchung in Untergruppen zusammengefasst; n(gültig) fasst alle pathologischen Befunde der jeweiligen Untergruppen zusammen; die genauen Werte des EDSS finden sich in Tabelle 12; Fehlende Werte lassen sich durch mangelnde Kenntnis nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung erklären. EDSS, expanded disability status scale

4.3.3 Elektrophysiologie

Zu den elektrophysiologischen Untersuchungen zählen VEP, SEP, MEP. Die Untersuchungsbefunde wurden jeweils unterteilt in pathologisch und normwertig. Von den 71 dokumentierten VEPs waren 39 (55 %) mit einem pathologischen Befund und 32 (45 %) mit Normalbefund. Damit zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pathologie und Normwertigkeit ($p=0,205$, t-Test). 56 Patienten erhielten eine SEP-Messung, davon 35 (62,5 %) mit pathologischen Ergebnissen und 21 (37,5 %) mit normwertigen. Ein pathologischer Befund findet sich signifikant häufiger als ein normaler ($p=0,030$, t-Test). Bei den 45 MEP-Untersuchungen ergaben 19 (42%) einen auffälligen Befund und 26 (58 %) einen unauffälligen. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,151$, t-Test).

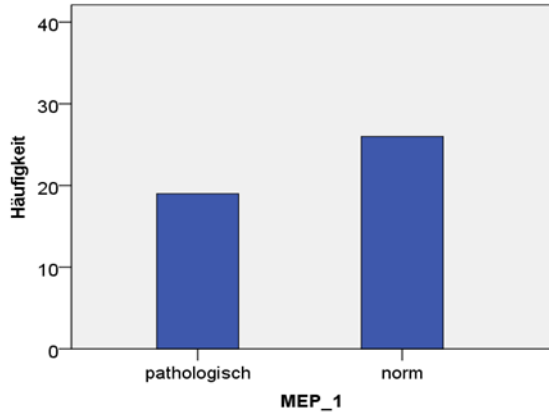
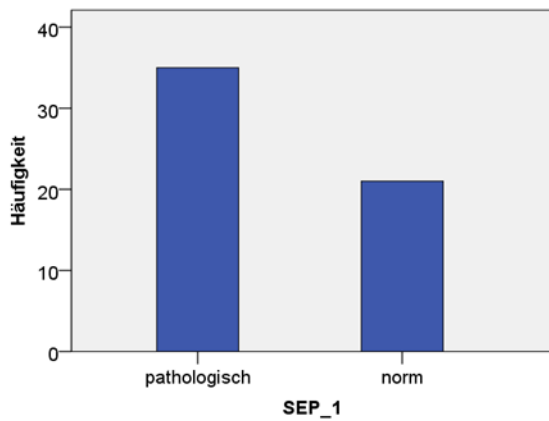
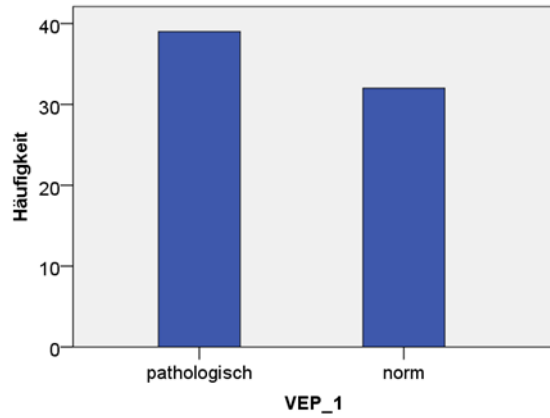


Abbildung 10: Elektrophysiologische Untersuchungen zum Zeitpunkt 1

Gezeigt sind elektrophysiologische Untersuchungen zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes unterteilt in pathologische und normwertige Befunde, Angabe in Prozent bezieht sich auf die Patientendatensätze mit Befunden aus der elektrophysiologischen Untersuchung (gültige Fälle); Fehlende Werte lassen sich durch mangelnde Kenntnis nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung erklären.

VEP: n(gültig)=71, n(fehlend)=46, 55% pathologisch, 45% norm

SEP: n(gültig)=56, n(fehlend)=61, 62,5% pathologisch, 37,5% norm

MEP: n(gültig)=45, n(fehlend)=72, 42% pathologisch, 58% norm

VEP, visuell evozierte Potentiale; SEP, sensorisch evozierte Potentiale; MEP, motorisch evozierte Potentiale

4.3.4 MRT

Es wurden sowohl spinale als auch craniale MRT-Untersuchungen hinsichtlich pathologischen oder unauffälligen Befunden beurteilt. 73 (95 %) der 77 dokumentierten cMRT-Untersuchungen wiesen MS-typische Veränderungen auf, vier (5 %) waren unauffällig. Von 37 angegebenen sMRT-Untersuchungen waren 30 (81 %) pathologisch und sieben (19 %) normwertig. Somit besteht sowohl spinal als auch cerebral ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,000$, t-Test).

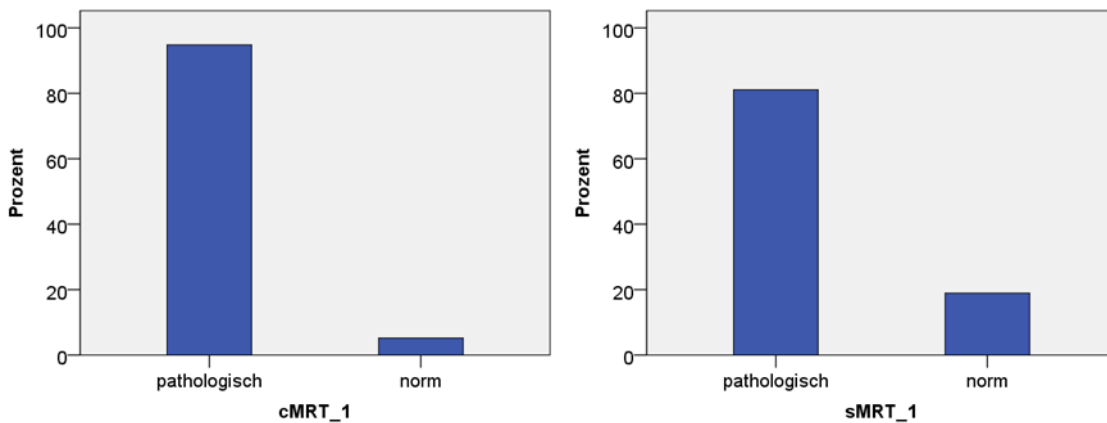


Abbildung 11: MRT-Untersuchungen zum Zeitpunkt 1

Gezeigt ist die prozentuale Häufigkeit pathologischer und normwertiger MRT-Befunde cranial und spinal zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes, Angabe in Prozent bezieht sich auf die Patientendatensätze mit MRT-Befunden (Gültige Fälle); Fehlende Werte lassen sich durch mangelnde Kenntnis nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung erklären.

cMRT: n(gültig)=77, n(fehlend)=40, 95% pathologisch, 5% norm

sMRT: n(gültig)=37, n(fehlend)=80, 81% pathologisch, 19% norm

cMRT, craniale Magnetresonanztomographie; sMRT, spinale Magnetresonanztomographie

4.3.5 Liquor

Wie auch die elektrophysiologischen und bildgebenden Untersuchungen wurden die Befunde der Liquoruntersuchung in pathologisch und normwertig gegliedert. Von Interesse war die Zellzahl, intrathekale IgG-Synthese, oligoklonale Banden, Schrankenstörung, Eiweiß und Lactat. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei der intrathekalen IgG-Synthese ($p = 0,002$, Gruppenvergleich pathologisch zu norm, t-Test), Zellzahl ($p < 0,000$, Gruppenvergleich pathologisch zu norm, t-Test) sowie den oligoklonalen Banden ($p < 0,000$, Gruppenvergleich pathologisch zu norm, t-Test), die mit 69 %, 69 % und 92 % pathologisch imponierten. 80 % der Patienten (39) wiesen keine Schrankenstörung auf ($p < 0,000$, Gruppenvergleich pathologisch zu norm, t-Test). Bei 87,5 % (56) lagen die Eiweißwerte im Normbereich ($p < 0,000$, Gruppenvergleich pathologisch zu norm, t-Test). Lactat war bei keinem Patienten pathologisch verändert.

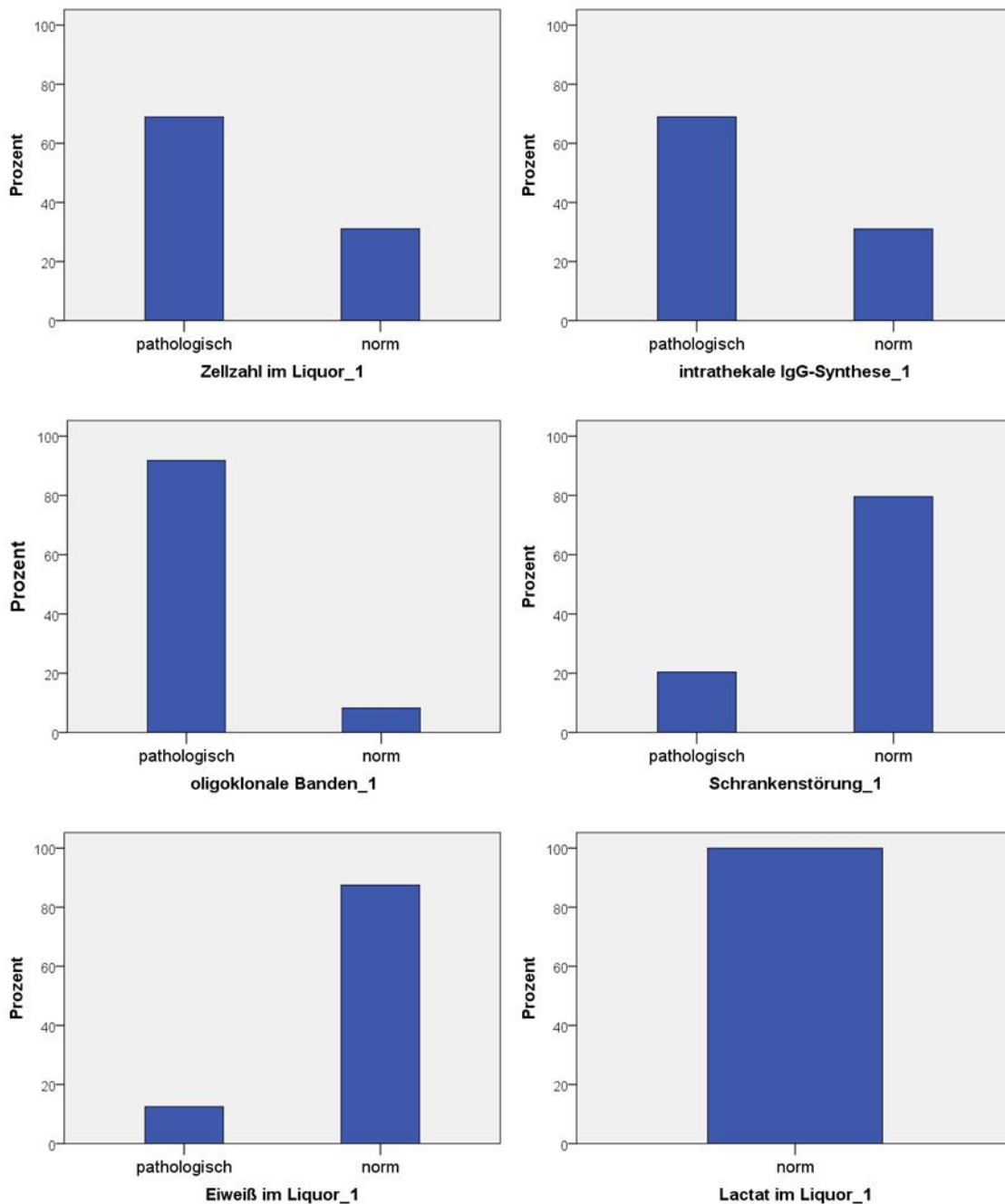


Abbildung 12: Liquoruntersuchung zum Zeitpunkt 1

Gezeigt ist die prozentuale Häufigkeit pathologischer und normwertiger Liquorbefunde zum Zeitpunkt des erste Arztbriefes, Angabe in Prozent bezieht sich auf die Patientendatensätze mit Liquor-Befunden (gültige Fälle); Fehlende Werte lassen sich durch mangelnde Kenntnis nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktingerung erklären.

intrathekale IgG-Synthese: n(gültig)=58, n(fehlend)=59, 69% pathologisch, 31% norm

Zellzahl im Liquor: n(gültig)=74, n(fehlend)=43, 69% pathologisch, 31% norm

Schrankenstörung: n(gültig)=49, n(fehlend)=68, 20% pathologisch, 80% norm

oligoklonale Banden: n(gültig)=73, n(fehlend)=44, 92% pathologisch, 8% norm

Eiweiß im Liquor: n(gültig)=64, n(fehlend)=53, 12,5% pathologisch, 87,5% norm

Lactat im Liquor: n(gültig)=47, n(fehlend)=70, 100% norm

4.4 Komorbiditäten

Zur Auswertung der Komorbiditäten dienten acht Kategorien: psychiatrisch, internistisch, Migräne, Epilepsie, Vitamin D-Mangel, Kopfschmerzen, Nikotinabusus und neurologisch. Diesen acht Untergruppen wurden die angegebenen Begleiterkrankungen zugeordnet und anschließend ausgewertet. Zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes (Zeitpunkt 1) gaben 26 Patienten eine Komorbidität an. Elf (42,3 %) davon waren internistischen Ursprungs und signifikant am häufigsten ($p=0,001$, multiple Vergleiche). Vier (15,4 %) Patienten gaben psychiatrische Komorbiditäten an, drei (11,5 %) Migräne, drei (11,5 %) Vitamin D-Mangel, zwei (7,7 %) Epilepsie, zwei (7,7 %) Kopfschmerzen und einer (3,8 %) Nikotinabusus. Neurologische Begleiterkrankungen wurden nicht dokumentiert.

Zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes (Zeitpunkt 2) war neben internistischen Begleiterkrankungen (12 Angaben, 24,5 %) Vitamin D-Mangel (12 Angaben, 24,5 %) die am häufigsten dokumentierte Komorbidität. Beide treten jeweils signifikant häufiger auf als psychiatrische Komorbiditäten ($p=0,045$, Gruppenvergleich internistisch zu psychiatrisch, Gruppenvergleich Vitamin D-Mangel zu psychiatrisch, t-Test) und Epilepsie ($p=0,021$, Gruppenvergleich internistisch zu Epilepsie, Gruppenvergleich Vitamin D-Mangel zu Epilepsie, t-Test). Zehn der Patienten (20,4 %) litten unter Migräne, sechs (12,2 %) beschrieben neurologische Beschwerden, fünf (10,2 %) erhielten eine psychiatrische Diagnose und vier (8,2 %) wurde eine Epilepsie diagnostiziert. Kopfschmerzen und Nikotinabusus wurde bei keinem Patienten zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes angegeben. Insgesamt konnte bei 49 Patienten eine Komorbidität nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung ermittelt werden, 68 Angaben fehlten.

Aufgrund der nicht hinreichenden Dokumentation der jeweiligen Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten ist der Vergleich der Komorbiditäten zum Zeitpunkt 1 und 2 nur eingeschränkt möglich. Die beiden Zeitpunkte spiegeln keine Entwicklung des einzelnen Patienten im Verlauf wider, sondern müssen als separate Erhebungen betrachtet werden.

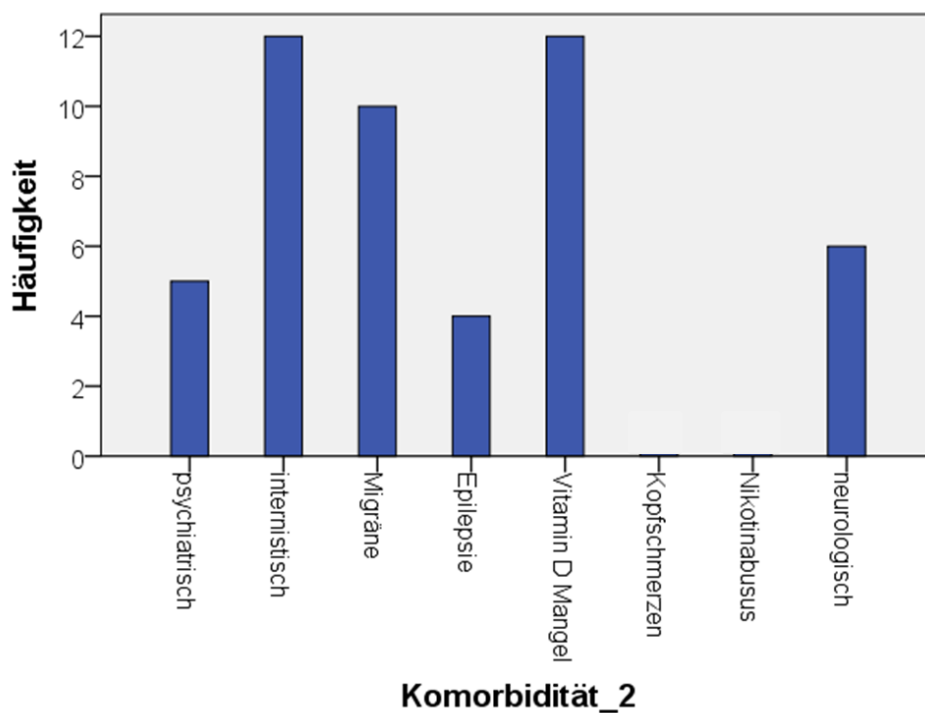
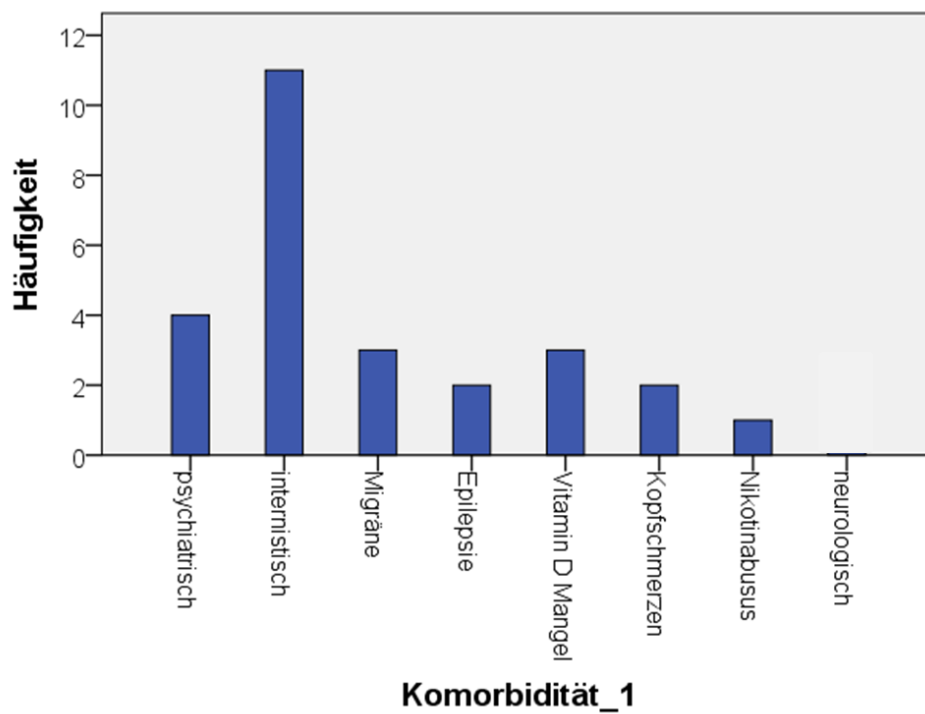


Abbildung 13: Komorbiditäten zum Zeitpunkt 1 und 2

Gezeigt sind die nach Akteneinsicht und Patientenkontaktierung bekannten Komorbiditäten zum Zeitpunkt 1 (erster Arztbrief) und 2 (letzter Arztbrief) in absoluter Häufigkeit; Kopfschmerzen wurden zum Zeitpunkt 2 bei keinem Patienten angegeben und sind deshalb nicht in der Abbildung „Komorbiditäten 2“ enthalten.

Komorbiditäten 1: n(psychiatrisch)=4, n(internistisch)=11, n(Migräne)=3, n(Epilepsie)=2, n(Vitamin D Mangel)=3, n(Kopfschmerzen)=2, n(Nikotinabusus)=1

Komorbiditäten 2: n(psychiatrisch)=5, n(internistisch)=12, n(Migräne)=10, n(Epilepsie)=4, n(Vitamin D Mangel)=12, n(neurologisch)=6

4.5 Medikation

Zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes (Zeitpunkt 1) erhielten elf Patienten (13,3 %) eine Medikation, 72 (86,7 %) erhielten keine. Es besteht ein statistisch hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,000$, t-Test). Von 34 Patienten fehlt nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung die Angabe über verschriebene Medikamente. In die Auswertung sind Kortison-Stoßtherapien nicht mit einbezogen, da diese nur temporär zur Schubbehandlung gegeben wurden.

Zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes (Zeitpunkt 2) befanden sich 64 Patienten (59,8 %) in medikamentöser Behandlung, 43 (40,2 %) erhielten keine MS-Medikation. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,021$, t-Test). Bei zehn Patienten konnte nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung keine Angabe zur Medikation zum Zeitpunkt 2 ermittelt werden.

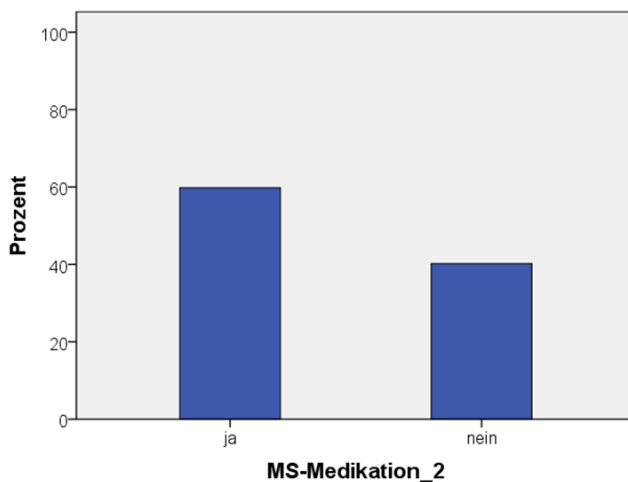
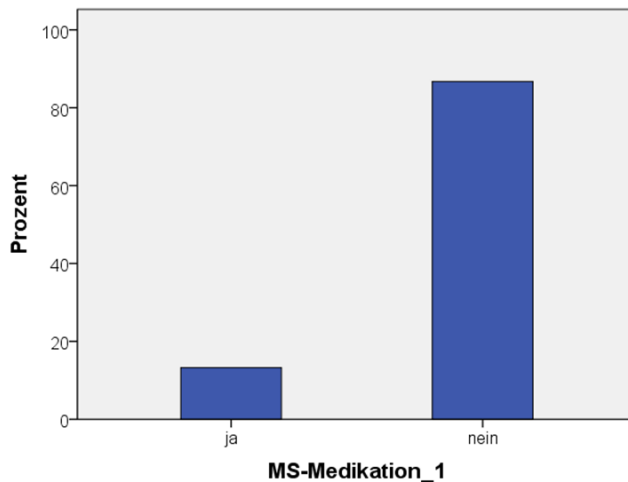


Abbildung 14: MS-Medikation

Gezeigt ist die prozentuale Häufigkeit einer MS-Medikation zu den Zeitpunkten 1 (erster Arztbrief) und 2 (letzter Arztbrief); die Angaben zum Zeitpunkt 1 beziehen sich auf die Gesamtzahl $n=83$, zum Zeitpunkt 2 auf die Gesamtzahl $n=107$; $n1(\text{ja})=11/13,3\%$, $n1(\text{nein})=72/86,7\%$, $n2(\text{ja})=64/59,8\%$, $n2(\text{nein})=43/40,2\%$

Von den elf Patienten mit Medikation zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes erhielten acht (73 %) Interferone, von denen drei (27 %) als Interferon beta 1a (Rebif) identifiziert wurden. Bei den restlichen fünf fand sich nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung keine genaue Zuordnung des verwendeten Interferonpräparates. Zwei an MS Erkrankte (18 %) erhielten Azathioprin und einer (9 %) Mitoxantron.

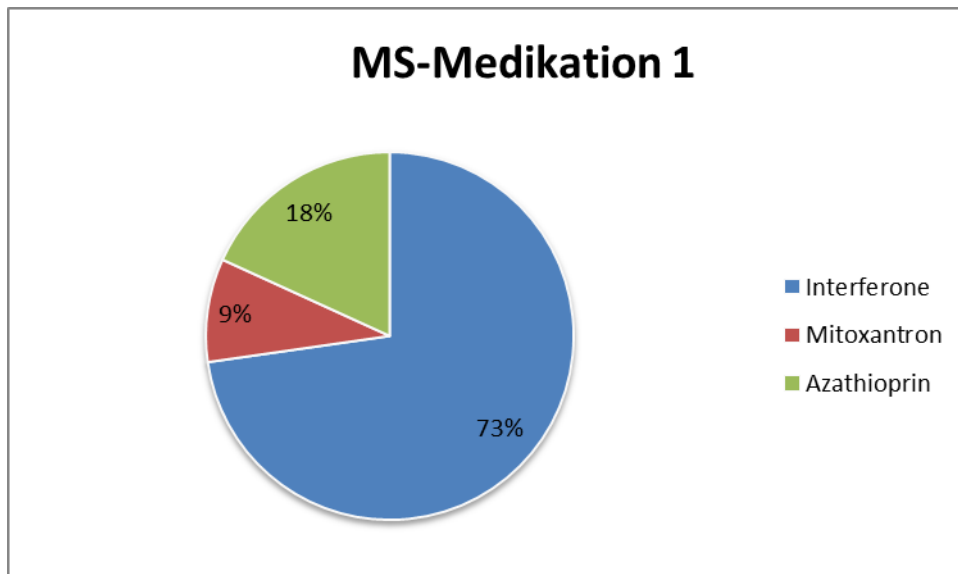


Abbildung 15: MS-Medikation zum Zeitpunkt 1

Gezeigt sind die verordneten Medikamente in Prozent zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes; Interferone beinhalten Interferon beta 1b sowie nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung nicht näher bezeichnete Interferone, von den 73% Interferone konnten 27% als Interferon beta 1a (Rebif) identifiziert werden.

n(gesamt)=11, n(Interferone)=8, n(Mitoxantron)=1, n(Azathioprin)=2

Zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes erhielten 27 (44 %) der 64 Patienten mit Medikation ein Interferon-Präparat. 13 (21 %) konnten als Interferon beta 1a subcutan (Rebif) und vier (7 %) als Interferon beta 1a intramuskulär (Avonex) identifiziert werden. Elf Patienten (18 %) wurde Glatirameracetat (Copaxone) verschrieben, acht (13 %) erhielten Dimethylfumarat (Tecfidera), sieben (11 %) Natalizumab (Tysabri), vier (6 %) Fingolimod (Gilenya), zwei (3 %) Rituximab, zwei (3 %) Mitoxantron (Ralenova) und ein Patient (2 %) wurde mit Teriflunomid (Aubagio) therapiert. Zusätzlich zu den hier aufgeführten Medikamenten erfolgte bei einem Patienten (2 %) eine verlaufsmodifizierende Therapie mit Fampridin (Fampyra).

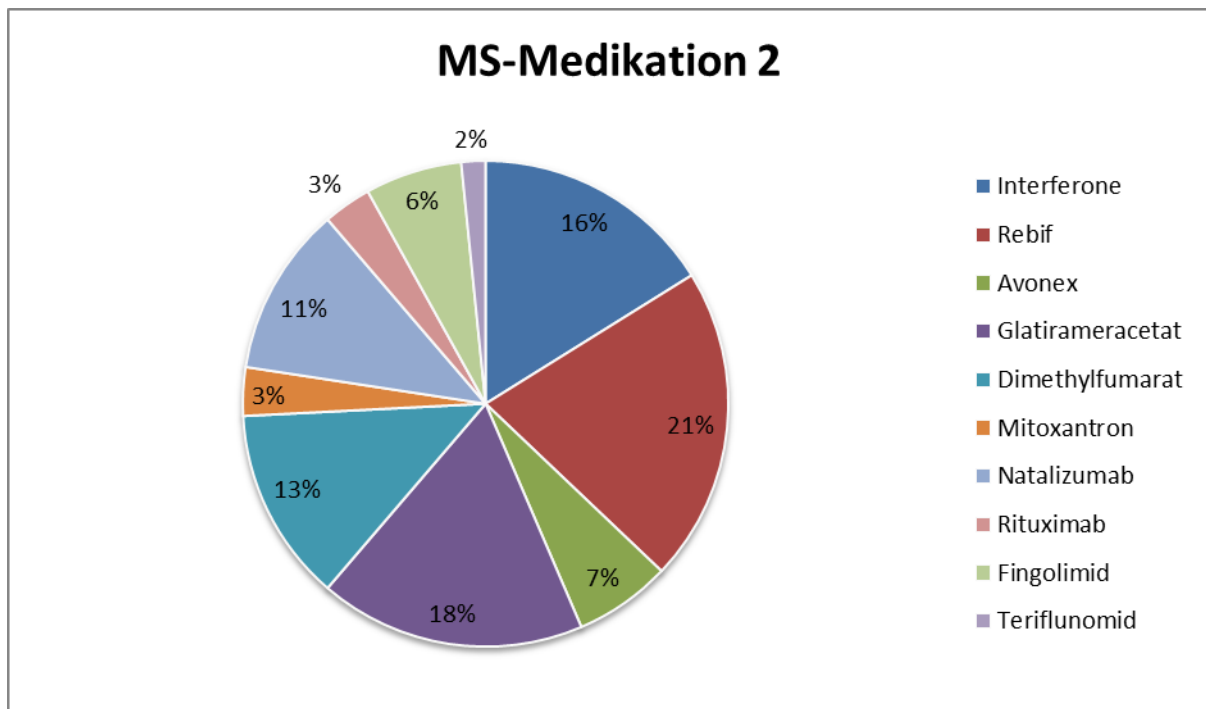


Abbildung 16: MS-Medikation zum Zeitpunkt 2

Gezeigt sind die verordneten Medikamente in Prozent zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes; Interferone beinhaltet Interferon beta 1b sowie nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung nicht näher bezeichnete Interferone, nicht beinhaltet sind Interferon beta 1a Präparate (Rebif, Avonex); zusätzlich zu den hier aufgeführten Medikamenten erhielten 2% der Patienten eine verlaufsmodifizierende Therapie mit Fampridin (Fampyra).

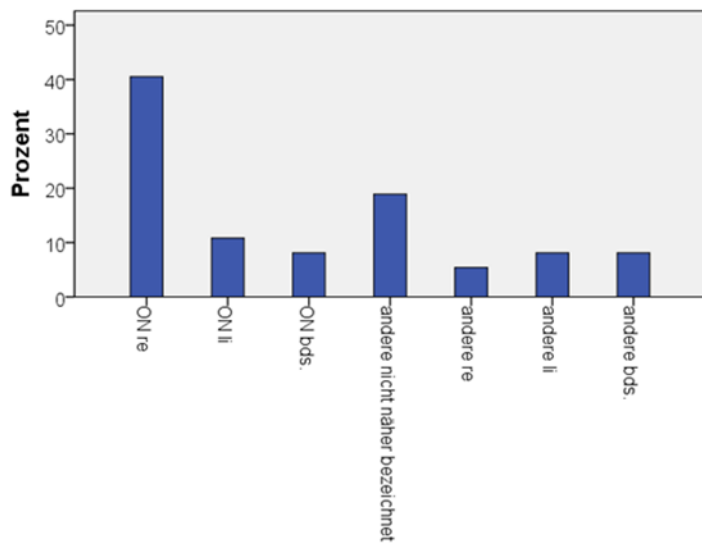
n(gesamt)=64, n(Interferone)=27, n(Rebif)=13, n(Avonex)=4, n(Glatirameracetat)=11, n(Dimethylfumarat)=8, n(Mitoxantron)=2, n(Natalizumab)=7, n(Rituximab)=2, n(Fingolimod)=4, n(Teriflunomid)=1

Aufgrund der nicht hinreichenden Dokumentation der jeweiligen Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten ist der Vergleich der Medikation zum Zeitpunkt 1 und 2 nur eingeschränkt möglich. Die beiden Zeitpunkte spiegeln keine Entwicklung des einzelnen Patienten im Verlauf wider, sondern müssen als separate Erhebungen betrachtet werden.

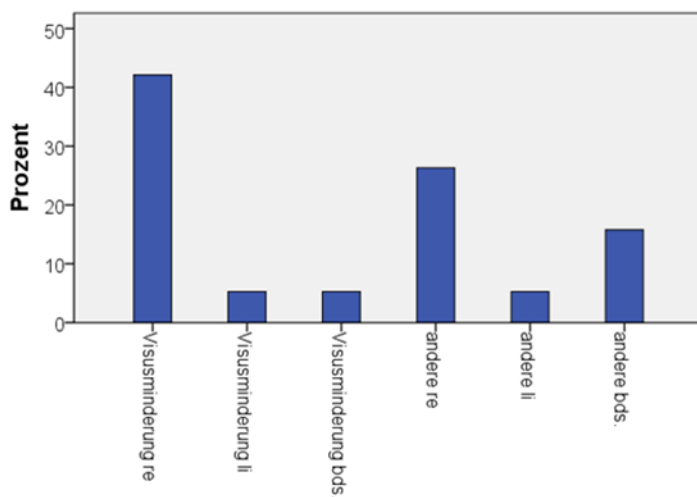
4.6 Visuelle Manifestationen im Vergleich

Es wurden die visuellen Manifestationen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation sowie zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes hinsichtlich Seitendifferenzen miteinander verglichen. Zusätzlich erfolgte die Auswertung der VEP-Untersuchungen. Die klinischen Befunde zeigen eine Präferenz der rechten Seite. Während sich die visuelle Beeinträchtigung bei Erstmanifestation hauptsächlich in Optikusneuritiden äußert, fällt zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes eine Häufung von Visusminderungen auf. Ließen sich nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung Befunde keiner Seite zuordnen, erhielten diese die Kategorie „andere

nicht näher bezeichnet“. Die Unterpunkte „andere“ beinhalten Doppelbilder, Verschwommensehen, Skotome und nicht näher bezeichnete Augenerkrankungen. Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation wiesen 37 Patienten pathologische visuelle Befunde auf, 80 waren unauffällig. Opticusneuritis rechts bei Erstmanifestation tritt im Vergleich signifikant häufiger auf ($p=0,005$, multiple Vergleiche). Zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes berichteten 19 Patienten über visuelle Einschränkungen, 98 gaben keine Probleme mit den Augen an. Visusminderung rechts zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes tritt im Vergleich zu Visusminderung links, Visusminderung beidseits und andere links signifikant häufiger auf ($p=0,004$, Gruppenvergleich Visusminderung rechts zu Visusminderung links, Gruppenvergleich Visusminderung rechts zu Visusminderung beidseits, Gruppenvergleich Visusminderung rechts zu andere links, t-Test). Ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu anderen Augenmanifestationen der rechten Seite und beidseits ist nicht festzustellen.



Visual bei Erstmanifestation Seitenvergleich



Visual 1 Seitenvergleich

Abbildung 17: Vergleich visueller Manifestationen bei EM und zum Zeitpunkt 1

Gezeigt ist jeweils die prozentuale Häufigkeit visueller Manifestationen bei EM und zum Zeitpunkt 1;

„andere nicht näher bezeichnet“ beinhaltet visuelle Manifestationen, die sich nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung keiner Seite zuordnen ließen, die Unterpunkte „andere“ beinhalten unter anderem Doppelbilder, Verschwommensehen, Skotome und nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung nicht näher bezeichnete visuelle Probleme.

Visual bei EM: n(ON re)= 15/40,5%, n(ON li)=4/10,8%, n(ON bds.)=3/8%, n(andere nicht näher bezeichnet)=7/18,9%, n(andere re)=2/5,4%, n(andere li)=3/8%, n(andere bds.)=3/8%

Visual 1 Seitenvergleich: n(Visusminderung re)=8/42,1%, n(Visusminderung li)=1/5,3%, n(Visusminderung bds.)=1/5,3%, n(andere re)=5/26,3%, n(andere li)=1/5,3%, n(andere bds.)=3/15,8%

EM, Erstmanifestation; re, rechts; li, links; bds., beidseits; ON, Opticusneuritis;

Bei der Befundauswertung des VEP bezüglich Seitendifferenzen fällt kein signifikanter Unterschied auf. 38 Patienten zeigten pathologische Befunde, davon 13 auf der rechten Seite, neun auf der linken und 16 beidseits. 32 Befunde waren normwertige und bei 47 Patienten konnten nach Aktendurchsicht und Patientenkontaktierung keine VEP-Befunde ermittelt werden.

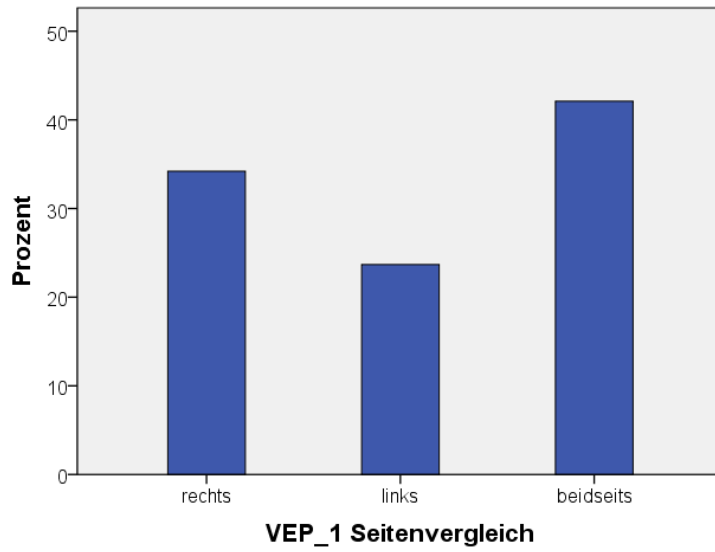


Abbildung 18: Visuelle Manifestationen im VEP zum Zeitpunkt 1

Gezeigt ist die absolute Häufigkeit visueller Manifestationen im VEP zum Zeitpunkt 1 im Seitenvergleich; die visuelle Manifestation entspricht pathologischen Werten in der VEP-Untersuchung; n(gesamt)=38, n(rechts)=13/34,2%, n(links)=9/23,7%, n(beidseits)=16/42,1% VEP, visuell evozierte Potentiale

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Durch die Analyse der Daten und durch den Vergleich mit anderen pädiatrischen sowie adulten Kollektiven konnten drei wesentliche Besonderheiten in dem hier vorliegenden Patientengut festgestellt werden. Zum einen findet sich ein enorm hoher Anteil an Frauen (1), zum anderen zeigt sich eine signifikante Häufung visueller und sensorischer Defizite bei Erstmanifestation (2). Des Weiteren ist eine vorher noch nie beschriebene Dominanz der rechten Seite bei visuellen Symptomen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation und des ersten Arztbriefes auffällig (3).

(1) Allgemeine Angaben, die sich auf MS-Populationen mit Patienten jeden Alters beziehen, schätzen das Geschlechterverhältnis auf etwa 2,73:1 (Frauen : Männer). Es zeigt sich eine steigende Tendenz, die jedoch in Abhängigkeit des jeweiligen Breitengrades Schwankungen aufweist (Trojano et al., 2012). Eine Erklärung für die stetig zunehmende Inzidenz von MS bei Frauen lässt sich in der aktuellen Literatur nicht finden (Magyari, 2016). Im Vergleich dazu wird der durchschnittliche Quotient in ausschließlich pädiatrischen Populationen mit 2,39:1 (Frauen : Männer) angegeben (Ghezzi et al., 2002; Gusev et al., 2002; Huppke et al., 2014; Renoux et al., 2007). In Anbetracht der aktuellen Datenlage liegt demnach das Geschlechterverhältnis in der hier vorliegenden Studie exorbitant hoch, mit einem durchschnittlichen Quotienten von 7,4:1 (Frauen : Männer). Untersucht man die Geschlechterverteilung bezüglich des Manifestationsalters, fallen zwei wesentliche Besonderheiten auf. Zum einen sind die meisten Patienten beim Auftreten der ersten Symptome schon älter als zehn Jahre, zum anderen sind ab diesem Alter wesentlich mehr Mädchen als Jungen betroffen. Es findet eine Umkehr des Geschlechterverhältnisses von 1:2 (Frauen : Männer) im Alter von 0 – 10 Jahre zu 7,3:1 (Frauen : Männer) im Alter von 11 – 16 Jahre beziehungsweise 9,4:1 (Frauen : Männer) im Alter von 17 – 18 Jahre statt. Dieser Umschlagspunkt konnte auch in anderen Untersuchungen bestimmt werden (Duquette et al., 1987; Ghezzi et al., 2002; Gusev et al., 2002), genauso wie die überwiegende Anzahl betroffener Mädchen (Duquette et al., 1987; Ghezzi et al., 2002; Renoux et al., 2007). Es liegt die Vermutung nahe, dass im Alter zwischen zehn und elf Jahren ein Prozess abläuft, der die Entstehung einer MS implizieren kann. Die Pubertät und die damit verbundene hormonelle

Umstellung kann Ursache und Einflussfaktor dieses Prozesses sein. Übergewicht und Fettleibigkeit stellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer MS dar. Durch den erhöhten Körperfettanteil wird der Adipokinstoffwechsel beeinflusst und es kommt neben einer Reduktion des Ghrelinspiegels zu einer Erhöhung des Leptinspiegels. Beide Hormone greifen in das Immunsystem ein, was zu einer gesteigerten Inflammationsbereitschaft führen kann und somit einen mutmaßlichen Pathomechanismus der pädiatrischen MS darstellt. Neben den fettstoffwechselassoziierten Hormonen scheinen sexuelle Hormone eine tragende Rolle zu spielen, die gerade zu Beginn der Pubertät großen Einfluss haben (Chitnis et al., 2016b; Duquette et al., 1992; Duquette and Girard, 1993). Es konnte gezeigt werden, dass eine frühe Geschlechtsreife mit einem früheren Manifestationsalter einhergeht, vor allem in Verbindung mit Fettleibigkeit. Zusätzlich spielt die Exposition gegenüber EBV sowie Sonnenlicht eine krankheitsmoderierende Rolle (Chitnis and Graves et al., 2016).

Studie	<i>Grellner, 2018</i>	<i>Ghezzi et al., 2002</i>	<i>Gusev et al., 2002</i>	<i>Huppke et al., 2014</i>	<i>Renoux et al., 2007</i>
Anzahl der Patienten	117	54	67 (Moscow)	88	394
Altersgrenze zum Studieneinschluss	≤ 18 Jahre	≤ 15 Jahre	≤ 16 Jahre	≤ 16 Jahre	≤ 16 Jahre
Geschlechterverhältnis	0 – 10 Jahre 0,5:1 (f:m)	< 12 Jahre 0,7:1 (f:m)	≤ 8 Jahre 0,14:1 (f:m)	< 11 Jahre 1,24:1 (f:m)	≤ 12 Jahre 2,23:1 (f:m)
	11 – 18 Jahre 8,34:1 (f:m)	> 12 Jahre 4,7:1 (f:m)	> 8 Jahre 6,5:1 (f:m)	14 – 16 Jahre 2,73:1 (f:m)	> 12 Jahre 2,94:1 (f:m)

Tabelle 16: Vergleich der Geschlechterverhältnisse in verschiedenen Studien

Gezeigt sind die jeweiligen Geschlechterverhältnisse der verschiedenen Studien im Vergleich, aufgeteilt in zwei Alterskategorien, um die Zunahme an weiblichen Patientinnen in den höheren Altersgruppen zu verdeutlichen.
f, female; m, male

(2) Zwar findet sich in der Literatur keine einheitliche Gliederung der klinischen Präsentation, trotzdem wird häufig hinsichtlich prä- und postpubertärem Zeitpunkt bei Erstmanifestation unterschieden. Vor der Pubertät äußert sich die MS oft polysymptomatisch mit Schwerpunkten im motorischen System und Hirnstammfunktionen, eine Einschränkung der Kognition kann ebenfalls beobachtet werden (Amato et al., 2008; Banwell and Anderson, 2005). Nach der Pubertät fallen hauptsächlich Beeinträchtigungen in der sensorischen und optischen Wahrnehmung auf (Huppke et al., 2014; Magnus Spangsberg Boesen et al., 2014). Diese Ergebnisse konnten in der hier vorliegenden Untersuchung weitestgehend bestätigt werden. Die Patienten im Alter von 0 – 10 Jahren weisen Manifestationen im Hirnstamm, im

Kleinhirn sowie im pyramidalmotorischen System auf. Man kann von einer Polysymptomatik ausgehen. In den Alterskategorien 11 – 16 Jahre und 17 – 18 Jahre liegt die Hauptmanifestation im sensorischen und visuellen Bereich. Es war in der Regel nur ein Funktionssystem betroffen, man kann also von monosymptomatischen Verläufen sprechen. Um in der hier vorliegenden Studie die Anzahl der betroffenen Funktionssysteme objektiv bewerten zu können, wurde ein Summenwert eingeführt. Pro System gab es einen Punkt. 66,7 % der Patienten erreichten einen Score von 1, was einer monosymptomatischen Präsentation entspricht. Folglich war nur ein Funktionssystem eingeschränkt. Die präpubertären Manifestationen lassen sich in diesem Kollektiv nur sehr eingeschränkt beurteilen, da die Anzahl der unter Zehnjährigen sehr gering ist und man vermuten kann, dass die meisten Patienten bei Erstmanifestation schon in der Pubertät waren. Eine polysymptomatische Manifestation, die sich in einem hohen Summenwert widerspiegeln würde, war demnach nicht zu erwarten.

Zwar scheint die Unterteilung in prä- und postpubertäre Verläufe sinnvoll, in vielen anderen Studien findet sie jedoch nicht statt. Eine klare Einteilung in monosymptomatische oder polysymptomatische Manifestationen kann nicht getroffen werden, je nach Quelle unterscheiden sich die Angaben. Trotzdem fällt eine Häufung visueller Erkrankungen, vor allem der ON, zu Beginn der pädiatrischen MS auf. Weitere häufig beschriebene Symptome betreffen den Hirnstamm (Renoux et al., 2007), das pyramidalmotorische System (Harding et al., 2013) sowie die sensorische Wahrnehmung (Boutin et al., 1988; Gusev et al., 2002).

Studie	<i>Grellner, 2018</i>	Gusev et al., 2002	Huppke et al., 2014	Renoux et al., 2007	Magnus Spangenberg Boesen et al., 2014
Sensory	41,8%	20,9%	35,2%		47%
Visual	31,6%	32,8%	22,7%	23,4%	35%
Brainstem	13,7%	25,4%	35,2%	16,8%	0%
Pyramidal	19,7%	6%	36,4%	37,8%	6%

Tabelle 17: Betroffene Funktionssysteme bei EM

Gezeigt sind die betroffenen Funktionssysteme bei EM in den verschiedenen Studien im Vergleich. EM, Erstmanifestation

(3) Bei der Auswertung der genauen symptomatischen Präsentation sowohl zum Zeitpunkt der Erstmanifestation als auch zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes fällt in der Unterkategorie visual der neurologischen Untersuchung eine Dominanz der rechten Seite auf. Bei Erstmanifestation tritt eine Opticusneuritis der rechten Seite signifikant häufiger auf. Zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes finden sich Visusminderungen vornehmlich rechts. Auch

eine Häufung anderer Augenerkrankungen der rechten Seite zum Zeitpunkt 1 lässt sich vermerken. Dieses Phänomen wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben und es finden sich keine plausiblen Erklärungen für die rechtsseitige Präferenz visueller Manifestationen. Es ist belegt, dass jeder Mensch ein dominantes und ein nicht-dominantes Auge hat. In Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen okulärer Dominanz und diverser Augenerkrankungen hergestellt werden (Chaumillon et al., 2015). Inwiefern die Dominanz eines Auges einen Einfluss auf die visuelle Manifestation der MS hat, bleibt ungeklärt. Da nahezu jedes Organ und jede Struktur im Kopf- Hals- Bereich symmetrisch angeordnet ist, könnte man bei der Suche nach der Ursache der gehäuften rechtsseitigen Manifestation eine vaskuläre Verbindung diskutieren. Lediglich der Aortenbogen sowie die Gefäßabgänge, vor allem der Truncus brachiocephalicus, sind seitendifferent. Dadurch kann ein hämodynamisches Ungleichgewicht zwischen rechter und linker Seite entstehen, die im Blut enthaltenen Zellen könnten verschiedene Migrationsverhältnisse zeigen. Der Zusammenhang zwischen der Gefäßsituation und der dominanten Manifestation rechtsseitiger visueller Pathologien bleibt Spekulation und sollte Bestandteil weiterer Forschung werden. Die Analyse der visuell evozierten Potentiale, also der objektiven Darstellung der Sehfunktion, ergab keinen signifikanten Seitenunterschied. Die rechte Seite war zwar klinisch häufiger betroffen als die linke, jedoch war in den meisten Untersuchungen ein auffälliger Befund auf beiden Augen nachweisbar. Eine mögliche Ursache für die Diskrepanz zwischen subjektiv berichteten Symptomen und objektiv gemessenen Werten könnte die individuelle Wahrnehmung sein. Manche Befunde sind demnach in einem objektiven Verfahren darstellbar, obwohl die subjektive Wahrnehmungsgrenze noch nicht überschritten wurde. Es ist also möglich, dass Erkrankungen beider Augen ablaufen, ohne dass der Patient davon berichten kann.

Wichtige Befunde

Geschlechterverhältnis 7,4:1 (w:m)

Aufteilung in Altersgruppen

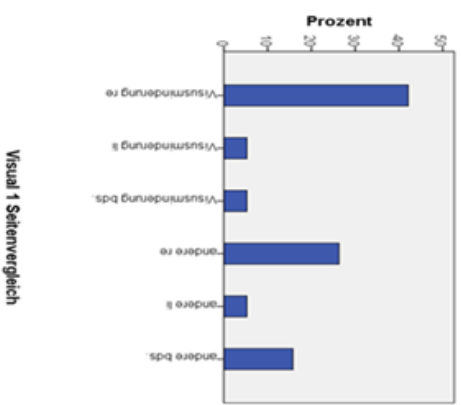
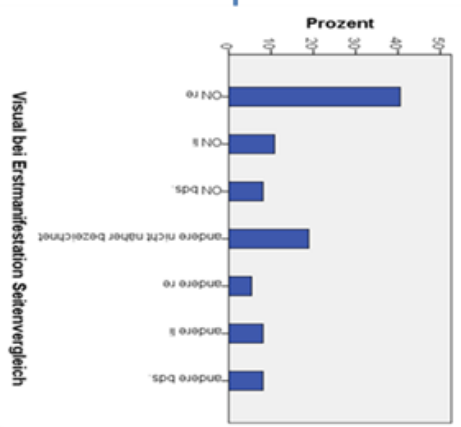
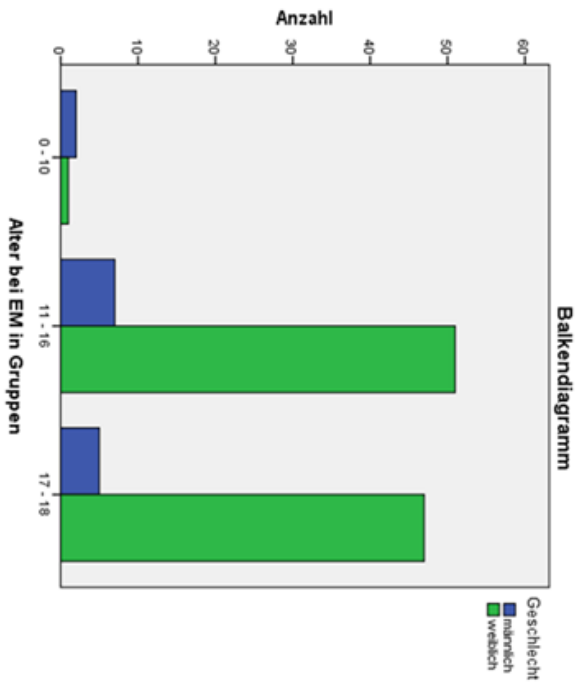
0 – 10 : 1:2 w:m
 11 – 16 : 7,3:1 w:m
 17 – 18 : 9,4:1 w:m

Art der Erstmanifestation

Signifikante Häufung visueller und sensorischer Symptome ($p < 0,000$, multiple Vergleiche)

Visuelle Manifestationen im Seitenvergleich

Signifikante Häufung rechtssseitiger Symptome
 ON re bei EM $p = 0,005$ (multiple Vergleiche)
 Visusminderung re $p = 0,004$ (Gruppenvergleich
 Visusminderung re zu Visusminderung links,
 Gruppenvergleich Visusminderung rechts zu
 Visusminderung beidseits, Gruppenvergleich
 Visusminderung rechts zu andere links, t-Test)



5.2 Interpretationen des Patientenkollektivs

5.2.1 Alter bei Erstmanifestation

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs beträgt 16 Jahre ($\pm 2,1$ Jahre). Der jüngste Patient war sieben Jahre alt. Durch die Einschlusskriterien bedingt liegt das maximale Alter bei Erstmanifestation bei 18 Jahren. In der Literatur finden sich stark variierende Angaben zum Erstmanifestationsalter, welches zwischen 14 und 50 Jahre schwankt (Boutin et al., 1988; Ghezzi et al., 2002; Harding et al., 2013; Hurwitz, 2009; Renoux et al., 2007). Das Auftreten einer MS vor dem zehnten Lebensjahr wird als Rarität bezeichnet (Chitnis and Graves et al., 2016). Selbst in pädiatrischen MS-Populationen ist der Anteil der unter Zehnjährigen unter 10 % (Huppke et al., 2014; Renoux et al., 2007). Dem entsprechend waren lediglich drei Patienten in der hier vorliegenden Studie unter zehn Jahre alt.

5.2.2 MS-Verlaufsformen

Schätzungsweise präsentieren sich 85 % der MS-Patienten zu Beginn ihrer Erkrankung mit einem schubförmigen Verlaufstyp (RRMS). Im Laufe der Jahre kann sich daraus eine SPMS entwickeln, was vermutlich nach 25 Jahren Krankheitsdauer bei 90 % der Fall ist. Etwa 15 % der Patienten leiden an einer PPMS (Hurwitz, 2009). Betrachtet man pädiatrische MS-Populationen, wird eine RRMS bei mehr als 97 % der Patienten zu Beginn der Erkrankung festgestellt (Duquette et al., 1987; Polman et al., 2011; Renoux et al., 2007). Eine PPMS tritt im Kindesalter eher selten auf (Ghezzi et al., 2002; Gusev et al., 2002; Polman et al., 2011). Da bei pädiatrischen MS-Patienten die PPMS eine Rarität darstellt, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei der Progression um einen altersabhängigen Prozess handelt. Experten nehmen an, dass der Übergang einer schubförmigen in eine sekundär progrediente Verlaufsform unabhängig vom bisherigen Krankheitsverlauf stattfindet. Trotzdem konnte ein EDSS-Wert von 6 als kritischer Meilenstein ausgemacht werden, den viele Patienten kurz nach Beginn der Progression erreichen. Dabei scheint die zeitliche Entwicklung des EDSS weniger vom bisherigen Krankheitsverlauf als vom Alter beeinflusst zu sein (Tutuncu et al., 2013). Zusammenfassend spielt also vermeintlich das Alter die ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung einer SPMS. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde die Verlaufsform anhand des letzten vorhandenen Arztbriefs ermittelt und spiegelt deshalb nicht den Erkrankungsprozess zu Beginn wider. 76 % der Patienten leiden an einer RRMS, 16 % an einer SPMS und 2 % an einer PPMS. Der hohe Anteil an RRMS-Patienten im Vergleich zu

Werten adulter Populationen und der für eine pädiatrische MS-Population hohe Anteil an SPMS-Patienten lässt sich vermutlich durch die Tatsache erklären, dass die aktuellste und nicht die zu Beginn der Erkrankung gestellte Verlaufsform zur Analyse verwendet wurde. Die Erstmanifestation dieser Patienten fand zwar vor dem 18. Lebensjahr statt, die letzte Befunderhebung jedoch im Erwachsenenalter.

Bei der Beurteilung der Progression findet sich eine Häufung der SPMS-Fälle im Alter von 11 – 16 Jahre, jedoch konnte kein Zusammenhang zum Beobachtungszeitraum hergestellt werden. Eine zeitliche Entwicklung der EDSS-Werte ist aufgrund mangelnder Angaben in den Akten nicht möglich. Das aktuelle Alter der Patienten war nicht Teil der Analyse, wodurch eine Beurteilung der altersabhängigen Progression nicht möglich ist.

5.2.3 Beobachtungszeitraum

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum beträgt 9,3 Jahren ($\pm 7,6$ Jahre). Viele Patienten werden immer noch an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg begleitet und therapiert. Bei manchen endet die Dokumentation schon vorzeitig. Gründe dafür können ein Umzug sein, der Wechsel zu einem niedergelassenen Neurologen oder auch das Versterben der Patienten. Die längste Beobachtungsdauer ist 36 Jahre. Allgemein kann die Krankheitsdauer bis zu 50 Jahre betragen (Ebers, 2001), weswegen eine vertrauensvolle und adäquate Betreuung nötig ist.

5.2.4 Dauer zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose

Die Analyse der Dauer zwischen den ersten MS-typischen Symptomen und der Diagnosestellung ergab einen Mittelwert von 3,25 Jahren. Bei 45 % der Patienten wurde die Diagnose noch im selben Jahr gestellt, in dem sich die MS auch klinisch präsentierte. Bei einem Patienten dauerte die Diagnosestellung 34 Jahre, da dieser Patient aus privaten Gründen keinen Arzt aufsuchte. Nach Angaben in der Literatur hat sich die Dauer bis zur endgültigen Diagnose über die Jahre stetig verkürzt und liegt, abhängig vom Breitengrad, in etwa zwischen drei und fünf Jahre. Dass die MS frühzeitiger erkannt wird, könnte durch bessere diagnostische Möglichkeiten sowie dem enormen Wissenszuwachs über diese Erkrankung in den letzten Jahren erklärt werden (Trojano et al., 2012).

5.2.5 Familienanamnese

Das Risiko für eine positive Familienanamnese wird in der Literatur zwischen fünf bis 26 % angegeben. In Regionen mit hoher MS-Häufigkeit wird das Erkrankungsrisiko für Zwillinge auf bis zu 30 % geschätzt (Wellek et al., 2011). Die Analysen des Patientenkollektivs ergaben eine positive Familienanamnese von 27,3 %. Dieses Ergebnis ist mit den literarischen Angaben vergleichbar, wenngleich das allgemeine Risiko des Kollektivs annähernd so hoch ist wie das Zwillingsrisiko.

Das Erkrankungsalter nimmt in der Regel pro Generation ab. Kinder betroffener Eltern erkranken demnach früher. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Familienanamnese scheint die uterine Umgebung zu sein, da Zwillinge – also Kinder mit gleichem Milieu zur gleichen Zeit – früher erkranken als Geschwisterkinder, die zwar die gleiche Mutter haben, sich aber das uterine Umfeld nicht geteilt haben (Sadovnick et al., 2009).

Allgemein gilt: je näher der Verwandtschaftsgrad, desto höher das MS-Risiko (Wellek et al., 2011). 53,4 % der in dieser Studie untersuchten Patienten mit Angabe zur Familienanamnese hatten Geschwister oder Eltern, die ebenfalls an MS erkrankt waren. Der Einfluss des Verwandtschaftsgrades wird dadurch bestätigt.

5.2.6 Beruf und Schulbildung

Laut Landesamt für Statistik in Bayern besuchten im Schuljahr 2016/17 29,8 % der Achtklässler eine Mittel-/Hauptschule, 31,6 % eine Realschule und 31,2 % ein Gymnasium. In Regensburg liegt der Anteil der Achtklässler an Mittel-/Hauptschulen bei 23,4 %, an Realschulen 25,8 % und an Gymnasien 41,9 % (Landesamt für Statistik - Schulen). Im Patientenkollektiv wurden 65,4 % der Gruppe Realschule zugeordnet, 18,5 % der Gruppe Mittel-/Hauptschule und 16 % der Gruppe Gymnasium. Da die verwendeten Gruppen nicht nur den jeweiligen Schulabschluss, sondern auch zugeordnete Berufsfelder enthalten, ist ein direkter Vergleich mit den Schülerzahlen aus Regensburg nicht möglich.

Inwiefern Bildung und MS zusammenhängen, wird kontrovers diskutiert. Manche Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen MS und hohem Bildungsniveau auf Grundlage der Hygiene-Hypothese. Diese besagt, dass sich durch steigende Hygienestandards im täglichen Leben der Kontakt zu Bakterien und Viren reduziert. Dadurch wird das Immunsystem anfälliger und allergische Erkrankungen treten häufiger auf. Andere vermuten das Gegenteil basierend auf der Annahme, Menschen mit niedrigem Bildungsniveau haben eine stärkere Exposition gegenüber Risikofaktoren (Bjornevik et al., 2016). Auch wenn der genaue

Zusammenhang nicht endgültig geklärt werden kann, existiert ein Einfluss sozioökonomischer Faktoren, unter anderem der Schulbildung, auf umweltbezogene und individuelle Risikokonstellationen für die Entstehung einer MS (D'hooghe et al., 2016).

5.2.7 Ort der Erstdiagnose

In der Regel beziehen sich die in der Literatur zu findenden Angaben auf neurologische Zentren. Diese Zentren sind unterschiedlich groß und haben zum Teil sehr weite Einzugsgebiete. In vielen Studien wurden die Patienten aus mehreren Kliniken zusammengefasst, um eine möglichst große Kohorte bilden zu können. Angefangen bei einzelnen Städten – zum Beispiel in Göttingen am Universitätsklinikum (Huppke et al., 2014) – bis hin zu großen, landesübergreifenden Querschnittsstudien in den USA (Julian et al., 2013) variieren die Gebietsgrößen drastisch. Regionale Einflüsse wie Ernährung, Bildung und Umwelt lassen sich dadurch nur sehr eingeschränkt vergleichen. 92,4 % aller Patienten aus diesem Kollektiv kamen aus Bayern, mit einem Haupteinzugsgebiet von 100-150 km um Regensburg. Für eine Studie aus nur einem neurologischen Zentrum ist dieses Einzugsgebiet groß und die Anzahl an pädiatrischen MS-Patienten im oberen Durchschnitt.

5.3 Interpretation der Befundergebnisse zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes

5.3.1 EDSS

Da lediglich bei 13 der 117 Patienten zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes ein EDSS ermittelt werden konnte, ergibt die Auswertung keine harten Daten. Trotzdem wies kein Patient einen höheren EDSS-Wert als 4,0 auf. 23 % erreichten einen Wert von 0, also keine MS-bezogenen Einschränkungen. Durch mangelnde Angaben in den Akten ist eine Aussage über die Entwicklung der einzelnen Patienten im Verlauf nicht möglich. Inwiefern der für die Progression als kritisch angesehene EDSS-Wert von 6,0 (Tutuncu et al., 2013) einen Einfluss in diesem Patientenkollektiv hat, kann demnach nicht beurteilt werden.

5.3.2 Neurologische Untersuchung

Zur Bewertung der Befundergebnisse der neurologischen Untersuchung wurden die sieben Funktionssysteme des EDSS verwendet. Die meisten Patienten berichteten über sensorische

Defizite hauptsächlich im Sinne von Hypästhesien. Diese Ergebnisse decken sich zum Teil mit der in der Literatur beschriebenen Art der Erstmanifestation (Huppke et al., 2014). Zusätzlich präsentierten sich die Patienten häufig mit pyramidalmotorischen Problemen (Kraftminderung, Paresen) und pathologischen Hirnstamm- (sakkadierte Blickfolge) und Kleinhirnfunktionen (Dysdiadochokinese). Insgesamt erweckt die Befundkonstellation einen eher polysymptomatischen Charakter. Visuelle Manifestationen stehen nicht im Vordergrund. Im Gegensatz dazu berichteten die Patienten bei Erstmanifestation gehäuft von visuellen und sensorischen Defiziten. Der Unterschied zu den erhobenen Befunden der neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes könnte dadurch erklärt werden, dass bei Erstmanifestation die vom Patienten subjektiv wahrgenommenen Probleme eruiert werden, im Gegensatz zur neurologischen Untersuchung, bei der versucht wird, objektivierbare Werte zu ermitteln. Eine objektive Untersuchung kann Befunde aufdecken, die die individuelle Wahrnehmungsgrenze des Patienten noch nicht überschritten haben und demnach dem Patienten selbst noch nicht bewusst geworden sind. Ein Vergleich mit Angaben aus der Literatur ist insofern schwierig, da in der Regel nicht zwischen Zeitpunkt der Erstmanifestation und Zeitpunkt des ersten Arztbriefes/der ersten Vorstellung im Krankenhaus unterschieden wird. Die Häufung sensorischer, pyramidalmotorischer sowie hirnstammbezogener Ereignisse wird jedoch beschrieben (Boutin et al., 1988; Gusev et al., 2002; Harding et al., 2013; Renoux et al., 2007).

5.3.3 Elektrophysiologie

In den VEP- und SEP-Untersuchungen wiesen die Patienten mehr pathologische Werte auf als normale. Trotzdem besteht nur bei den sensorischen Potentialen ein signifikanter Unterschied zwischen Pathologie und Normwertigkeit. Bei den MEP-Untersuchungen zeigten mehr Patienten normwertige als auffällige Befunde ohne signifikanten Unterschied. Die objektivierten Befunde der VEP- und SEP-Untersuchung decken sich mit den von den Patienten angegebenen Erstmanifestationen im visuellen und sensorischen Funktionssystem. Auch in anderen pädiatrischen Studien finden sich pathologische elektrophysiologische Werte, unter anderem zeigten 77-88 % auffällige VEP-Befunde sowie 50-59 % auffällige SEP-Befunde. Diese apparativen Untersuchungen deckten zusätzlich, genauso wie die neurologische Untersuchung, asymptotische Veränderungen auf, was die Notwendigkeit einer genauen Evaluierung zur Diagnosestellung unterstreicht (Ghezzi et al., 2002; Magnus Spangenberg Boesen et al., 2014). Durch den frühzeitigen Nachweis von Läsionen, die (noch)

keine Klinik verursacht haben, kann die Diagnose MS rechtzeitig gestellt und eine passende Therapie eingeleitet werden.

5.3.4 MRT

Für die Diagnosestellung und die Beurteilung des Therapieerfolges sind regelmäßige MRT-Untersuchungen unerlässlich. Durch die 2010 überarbeiteten McDonald-Kriterien wird die Bedeutung des MRTs, cerebral wie spinal, unterstrichen. Untersuchungen konnten zeigen, dass durch die Änderungen der Kriterien zur Diagnosestellung die Sensitivität von vorher 70 % auf 93 % gestiegen ist. Durch die Einführung des DIT-Kriteriums ist es möglich, eine MS schon bei der initialen Präsentation zu diagnostizieren. Für die Beurteilung ist demzufolge eine spinale Bildgebung essentiell. Bestärkt wird diese Tatsache durch eine Studie, bei der 62 % der pädiatrischen Patienten cervikale und 38 % thorakale Läsionen im MRT zeigten (Hummel et al., 2013). Eine weitere Untersuchung konnte bei 81 % der betroffenen Kinder Läsionen im Rückenmark nachweisen (Verhey et al., 2010). Neuere Untersuchungen zeigten charakteristische ZNS-Läsionen bei 80-100 % (Harding et al., 2013; Magnus Spangenberg Boesen et al., 2014).

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wiesen 95 % pathologische cMRT-Befunde und 81 % pathologische sMRT-Befunde auf – ein weiterer Beweis für die Relevanz der Bildgebung mittels MRT. Aus diesem Grund sollte neben dem cranialen auch das spinale MRT in die Basisdiagnostik aufgenommen werden (Debska et al., 2017).

5.3.5 Liquor

Obwohl die RRMS die häufigste Verlaufsform bei Kindern darstellt und es MS-typische Befundkonstellationen im Liquor gibt, wird die Nervenwasseranalyse nach den McDonald-Kriterien 2010 nicht zur Diagnosestellung herangezogen. Ausnahme ist die PPMS, bei der zwar pathologische Liquorbefunde vorhanden sein müssen, jedoch tritt die PPMS bei Kindern nur sporadisch auf. Trotzdem zählt die Lumbalpunktion zum diagnostischen Vorgehen bei jedem Verdacht auf MS. Zum einen können mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden, zum anderen kann anhand der Ergebnisse eine Prognose gestellt werden. Vor allem bei Patienten mit CIS kann eine Aussage über die Konversion zur MS anhand des Punktergebnisses getroffen werden (Heussinger et al., 2015). Eine Unterscheidung der einzelnen Subtypen ist nicht möglich. Da es keinen MS-spezifischen Marker gibt, werden mehrere Parameter im Liquor bestimmt. Zu diesen zählen unter anderem OCB, IgG-Synthese,

Leukozytenzahl und Antikörper gegen Masern, Röteln und Varizella zoster (positive MRZ-Reaktion). Wird eine Erhöhung dieser Werte im Liquor im Vergleich zum Serum erfasst, ist das hinweisend auf eine MS, aber nicht pathognomonisch (Stangel et al., 2013). Bei bekannter Diagnose weisen ein erhöhter IgG-Index sowie positive oligoklonale Banden auf eine stärkere klinische Beeinträchtigung hin. Im Durchschnitt finden sich bei 85-93 % der MS-Patienten positive OCB sowie bei 64-77 % ein erhöhter IgG-Index (Ghezzi et al., 2002; Goris et al., 2015; Harding et al., 2013; Magnus Spangsborg Boesen et al., 2014). Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten wiesen 69 % eine erhöhte Zellzahl auf, 92 % positive OCB und 69 % eine pathologische intrathekale IgG-Synthese. Eine positive MRZ-Reaktion wurde in den Akten nicht dokumentiert.

5.4 Komorbiditäten

Zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes gaben 26 Patienten eine Komorbidität an, zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes fanden sich 49 Angaben. Es findet sich eine signifikante Häufung internistischer Komorbiditäten zum Zeitpunkt 1. Zum Zeitpunkt 2 war zudem Vitamin D-Mangel die am häufigsten genannte Begleiterkrankung. In Studien konnte gezeigt werden, dass MS-Patienten hohe Raten an Begleiterkrankungen aufweisen, sowohl aus dem psychiatrischen als auch anderen medizinischen Formenkreisen. Zu den häufigsten Komorbiditäten zählen laut Literatur neurologische Erkrankungen, chronische Schmerzen, Migräne, Epilepsie sowie gastrointestinale Erkrankungen (Simpson et al., 2014). In anderen Studien waren Krebs, Autoimmunerkrankungen und Epilepsie die häufigsten Komorbiditäten (Marrie et al., 2015). Ein Vergleich mit den erhobenen Daten aus dem hier verwendeten Patientenkollektiv ist nur eingeschränkt möglich. Zum einen sind die Angaben aus den Akten sehr lückenhaft, zum anderen kann keine Verlaufsentwicklung rekonstruiert werden. Migräne, Epilepsie sowie neurologische Begleiterkrankungen wurden von Patienten zwar angegeben, aber eher selten. Inwiefern Vitamin D-Mangel als Komorbidität in anderen Studien bewertet wurde, bleibt offen.

5.5 Medikation

Interferon-beta-Präparate und Glatirameracetat sind die am häufigsten verwendete Medikamente zur Therapie der pädiatrischen MS und zählen zu den älteren, injizierbaren Medikamenten. Zur Klasse der neueren, oral applizierbaren Substanzen zählen Fingolimod, Teriflunomid, Dimethylfumarat und Cladribin (Cross and Naismith, 2014; Reich et al., 2018). Obwohl trotz Therapie viele Kinder eine Krankheitsprogression erleben, gibt es keine Grenzwerte für ein inadäquates Therapieansprechen oder definierte Therapieregime. Die Umstellung auf andere Medikamente ist nicht offiziell festgelegt. In der Regel wird eine Monotherapie begonnen, eine Kombination mehrerer Substanzen konnte keinen Benefit zeigen. Wann eine Eskalation der Behandlung nötig ist, muss individuell anhand von Patientenfaktoren (zum Beispiel Compliance, Verträglichkeit der Medikamente), klinischen Angaben (zum Beispiel Schubfrequenz, EDSS-Werte) und apparativer Diagnostik (zum Beispiel neue MRT-Veränderungen) entschieden werden. Mögliche Substanzen wären Natalizumab oder Alemtuzumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher nur einmal jährlich verabreicht werden muss (Chitnis and Ghezzi et al., 2016); Wingerchuk and Carter, 2014). Zu dem neu zugelassenen Ocrelizumab gibt es noch keine Daten bei Kindern. Auch zu Daclizumab gibt es keine Daten bei Kindern. Allerdings wurde dieses Präparat nach erfolgter Zulassung 2016 in den USA und Europa bereits im März 2018 aufgrund von unerwünschten, unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen (European Medicines Agency - News and Events - EMA urgently reviewing multiple sclerosis medicine Zinbryta following cases of inflammatory brain disorders). In der hier vorliegenden Studie wurde die Medikation zu zwei verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Zum Zeitpunkt 1 erhielten 13,3 % der Patienten eine medikamentöse Therapie, davon 73 % mit Interferonen. Zum Zeitpunkt 2 wurden 60 % der Patienten medikamentös behandelt, davon 44 % mit Interferonen und 18 % mit Glatirameracetat. Seltener verwendete Substanzen waren: Dimethylfumarat, Mitoxantron, Natalizumab, Rituximab, Fingolimod und Teriflunomid. Im Einklang mit den Angaben aus der Literatur sind Interferon-Präparate, sowohl zum Zeitpunkt 1 als auch 2, die am häufigsten verwendeten Substanzen (Cross and Naismith, 2014; Renoux et al., 2007). Eine Aussage über die Therapieentwicklung der einzelnen Patienten lässt sich aufgrund mangelnder Angaben in den Akten nicht treffen.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorgestellten Arbeit war, anhand des Kollektivs der pädiatrischen MS-Patienten der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg die Art der Erstmanifestation, den genauen Erkrankungsbeginn sowie den Zeitpunkt der Diagnosestellung herauszufinden. Die Patienten wurden bis zu einem Alter von 18 Jahren bei Ersterkrankung in die Studie eingeschlossen. Besonders wichtig bei der Analyse der Patientendaten war die genaue Beschreibung der ersten Symptome und ob sich dabei Besonderheiten zeigten. Zusätzlich erfolgte der Vergleich mit anderen adulten und pädiatrischen Kollektiven. Die verwendeten Daten stammen aus drei verschiedenen Archiven der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg.

Zu den herausragenden Ergebnissen dieser Arbeit zählen (1) der besonders hohe Anteil an Frauen im Kollektiv, (2) die signifikante Häufung sensorischer und visueller Erstmanifestationen sowie (3) die Dominanz der rechten Seite bei visuellen Symptomen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation und des ersten Arztbriefes.

(1) Das allgemeine Geschlechterverhältnis wird auf etwa 2,73:1 (Frauen : Männer) geschätzt, mit steigender Tendenz, wobei die angegebenen Quoten in Abhängigkeit vom jeweiligen Breitengrad schwanken. In ausschließlich pädiatrischen Populationen liegt der durchschnittliche Quotient hingegen bei 2,39:1 (Frauen : Männer), im vorliegenden Kollektiv bei 7,4:1 (Frauen : Männer). Betrachtet man die Altersstruktur, fällt eine Umkehr des Geschlechterverhältnisses von 1:2 (Frauen : Männer) im Alter von 0 – 10 Jahre zu 7,3:1 (Frauen : Männer) im Alter von 11 – 16 Jahre beziehungsweise 9,4:1 (Frauen : Männer) im Alter von 17 – 18 Jahre auf. Neben diesem Umschlagspunkt konnte auch die überwiegende Anzahl betroffener Mädchen in anderen pädiatrischen Untersuchungen festgestellt werden.

(2) In der Literatur wird die klinische Präsentation unter anderem hinsichtlich prä- und postpubertärem Zeitpunkt bei Erstmanifestation sowie mono- und polysymptomatische Verläufe unterteilt. Eine einheitliche Einteilung findet jedoch nicht statt, je nach Quelle unterscheiden sich die Angaben. Trotzdem fällt eine Häufung visueller Erkrankungen, vor allem der ON, zu Beginn der pädiatrischen MS auf.

(3) Die Dominanz der rechten Seite ist in bisherigen Studien nicht beschrieben. In anderen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen okulärer Dominanz und diverser Augenerkrankungen hergestellt werden. Inwiefern die Gewichtung eines Auges Einfluss auf die visuelle Manifestation der MS hat, bleibt ungeklärt. Um die Ursache der Seitendifferenz zu erkunden, sind weiterführende Studien mittels multizentrischer Analysen notwendig.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: McDonald-Kriterien modifiziert nach Polman et al. (2011).....	10
Tabelle 2: Verlaufsformen modifiziert nach Lublin et al. (2014); http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS	13
Tabelle 3: Medikamente modifiziert nach Weissert (2013) und ergänzt.....	14
Tabelle 4: Geschlechterverteilung.....	37
Tabelle 5: Alter bei Erstmanifestation	37
Tabelle 6: Geschlechterverteilung in Altersgruppen bei Erstmanifestation.....	38
Tabelle 7: MS-Verlaufsformen im Kollektiv	39
Tabelle 8: MS-Verlaufsform in verschiedenen EM-Altersgruppen.....	40
Tabelle 9: Beobachtungszeitraum bei SPMS Patienten aufgeteilt in EM-Altersgruppen.....	40
Tabelle 10: Dauer zwischen EM und ED in Jahre	42
Tabelle 11: Subanalyse bei positiver Familienanamnese.....	43
Tabelle 12: Ort der Erstdiagnose.....	45
Tabelle 13: Art der Erstmanifestation in Altersgruppen	48
Tabelle 14: EDSS zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes.....	49
Tabelle 15: Befunde der neurologischen Untersuchung zum Zeitpunkt des ersten Arztbriefes.....	50
Tabelle 16: Vergleich der Geschlechterverhältnisse in verschiedenen Studien.....	63
Tabelle 17: Betroffene Funktionssysteme bei EM.....	64
Abbildung 1: Aufteilung der durchgearbeiteten Akten im „großen“ Archiv.....	31
Abbildung 2: Aufteilung der durchgearbeiteten Akten im „neuen Archiv“	32
Abbildung 3: Aufteilung der durchgearbeiteten Akten im „Archiv Leitstelle“	32
Abbildung 4: Aufteilung der in der zweiten elektronischen Liste aufgeführten MS- Patienten.....	33
Abbildung 5: Aufbewahrungsorte der bearbeiteten Akten	36
Abbildung 6: Beobachtungszeitraum im Patientenkollektiv in Jahren	41
Abbildung 7: Beruf / Ausbildung / Schulabschluss	44
Abbildung 8: Summenwerte der Befundmanifestationen bei EM	47
Abbildung 9: Neurologische Untersuchungsbefunde bei EM.....	48
Abbildung 10: Elektrophysiologische Untersuchungen zum Zeitpunkt 1	51

Abbildung 11: MRT-Untersuchungen zum Zeitpunkt 1	52
Abbildung 12: Liquoruntersuchung zum Zeitpunkt 1	53
Abbildung 13: Komorbiditäten zum Zeitpunkt 1 und 2	55
Abbildung 14: MS-Medikation	56
Abbildung 15: MS-Medikation zum Zeitpunkt 1	57
Abbildung 16: MS-Medikation zum Zeitpunkt 2	58
Abbildung 17: Vergleich visueller Manifestationen bei EM und zum Zeitpunkt 1	60
Abbildung 18: Visuelle Manifestationen im VEP zum Zeitpunkt 1	61

Literaturverzeichnis

- Amato M. P., Goretti B., Ghezzi A., Lori S., Zipoli V., Portaccio E., Moiola L., Falautano M., Caro M. F. de, Lopez M., Patti F., Vecchio R., Pozzilli C., Bianchi V., Roscio M., Comi G., Trojano M.: Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008, 70: 1891–1897.
- Arnal-Garcia C., Garcia-Montero M. R., Malaga I., Millan-Pascual J., Oliva-Nacarino P., Ramio-Torrenta L., Oreja-Guevara C.: Natalizumab use in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013, 17: 50–54.
- Aubert-Broche B., Fonov V., Ghassemi R., Narayanan S., Arnold D. L., Banwell B., Sled J. G., Collins D. L.: Regional brain atrophy in children with multiple sclerosis. *Neuroimage* 2011, 58: 409–415.
- Banwell B., Ghezzi A., Bar-Or A., Mikaeloff Y., Tardieu M.: Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007, 6: 887–902.
- Banwell B., Krupp L., Kennedy J., Tellier R., Tenenbaum S., Ness J., Belman A., Boiko A., Bykova O., Waubant E., Mah J. K., Stoian C., Kremenchutzky M., Bardini M. R., Ruggieri M., Rensel M., Hahn J., Weinstock-Guttman B., Yeh E. A., Farrell K., Freedman M., Iivanainen M., Sevon M., Bhan V., Dilenge M.-E., Stephens D., Bar-Or A.: Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis. A multinational observational study. *Lancet Neurol* 2007, 6: 773–781.
- Banwell B. L., Anderson P. E.: The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005, 64: 891–894.
- Basiri K., Etemadifar M., Derakhshan F., Ashtari F., Shaygannejad V., Fatehi Z., Maghzi A. H., Fatehi F.: Interferon-beta in pediatric multiple sclerosis patients: safety in short-term prescription. *Acta Med Iran* 2012, 50: 97–100.
- Bjornevik K., Riise T., Cortese M., Holmoy T., Kampman M. T., Magalhaes S., Myhr K.-M., Wolfson C., Pugliatti M.: Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Mult Scler* 2016, 22: 104–111.
- Boutin B., Esquivel E., Mayer M., Chaumet S., Ponsot G., Arthuis M.: Multiple sclerosis in children: Report of clinical and paraclinical features of 19 cases. *Neuropediatrics* 1988, 19: 118–123.
- Brickshawana A., Hinson S. R., Romero M. F., Lucchinetti C. F., Guo Y., Buttmann M., McKeon A., Pittock S. J., Chang M.-H., Chen A.-P., Kryzer T. J., Fryer J. P., Jenkins S. M., Cabre P., Lennon V. A.: Investigation of the KIR4.1 potassium channel as a putative antigen in patients with multiple sclerosis. A comparative study. *Lancet Neurol* 2014, 13: 795–806.
- Bruck W., Porada P., Poser S., Rieckmann P., Hanefeld F., Kretzschmar H. A., Lassmann H.: Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995, 38: 788–796.
- Chaumillon R., Alahyane N., Senot P., Vergne J., Lemoine C., Dore-Mazars K., Blouin J., Vergilino-Perez D., Guillaume A.: Vers une quantification de la dominance oculaire pour une meilleure prise en charge des pathologies de l'oeil. *J Fr Ophtalmol* 2015, 38: 322–332.
- Chitnis T., Ghezzi A., Bajer-Kornek B., Boyko A., Giovannoni G., Pohl D.: Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. *Neurology* 2016, 87: S103-9.
- Chitnis T., Graves J., Weinstock-Guttman B., Belman A., Olsen C., Misra M., Aen G., Benson L., Candee M., Gorman M., Greenberg B., Krupp L., Lotze T., Mar S., Ness J., Rose J., Rubin J., Schreiner T., Tillema J., Waldman A., Rodriguez M., Casper C., Waubant E.: Distinct effects of obesity and puberty on risk and age at onset of pediatric MS. *Ann Clin Transl Neurol* 2016, 3: 897–907.
- Chitnis T., Guttman C. R., Zaitsev A., Musallam A., Weinstock-Guttman B., Yeh A., Rodriguez M., Ness J., Gorman M. P., Healy B. C., Kuntz N., Chabas D., Strober J. B., Waubant E., Krupp L., Pelletier

D., Erickson B., Bergsland N., Zivadinov R.: Quantitative MRI analysis in children with multiple sclerosis: a multicenter feasibility pilot study. *BMC Neurol* 2013, 13: 173.

Cross A. H., Naismith R. T.: Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med* 2014, 275: 350–363.

Dale R. C., Pillai S. C.: Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Dev Med Child Neurol* 2007, 49: 887–893.

Debska J., Kotulska-Jozwiak K., Pawliszak P., Bilaska M., Chmielewski D., Puzio I., Jurkiewicz E.: Spinal cord lesions in children and adolescents with multiple sclerosis - Magnetic resonance imaging. *Neurol Neurochir Pol* 2017, 51: 77–81.

D'hooghe M. B., Haentjens P., van Remoortel A., Keyser J. de, Nagels G.: Self-reported levels of education and disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2016, 134: 414–419.

Diener H.-C.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2012.

Disanto G., Magalhaes S., Handel A. E., Morrison K. M., Sadovnick A. D., Ebers G. C., Banwell B., Bar-Or A.: HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology* 2011, 76: 781–786.

Duquette P., Girard M.: Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993, 6: 195–201.

Duquette P., Pleines J., Girard M., Charest L., Senecal-Quevillon M., Masse C.: The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992, 19: 466–471.

Ebers G.: NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 71: ii16-9.

Ebers G. C.: Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008, 7: 268–277.

European Medicines Agency - News and Events - EMA urgently reviewing multiple sclerosis medicine Zinbryta following cases of inflammatory brain disorders. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002917.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (12.04.2018).

Ghassemi R., Narayanan S., Banwell B., Sled J. G., Shroff M., Arnold D. L.: Quantitative determination of regional lesion volume and distribution in children and adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* 2014, 9: e85741.

Ghezzi A.: Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010, 3: 217–228.

Ghezzi A., Pozzilli C., Grimaldi L. M. E., Brescia Morra V., Bortolon F., Capra R., Filippi M., Moiola L., Rocca M. A., Rottoli M., Sarchielli P., Zaffaroni M., Comi G.: Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2010, 75: 912–917.

Ghezzi A., Pozzilli C., Liguori M., Marrosu M. G., Milani N., Milanese C., Simone I., Zaffaroni M.: Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002, 8: 115–118.

Goris A., Pauwels I., Gustavsen M. W., van Son B., Hilven K., Bos S. D., Celius E. G., Berg-Hansen P., Aarseth J., Myhr K.-M., D'alfonso S., Barizzone N., Leone M. A., Martinelli Boneschi F., Sorosina M., Liberatore G., Kockum I., Olsson T., Hillert J., Alfredsson L., Bedri S. K., Hemmer B., Buck D., Berthele A., Knier B., Biberacher V., van Pesch V., Sindic C., Bang Oturai A., Søndergaard H. B., Sellebjerg F., Jensen P. E. H., Comabella M., Montalban X., Pérez-Boza J., Malhotra S., Lechner-Scott J., Broadley S., Slee M., Taylor B., Kermode A. G., Gourraud P.-A., Sawcer S. J., Andreassen B. K., Dubois B., Harbo H. F.: Genetic variants are major determinants of CSF antibody levels in multiple sclerosis. *Brain* 2015, 138: 632–643.

Gorman M. P., Healy B. C., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T.: Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009, 66: 54–59.

Gusev E., Boiko A., Bikova O., Maslova O., Guseva M., Boiko S., Vorobeichik G., Paty D.: The natural history of early onset multiple sclerosis: Comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002, 104: 203–207.

Harding K. E., Liang K., Cossburn M. D., Ingram G., Hirst C. L., Pickersgill T. P., Te Water Naude J., Wardle M., Ben-Shlomo Y., Robertson N. P.: Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84: 141–147.

Hedstrom A. K., Lima Bomfim I., Barcellos L., Gianfrancesco M., Schaefer C., Kockum I., Olsson T., Alfredsson L.: Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* 2014, 82: 865–872.

Heussinger N., Kontopantelis E., Gburek-Augustat J., Jenke A., Vollrath G., Korinthenberg R., Hofstetter P., Meyer S., Brecht I., Kornek B., Herkenrath P., Schimmel M., Wenner K., Häusler M., Lutz S., Karenfort M., Blaschek A., Smitka M., Karch S., Piepkorn M., Rostasy K., Lücke T., Weber P., Trollmann R., Klepper J., Häussler M., Hofmann R., Weissert R., Merckenschlager A., Buttmann M.: Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann Neurol* 2015, 77: 1076–1082.

Hummel H.-M., Bruck W., Dreha-Kulaczewski S., Gartner J., Wuerfel J.: Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler* 2013, 19: 1330–1335.

Huppke B., Ellenberger D., Rosewich H., Friede T., Gartner J., Huppke P.: Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol* 2014, 21: 441–446.

Huppke P., Rostasy K., Karenfort M., Huppke B., Seidl R., Leiz S., Reindl M., Gartner J.: Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler* 2013, 19: 941–946.

Hurwitz B. J.: The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Ann Indian Acad Neurol* 2009, 12: 226–230.

Julian L., Serafin D., Charvet L., Ackerson J., Benedict R., Braaten E., Brown T., O'Donnell E., Parrish J., Preston T., Zaccariello M., Belman A., Chitnis T., Gorman M., Ness J., Patterson M., Rodriguez M., Waubant E., Weinstock-Guttman B., Yeh A., Krupp L. B.: Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network. *J Child Neurol* 2013, 28: 102–107.

Ketelslegers I. A., Catsman-Berrevoets C. E., Boon M., Eikelenboom M. J., Stroink H., Neuteboom R. F., Aarsen F. K., van de Putte, Elise M., Hintzen R. Q.: Fatigue and depression in children with multiple sclerosis and monophasic variants. *Eur J Paediatr Neurol* 2010, 14: 320–325.

Ketelslegers I. A., Visser I. E. R., Neuteboom R. F., Boon M., Catsman-Berrevoets C. E., Hintzen R. Q.: Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler* 2011, 17: 441–448.

Kraus V., Srivastava R., Kalluri S. R., Seidel U., Schuelke M., Schimmel M., Rostasy K., Leiz S., Hosie S., Grummel V., Hemmer B.: Potassium channel KIR4.1-specific antibodies in children with acquired demyelinating CNS disease. *Neurology* 2014, 82: 470–473.

Krupp L. B., Banwell B., Tenenbaum S.: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007, 68: S7-12.

Kurtzke J. F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33: 1444.

Landesamt für Statistik - Schulen. <https://www.statistik.bayern.de/statistik/schulen/> (27.12.2017).

Langer-Gould A., Brara S. M., Beaber B. E., Koebnick C.: Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013, 80: 548–552.

Langer-Gould A., Zhang J. L., Chung J., Yeung Y., Waubant E., Yao J.: Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology* 2011, 77: 1143–1148.

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., Barkhof F., Bebo B. JR, Calabresi P. A., Clanet M., Comi G., Fox R. J., Freedman M. S., Goodman A. D., Inglese M., Kappos L., Kieseier B. C., Lincoln J. A., Lubetzki C., Miller A. E., Montalban X., O'Connor P. W., Petkau J., Pozzilli C., Rudick R. A., Sormani M. P., Stuve O., Waubant E., Polman C. H.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014, 83: 278–286.

Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J., Scheithauer B., Rodriguez M., Lassmann H.: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000, 47: 707–717.

Magnus Spangsborg Boesen, Finn Sellebjerg, Morten Blinkenberg: Onset symptoms in paediatric multiple sclerosis. *Dan Med J* 2014.

Magyari M.: Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response. *Dan Med J* 2016, 63.

Makhani N., Ngan B.-y., Kamath B. M., Yeh E. A.: Glatiramer acetate-induced acute hepatotoxicity in an adolescent with MS. *Neurology* 2013, 81: 850–852.

Marrie R. A., Cohen J., Stuve O., Trojano M., Sorensen P. S., Reingold S., Cutter G., Reider N.: A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler* 2015, 21: 263–281.

McLaughlin K. A., Chitnis T., Newcombe J., Franz B., Kennedy J., McArdel S., Kuhle J., Kappos L., Rostasy K., Pohl D., Gagne D., Ness J. M., Tenembaum S., O'Connor K. C., Vigiotta V., Wong S. J., Tavakoli N. P., Seze J. de, Idrissova Z., Khoury S. J., Bar-Or A., Hafler D. A., Banwell B., Wucherpfennig K. W.: Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol* 2009, 183: 4067–4076.

Mikaeloff Y., Caridade G., Tardieu M., Suissa S.: Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007, 130: 2589–2595.

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., Kappos L., Kira J., Lublin F. D., McFarland H. F., Montalban X., Panitch H., Richert J. R., Reingold S. C., Polman C. H.: Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008, 14: 1157–1174.

Mowry E. M., James J. A., Krupp L. B., Waubant E.: Vitamin D status and antibody levels to common viruses in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011, 17: 666–671.

Mowry E. M., Krupp L. B., Milazzo M., Chabas D., Strober J. B., Belman A. L., McDonald J. C., Oksenberg J. R., Bacchetti P., Waubant E.: Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010, 67: 618–624.

O'Connor K. C., Lopez-Amaya C., Gagne D., Lovato L., Moore-Odom N. H., Kennedy J., Krupp L., Tenembaum S., Ness J., Belman A., Boyko A., Bykova O., Mah J. K., Stoian C. A., Waubant E., Kremenutzky M., Ruggieri M., Bardini M. R., Rensel M., Hahn J., Weinstock-Guttman B., Yeh E. A., Farrell K., Freedman M. S., Iivanainen M., Bhan V., Dilenge M., Hancock M. A., Gano D., Fattahie R., Kopel L., Fournier A. E., Moscarello M., Banwell B., Bar-Or A.: Anti-myelin antibodies modulate clinical expression of childhood multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010, 223: 92–99.

Pohl D., Krone B., Rostasy K., Kahler E., Brunner E., Lehnert M., Wagner H.-J., Gartner J., Hanefeld F.: High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006, 67: 2063–2065.

Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., Clanet M., Cohen J. A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F. D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim M., Thompson A. J., Waubant E., Weinshenker B., Wolinsky J. S.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011, 69: 292–302.

Popescu B. F. G., Lucchinetti C. F.: Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol* 2012, 7: 185–217.

Reich D. S., Lucchinetti C. F., Calabresi P. A.: Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018, 378: 169–180.

Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y., Edan G., Clanet M., Dubois B., Debouverie M., Brochet B., Lebrun-Frenay C., Pelletier J., Moreau T., Lubetzki C., Vermersch P., Roullet E., Magy L., Tardieu M., Suissa S., Confavreux C.: Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007, 356: 2603–2613.

Rocca M. A., Absinta M., Moiola L., Ghezzi A., Colombo B., Martinelli V., Comi G., Filippi M.: Functional and structural connectivity of the motor network in pediatric and adult-onset relapsing-remitting multiple sclerosis. *Radiology* 2010, 254: 541–550.

Sadovnick A. D., Yee I. M., Guimond C., Reis J., Dyment D. A., Ebers G. C.: Age of onset in concordant twins and other relative pairs with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2009, 170: 289–296.

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.: Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011, 476: 214–219.

Simpson R. J., McLean G., Guthrie B., Mair F., Mercer S. W.: Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis: nationally representative cross-sectional population database analysis. *BMC Neurol* 2014, 14: 128.

Srivastava R., Aslam M., Kalluri S. R., Schirmer L., Buck D., Tackenberg B., Rothhammer V., Chan A., Gold R., Berthele A., Bennett J. L., Korn T., Hemmer B.: Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012, 367: 115–123.

Stangel M., Fredrikson S., Meinl E., Petzold A., Stüve O., Tumani H.: The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013, 9: 267–276.

Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F., Carroll W. M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M. S., Fujihara K., Galetta S. L., Hartung H. P., Kappos L., Lublin F. D., Marrie R. A., Miller A. E., Miller D. H., Montalban X., Mowry E. M., Sorensen P. S., Tintore M., Traboulsee A. L., Trojano M., Uitdehaag B. M. J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B. G., Reingold S. C., Cohen J. A.: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018, 17: 162–173.

Trojano M., Lucchese G., Graziano G., Taylor B. V., Simpson S. JR, Lepore V., Grand'maison F., Duquette P., Izquierdo G., Grammond P., Amato M. P., Bergamaschi R., Giuliani G., Boz C., Hupperts R., van Pesch V., Lechner-Scott J., Cristiano E., Fiol M., Oreja-Guevara C., Saladino M. L., Verheul F., Slee M., Paolicelli D., Tortorella C., D'Onghia M., Iaffaldano P., Dorenzo V., Butzkueven H.: Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012, 7: e48078.

Tutuncu M., Tang J., Zeid N. A., Kale N., Crusan D. J., Atkinson E. J., Siva A., Pittock S. J., Pirko I., Keegan B. M., Lucchinetti C. F., Noseworthy J. H., Rodriguez M., Weinshenker B. G., Kantarci O. H.: Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013, 19: 188–198.

van Haren K., Tomooka B. H., Kidd B. A., Banwell B., Bar-Or A., Chitnis T., Tenenbaum S. N., Pohl D., Rostasy K., Dale R. C., O'Connor K. C., Hafler D. A., Steinman L., Robinson W. H.: Serum autoantibodies to myelin peptides distinguish acute disseminated encephalomyelitis from relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013, 19: 1726–1733.

Verhey L. H., Branson H. M., Laughlin S., Shroff M. M., Benseler S. M., Feldman B. M., Streiner D. L., Sled J. G., Banwell B.: Development of a standardized MRI scoring tool for CNS demyelination in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013, 34: 1271–1277.

Verhey L. H., Branson H. M., Makhija M., Shroff M., Banwell B.: Magnetic resonance imaging features of the spinal cord in pediatric multiple sclerosis: a preliminary study. *Neuroradiology* 2010, 52: 1153–1162.

Waldman A., Ghezzi A., Bar-Or A., Mikaeloff Y., Tardieu M., Banwell B.: Multiple sclerosis in children. An update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol* 2014, 13: 936–948.

Waubant E., Mowry E. M., Krupp L., Chitnis T., Yeh E. A., Kuntz N., Ness J., Belman A., Milazzo M., Gorman M., Weinstock-Guttman B., Rodriguez M., James J. A.: Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013, 19: 891–895.

Waubant E., Mowry E. M., Krupp L., Chitnis T., Yeh E. A., Kuntz N., Ness J., Chabas D., Strober J., McDonald J., Belman A., Milazzo M., Gorman M., Weinstock-Guttman B., Rodriguez M., Oksenberg J. R., James J. A.: Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology* 2011, 76: 1989–1995.

Weissert R.: The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013, 8: 857–866.

Weissert R.: Multiple Sklerose - Risiken und Nutzen der neuen antiinflammatorischen Substanzen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2015, 16: 95–101.

Wellek A., Korsukewitz C., Bach J. P., Schock S., Eienbroker C., Seitz F., Spengler A., Hemmer B., Schlegel K., Oertel W. H., Sommer N., Tackenberg B.: Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011, 17: 1060–1066.

Weltgesundheitsorganisation: Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008, WHO, Geneva, 2008.

Wingerchuk D. M., Carter J. L.: Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014, 89: 225–240.

Wunsch M., Hohmann C., Milles B., Rostermund C., Lehmann P. V., Schroeter M., Bayas A., Ulzheimer J., Maurer M., Ergun S., Kuerten S.: The Correlation between the Virus- and Brain Antigen-Specific B Cell Response in the Blood of Patients with Multiple Sclerosis. *Viruses* 2016, 8.

Yea C., Tellier R., Chong P., Westmacott G., Marrie R. A., Bar-Or A., Banwell B.: Epstein-Barr virus in oral shedding of children with multiple sclerosis. *Neurology* 2013, 81: 1392–1399.

Yeh E. A., Weinstock-Guttman B.: Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. *Ther Adv Neurol Disord* 2010, 3: 293–299.

Yeh E. A., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Ramasamy D. P., Willis L., Cox J. L., Zivadinov R.: Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain* 2009, 132: 3392–3400.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Weißert für seine unermüdliche Unterstützung, seine wertvollen Ratschläge sowie seine hervorragende Betreuung. Mit viel Geduld und Zeit hat er mich die letzten Jahre von der Themenfindung bis zum Abschluss dieser Arbeit begleitet.

Des Weiteren möchte ich Anja Schorner für die gemeinsame Zeit danken, durch die ich viele Anregungen gewonnen und nie den Mut verloren habe.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, besonders bei meiner Mama, meiner Schwester und meinem Freund, die mich während der Verfassung dieser Arbeit durch ihr Feedback, ihre Denkanstöße und ihr jederzeit offenes Ohr unterstützt und motiviert hat.

Eidesstattliche 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 Quelle 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.