

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

**EVALUATION DES KAFFEEKONSUMS
UND DESSEN AUSWIRKUNGEN AUF DAS BEFINDEN
BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lena Herden

2022

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

**EVALUATION DES KAFFEEKONSUMS
UND DESSEN AUSWIRKUNGEN AUF DAS BEFINDEN
BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lena Herden

2022

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Robert Weißert

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Volker Busch

Tag der mündlichen Prüfung:

10. 01.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Multiple Sklerose	8
1.1.1	Epidemiologie	8
1.1.2	Pathogenese.....	8
1.1.3	Ätiologie.....	9
1.1.4	Klinik der Multiplen Sklerose	11
1.1.5	Verlaufsformen	11
	1.1.5.1 CIS/RIS	11
	1.1.5.2 RRMS	12
	1.1.5.3 SPMS.....	12
	1.1.5.4 PPMS.....	12
	1.1.5.5 PRMS	12
1.1.6	Fatigue.....	13
1.1.7	Diagnostik	14
1.1.8	EDSS als Verlaufskontrolle	15
1.1.9	Therapieansätze.....	16
	1.1.9.1 Schubtherapie	16
	1.1.9.2 Langzeittherapie	16
	1.1.9.3 Symptomatische Therapie	17
	1.1.9.4 Ausblick	18
1.2	Kaffee und Koffein	19
1.2.1	Zusammensetzung.....	19
1.2.2	Pharmakokinetik	21
1.2.3	Pharmakodynamik	21
	1.2.3.1 Adenosinrezeptoren.....	22
	1.2.3.2 Wirkung von Koffein auf Adenosinrezeptoren	23
	1.2.3.3 Wirkung von Koffein im Gehirn	24
	1.2.3.4 Wirkung von Koffein auf den Körper	25
1.2.4	Neuroprotektive Wirkung	25
1.2.5	Risikopotenzial.....	26
2	Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung	28
3	Methodik	29
3.1	Auswahl des Patientenkollektivs	29
3.2	Erstellung des Studiendesigns.....	29
3.3	Retrospektiver Fragebogen	29
3.3.1	Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	30
3.3.2	Fatigue Severity Scale (FSS)	31
3.3.3	Schlafverhalten.....	32
3.3.4	Kaffeeverhalten	32
3.3.5	Neurologische Untersuchung	33
3.3.6	Aktenstudium	33
3.4	Prospektive Studie.....	33
3.4.1	Ablauf.....	35
	3.4.1.1 Voruntersuchung	35
	3.4.1.2 Beobachtungszeitraum Vorher	35
	3.4.1.3 Interventionszeitraum/Kontrollzeitraum	35
	3.4.1.4 Beobachtungszeitraum Nachher.....	36

3.5	Datenauswertung.....	37
4	Ergebnisse	38
4.1	Auswertung des retrospektiven Fragebogens	38
4.1.1	Patientenkollektiv.....	38
4.1.2	Diagnose und Verlaufsform	39
4.1.3	EDSS.....	40
4.1.4	Fatigue.....	43
4.1.5	Wahrgenommene Wirkungen des Kaffees	45
4.1.6	Schlafcharakteristika	47
	4.1.6.1 Einschlafen	47
	4.1.6.2 Durchschlafen.....	47
	4.1.6.3 ESS-Wert.....	48
	4.1.6.4 Schlafqualität.....	49
4.1.7	Kaffeeverhalten	51
	4.1.7.1 Mengen.....	52
	4.1.7.2 Zeiten.....	52
	4.1.7.3 Wirkungen.....	53
	4.1.7.4 Unterschiede nach Erkrankungsdauer	54
	4.1.7.5 Unterschiede der Gruppen.....	56
	4.1.7.6 Alternativen zu Kaffee	58
	4.1.7.7 Unerwünschte Wirkungen.....	58
4.2	Auswertung der prospektiven Studie	60
4.2.1	Patientenkollektiv.....	61
4.2.2	Studienverlauf Kaffeegruppe	61
4.2.3	Studienverlauf Kontrollgruppe	62
4.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	63
5	Diskussion	64
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	64
5.2	Diskussion der Methodik	65
5.2.1	Patientenkollektiv.....	65
5.2.2	Retrospektive Datenerhebung	65
5.2.3	Prospektive Pilotstudie.....	67
5.3	Diskussion der Resultate	68
5.3.1	Einordnung in den aktuellen Forschungsstand	68
5.3.2	Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens	69
	5.3.2.1 Klinische Daten	69
	5.3.2.2 Fatigue	70
	5.3.2.3 Fatigue und Berufstätigkeit	70
	5.3.2.4 Fatigue und EDSS	71
	5.3.2.5 Untersuchung der Schlafqualität	71
	5.3.2.6 Einfluss von Kaffeekonsum auf die Schlafqualität	72
	5.3.2.7 Vorlieben in der Zubereitung des Kaffees	73
	5.3.2.8 Alternativen zu Kaffee	73
	5.3.2.9 Unerwünschte Wirkungen von Kaffeekonsum	73
	5.3.2.10 Positive Wirkung von Kaffeekonsum	74
	5.3.2.11 Kaffee als möglicher Therapieansatz der Fatiguebehandlung	75
5.3.3	Diskussion der Ergebnisse der Pilotstudie	76
5.4	Ausblick	77
6	Zusammenfassung.....	78
7	Anhang	80

7.1	Abbildungsverzeichnis	80
7.2	Tabellenverzeichnis	81
7.3	Retrospektiver Fragebogen	82
8	Literaturverzeichnis.....	87
9	Danksagung	
10	Lebenslauf.....	

Abkürzungsverzeichnis

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CFS	Chronisches Fatigue Syndrom
CIS/KIS	Clinical isolated syndrome/ Klinisch isoliertes Syndrom
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalitis
EBV	Epstein-Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Fatigue Severity Scale
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
M	Mittelwert
MBP	Myelin-basisches Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
n	Anzahl
PDE	Phosphodiesterase
PKA	Proteinkinase A
PPMS	Primary progressive MS
PRMS	Progressive-relapsing MS
RRMS	Relapsing-remitting MS
RIS	Radiologisch isoliertes Syndrom
SD	Standardabweichung
SPMS	Secondary progressive MS
ZNS	Zentrales Nervensystem

In der vorliegenden Promotionsarbeit wird aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten grundsätzlich für alle Geschlechter und sollen keinesfalls eine Wertung darstellen.

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, autoimmune, entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Ihre genaue Ursache wird immer noch erforscht. Die MS ist eine häufige und sehr vielfältige Erkrankung. Menschen jeden Alters können von ihr betroffen sein, wobei es einen deutlichen Erkrankungsgipfel bei Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr gibt. Frauen erkranken häufiger als Männer, die Zahl der weiblichen Patienten beläuft sich auf etwa 70 %. Eine Auswertung der Daten gesetzlicher Krankenversicherungen von 2014 geht von 200000 – 220000 Betroffenen in Deutschland aus (Petersen et al. 2014). Weltweit gesehen, schätzt man ungefähr zwei Millionen erkrankte Menschen, die mit unterschiedlicher Prävalenz, in den verschiedenen Regionen der Welt auftreten (Kurtzke 2000). So konnte man zeigen, dass in Europa sowie in Kanada und den nördlichen USA eine deutlich höhere Erkrankungsrate, als in anderen Teilen der Welt besteht.

1.1.2 Pathogenese

Bisherige Studien und Untersuchungen in Laboren weltweit konnten den genauen Mechanismus hinter der Entstehung noch nicht entschlüsseln. Was man bisher weiß ist, dass die MS am ehesten eine autoimmun-vermittelte Erkrankung darstellt. Dabei treten demyelinisierende Prozesse vor allem der weißen Substanz auf, sogenannte Läsionen, die als fokale Plaques im ZNS entstehen. Diese Veränderungen führen im Verlauf zu einer reduzierten Leitfähigkeit der Nerven.

Die Läsionen können sich hinsichtlich ihrer Größe, Anzahl und Lokalisation im ZNS sehr unterscheiden. Die Untersuchung von akuten Läsionen, während aktuellen Schüben der Patienten, zeigte eine deutlich vermehrte Anzahl von Makrophagen sowie Myelin-Stoffwechselprodukten und weiteren Zellbestandteilen (Popescu et al. 2013). Durch diese Studien konnten MS-Läsionen in verschiedene Gruppen klassifiziert werden, die sich je nach Makrophagendichte unterscheiden. Unterteilt werden die Läsionen in *active plaques*, *inactive plaques*, *chronic plaques* und sogenannte *shadow plaques*. Letztere stellen vermutlich sich

Einleitung

erholende, remyelinisierende Areale dar. Popescu et al. wiesen die verschiedenen Läsionsformen den unterschiedlichen Verlaufsformen der MS zu (Popescu et al. 2013).

Weitere Forschungsergebnisse zeigten ebenso eine Beteiligung der grauen Substanz an den entzündlichen Prozessen (Weissert 2013). Es wird vermutet, dass die Entzündungsreaktion durch aktivierte und autoreaktive T-Zellen verursacht wird. Hierbei sind primär die Untergruppen der Th1-Zellen (T-Helfer-Zellen) sowie der Th17-Zellen von Bedeutung. Sie erkennen spezifische Bestandteile des Myelins, vor allem dessen Proteine, wie das Myelin-basische Protein (MBP) und führen im Verlauf zur Demyelinisierung (Sawcer et al. 2011). Diese, aufgrund von fehlerhafter Toleranzentwicklung, myelinspezifischen T-Zellen, werden außerhalb des Gehirns aktiviert. Diese Aktivierung kann durch Antigen-Präsentation von MBP in den Lymphknoten erfolgen (Huseby et al. 2001). Die aktivierten, autoreaktiven T-Zellen gelangen über die Bluthirnschranke ins Gehirn und lösen dort durch erneute Antigenerkennung und darauf folgender Reaktivierung eine Immunantwort aus, auf Grund welcher es zu einem entzündlichen Prozess kommt (Goverman 2009). Ebenfalls diskutiert wird eine Aktivierung der T-Zellen durch molekulares Mimikry, bei welchem T-Zellen gegen körpereigene Antigene durch eine Kreuzreaktivität mit beispielsweise mikrobiellen Epitopen aktiviert werden (Münz et al. 2009).

Die durch die entstehende Entzündungsreaktion eingewanderten CD4⁺-T-Zellen, konnten auch in aktiven Läsionen nachgewiesen werden und spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese und dem weiteren Verlauf der Erkrankung (Lock et al. 2002).

1.1.3 Ätiologie

Eine genaue Ursache ist bisher nicht nachgewiesen worden, allerdings bestehen zahlreiche, begründete Theorien. Diese legen dar, dass sowohl genetische Faktoren als auch Umweltgegebenheiten einen großen Einfluss besitzen (Ebers 2008; Sawcer et al. 2011).

Die MS stellt keine klassische Erberkrankung dar, dennoch ist das familiäre Risiko, verglichen mit der Normalbevölkerung, erhöht (Kurtzke 1993). Das Risiko im Laufe des Lebens an MS zu erkranken, liegt bei Geschwistern eines an MS erkrankten Patienten bei etwa 4 % und bei Kindern bei etwa 2 %. Das Lebenszeitrisiko in der Normalbevölkerung hingegen liegt nur bei etwa 0,1 % (Ascherio and Munger 2008; Patsopoulos 2018). In bisherigen Studien konnten inzwischen über 100 genetische Variationen gefunden werden, die möglicherweise zu einer Prädisposition einer MS-Erkrankung beitragen (Beecham et al. 2013). Dabei spielt unter

Einleitung

anderem, das für das Immunsystem wichtige Humane-Leukozyten-Antigen (HLA) eine relevante Rolle (Patsopoulos et al. 2013). Hierbei ist vor allem der Haplotyp DRB1*1501 mit der MS assoziiert. So konnte dieser bei 25-30 % der Patienten in Nordeuropa und den USA bestimmt werden (Sawcer et al. 2011). Auch finden sich Polymorphismen im Bereich von Genen, die für den Interleukin-Signalweg codieren, die mit einem erhöhten Risiko für eine MS-Erkrankung einhergehen (Gregory et al. 2007). Inzwischen wurden auch einige nicht-HLA assoziierte Polymorphismen beschrieben, die bei Erkrankten häufiger auftreten als in der Normalbevölkerung (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium 2018). Diese finden sich zum Teil auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, was auf mögliche Ähnlichkeiten in der Pathogenese hindeuten könnte (Cotsapas and Hafler 2013).

Seit Langem wird davon ausgegangen, dass Zigarettenrauchen das Erkrankungsrisiko steigert. Verschiedene Studien zeigten eine Zunahme des Risikofaktors um das bis zu 1,8-fache (Hawkes 2007; Hedström et al. 2011; Riise et al. 2003). Auch bei bereits erkrankten Patienten konnte Rauchen als ein schlechter prognostischer Faktor belegt werden. Vor allem langjährige Raucher tendierten hier öfter und schneller zu einer chronischer Progression der MS (Sundström and Nyström 2008). Durch welche Pathomechanismen Rauchen ein Eingreifen in den Krankheitsverlauf bewirkt, konnte noch nicht erforscht werden.

Eine weitere Annahme ist, dass Patienten, die eine frühe Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) durchlebt haben und infolgedessen an einer infektiösen Mononukleose erkrankt sind, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer MS aufweisen. So konnte gezeigt werden, dass vor allem bei Kindern mit MS eine EBV-Immunantwort häufiger war als bei nicht erkrankten Kindern (Alotaibi 2004).

Ein hochnormaler bis erhöhter Vitamin-D-Spiegel im Blut wird als protektiver Faktor angenommen (Salzer et al. 2012). Dafür würde die epidemiologische Verteilung weltweit sprechen, bei der die äquatornahen, vermehrt sonnenexponierten Länder, eine deutlich niedrigere Prävalenz aufweisen. Auch bei bereits an MS erkrankten Patienten, konnte eine positive Wirkung auf die Progression der Krankheit beobachtet werden. Deshalb wird generell empfohlen, Vitamin D zu substituieren, falls sich der Serumwert nicht im Normbereich befindet (Pierrot-Deseilligny and Souberbielle 2017).

Einleitung

1.1.4 Klinik der Multiplen Sklerose

Die MS ist keine heilbare Krankheit, dennoch lässt sich ihr Verlauf durch medikamentöse Behandlung sehr positiv beeinflussen. Entgegen dem bestehenden Vorurteil führt die Diagnose nicht mehr zwingend zu einer körperlichen Behinderung.

MS kann in unterschiedlichen Formen auftreten. Bei etwa 85 % der Patienten besteht zuerst eine schubförmige MS (relapsing-remitting MS, RRMS), welche sich über mehrere Jahre in eine sekundär chronisch progrediente MS (SPMS) weiterentwickeln kann (Lublin 2014). Die anderen 15 % der Patienten entwickeln zu Beginn eine primär-progressive MS (PPMS).

Die ablaufenden Entzündungsreaktionen im ZNS bewirken eine Demyelinisierung, die auch im MRT (Magnetresonanztomographie) sichtbare Läsionen hinterlässt. Die Demyelinisierung führt zu einer reduzierten Leitfähigkeit der Axone und im schlimmsten Fall zu einem Untergang der Neurone. Dieser Mechanismus erklärt die Vielfalt der möglichen Symptome der MS, die von Läsionsorten und deren Größe abhängig sind. Zu den häufigen Symptomen gehören Sehstörungen, Paresen, Blasenfunktionsstörungen, Gangstörungen sowie Par- und Hypästhesien.

1.1.5 Verlaufsformen

1.1.5.1 CIS/RIS

Das Clinical isolated Syndrom (CIS) stellt nach heutiger Ansicht die Erstmanifestation der Erkrankung dar. Da bei erstmaligem Auftreten das Kriterium der zeitlichen Disseminierung fehlt, spricht man hier noch nicht von einer diagnostizierten MS (Miller et al. 2005).

Das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) stellt genaugenommen nur einen Zufallsbefund in der Bildgebung dar. Hierbei sind MS-typische, demyelisierende Läsionen zu erkennen, eine klinische Symptomatik tritt jedoch nicht auf (Okuda et al. 2009). Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem RIS und einer späteren MS-Diagnose erkennen (Lublin 2014; Okuda et al. 2011), weshalb eine weitere Kontrolle der Läsionen empfohlen wird.

Einleitung

1.1.5.2 RRMS

Die sogenannte Relapsing-remitting MS, ist mit über 80 % die am häufigsten auftretende Form der MS. Sie beschreibt den bekannten schubförmigen Verlauf der Erkrankung. Ein Schub ist definiert als ein neu aufgetretenes Symptom, welches über mindestens 24 Stunden anhält. Die Symptome entwickeln sich über Tage hinweg und bessern sich nach einem Zeitraum von meist mehreren Wochen.

1.1.5.3 SPMS

Bei den meisten Patienten mit einer RRMS, entwickelt sich mit der Zeit eine sekundär progrediente MS (SPMS). Hierbei kann allerdings nicht anhand von klinischen, radiologischen oder laborchemischen Kriterien ein Übergangzeitpunkt festgelegt werden. Dadurch ist die genaue Einordnung oft schwer (Lublin 2014). Im Verlauf zeigt sich aber eine deutliche Progression der Erkrankung. Die Symptome bilden sich nicht immer komplett zurück. Zu der ständigen, aber langsamen Progredienz können zusätzlich aufgelagerte Schübe auftreten.

1.1.5.4 PPMS

Die primär progrediente MS betrifft nur ungefähr 15 – 20 % der Patienten. Es existiert auch die Meinung, dass die PPMS nicht die Kriterien der MS erfüllt und als eigenständige, nicht- bzw. weniger entzündliche ZNS-Erkrankung angesehen werden sollte (Lassmann et al. 2012).

1.1.5.5 PRMS

Die progressive-relapsing MS beschreibt die Sonderform der PPMS, bei welcher zu der stetigen Progression der Erkrankung zusätzlich Schübe hinzukommen.

Neuere Überlegungen der MS Phenotype Group sehen eine erweiterte Unterteilung der verschiedenen Formen in aktiv und nicht-aktiv als sinnvoller an (Lublin 2014), da im Gegensatz zu der Einteilung in die vier Kategorien auch der aktuelle Zustand des Patienten miteinbezogen wird.

Einleitung

1.1.6 Fatigue

Ein weiteres, sehr häufiges Symptom der MS ist die Fatigue. Unter Fatigue versteht man eine extreme Erschöpfung, die meistens sehr plötzlich auftritt. Wichtig zu beachten ist, dass Fatigue nicht mit einfacher Müdigkeit gleichgesetzt werden kann (Popp et al. 2017).

Verschiedene Definitionen beschreiben die Fatigue als eine physische und psychische Antriebslosigkeit, sowie das Bedürfnis sich auszuruhen oder zu schlafen. 2007 wurde die Fatigue vieler MS-Patienten genau untersucht, sodass eine standardisierte Definition formuliert werden konnte. Sie fasst zusammen, dass „die Fatigue definiert ist, als eine reversible motorische und kognitive Beeinträchtigung, bei einer verminderten Motivation und dem Verlangen sich auszuruhen. Sie tritt entweder spontan auf, oder wird durch psychischen oder physischen Stress, Infektion oder nach Essensaufnahme ausgelöst. Eine Besserung kann durch Schlafen oder Ruhepausen ohne Schlafen erzielt werden. Die Fatigue kann jederzeit auftreten, ist aber meistens in der Nachmittagszeit schlimmer. Bei der MS kann die Fatiguesymptomatik täglich auftreten, ist meistens über Jahre hinweg präsent und ist, verglichen mit Fatigue Syndromen anderer Krankheiten, deutlich schwerer“ (Mills and Young 2008).

Mehr als 70 % der MS-Patienten geben eine Fatigueymptomatik an (Iriarte et al. 2000). In Studien konnte gezeigt werden, dass 14% der Patienten die Fatigue als ihr schlimmstes Symptom wahrnehmen, 55 % der Patienten geben sie als eines der Symptome an, dass Sie am meisten beeinträchtigt (Fisk et al. 1994).

Patienten, die unter einem Fatigue Syndrom leiden, schaffen es oft nicht, einen ganzen Tag durchzustehen, ohne zwischendurch Pausen einzulegen. Dadurch ist vor allem die Arbeitsfähigkeit schwer betroffen (Popp et al. 2017). Fatigue gehört bei MS-Patienten auch zu den Hauptgründen für Arbeitslosigkeit oder Frühberentung (Hadjimichael et al. 2008; Koziarska et al. 2018; Krupp et al.;1989; Smith and Arnett 2005).

Obwohl die Fatigue ein so schwerwiegendes Symptom darstellt, sind die pathophysiologischen Mechanismen dahinter nicht genau erforscht. Eine Studie vermutet einen Zusammenhang zwischen Fatigue und einem strukturellen Gehirnschaden, aber die Ergebnisse sind nicht eindeutig (Rocca et al. 2016). Dennoch ist in Deutschland derzeit keine zugelassene Medikation als Therapie der Fatigue erhältlich, die eine gute Wirksamkeit aufweist. Einige Substanzen wurden bisher auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Auch eine Metaanalyse von vielen Pharmakotherapienansätzen konnte keine klare Therapieempfehlung formulieren (Veauthier and Paul 2016). Einzelstudien zu dem Erfolg von Modanifil (Lange et al. 2009) und Amantadin (Rosenberg and Appenzeller 1988) erzielten erfolgsversprechende Ergebnisse, allerdings

Einleitung

konnte in weiteren Analysen kein signifikanter, positiver Effekt auf das Befinden der Patienten nachgewiesen werden. Aufgrund von fehlenden großen vergleichenden Studien zwischen den einzelnen Therapieansätzen, existiert aktuell noch kein Medikament der ersten Wahl.

Kürzliche Untersuchungen konnten zeigen, dass psychologische Interventionen, wie kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungstechniken, so wie Achtsamkeitsübungen, das Auftreten und die Stärke der Fatigue signifikant reduzieren konnten (Phyo et al. 2018). Entsprechend rückt die nicht-medikamentöse Therapie und die umfassende Aufklärung über einen gesunden Lebensstil als Therapieansatz immer mehr in den Vordergrund. Es wird empfohlen, nach Schlafstörungen, sowie dem aktuellen Medikationsplan zu fragen, und dabei explizit nach ermüdenden Nebenwirkungen einiger Substanzen zu suchen. Die große Rolle von Sport und regelmäßiger körperlicher Aktivität, als vorbeugende Maßnahme, soll deutlich gemacht werden (Krupp 2003; Veauthier and Paul 2016).

1.1.7 Diagnostik

Die Diagnosestellung sollte idealerweise so früh wie möglich erfolgen, um durch suffiziente Beratung die Therapieoptionen abzuwägen. Dies erweist sich durch die enorme Varianz der Symptome oft als schwer. Häufig besteht zunächst der Verdacht anhand von Symptomen, der durch weitere Anamnese und klinische Abklärung verfolgt wird.

Die 2001 erstmals veröffentlichten, und 2017 zuletzt aktualisierten McDonald-Kriterien des International Panel on Diagnosis of MS erlauben die Diagnosestellung rein klinisch oder mithilfe paraklinischer Befunde (**Tab. 1**). Hierbei fließen neben dem klinischen Auftreten von Schüben auch die radiologische Bildgebung sowie die Labor- und Liquordiagnostik ein.

Wichtig bei der Diagnosestellung der MS ist der Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. Dazu gehören vor allem die Neuromyelitis optica sowie die akut disseminierte Enzephalomyelitis. Da sich diese Erkrankungen in der Therapie und dem weiteren Verlauf unterscheiden, gilt hier der möglichst zeitnahe Ausschluss (Miller et al. 2008).

Einleitung

Tabelle 1: McDonald-Kriterien (Thompson et al. 2018)

Klinische Befunde	Zusätzlich benötigte Befunde
Zwei oder mehr Schübe und objektiver, klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen oder objektiver, klinischer Nachweis einer Läsion und eines anamnestisch gesicherten Schubs	Keine
Zwei oder mehr Schübe und objektiver, klinischer Nachweis einer Läsion	Räumliche Dissemination, durch MRT belegt, oder im Verlauf weiterer klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft.
Ein Schub und objektiver, klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	Zeitliche Dissemination, durch MRT belegt oder im Verlauf weiterer klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft ODER Vorliegen oligoklonaler Banden im Liquor cerebrospinalis
Ein Schub und objektiver, klinischer Nachweis einer Läsion	Räumliche Dissemination, durch MRT belegt, oder im Verlauf weiterer klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft UND Zeitliche Dissemination, durch MRT belegt oder im Verlauf weiterer klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft ODER Vorliegen oligoklonaler Banden im Liquor cerebrospinalis

1.1.8 EDSS als Verlaufskontrolle

Der Expanded Disability Status Score (EDSS) ist die international angewendete Skala und beschreibt die Einschränkung der Patienten bezogen auf die jeweiligen Organsysteme. Für jedes Funktionssystem wird ein Punktwert zwischen null und fünf bzw. sechs vergeben. Je größer die Einschränkung, desto höher der Punktwert (Kurtzke 1983).

Der EDSS dient sowohl der akuten Einschätzung der Patienten als auch als Parameter der Verlaufskontrolle. Die aktuellen deutschen Leitlinien zur Multiplen Sklerose empfehlen daher, den EDSS bei den Patienten in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Auch Therapieentscheidungen werden unter anderem über den EDSS-Wert getroffen (Hemmer et al. 2021).

Einleitung

1.1.9 Therapieansätze

Trotz sehr vieler Studien und Therapieoptionen, gilt die MS immer noch als nicht heilbar. Ziel der existierenden Therapien ist es den Krankheitsverlauf zu verzögern und die Eigenständigkeit der Patienten möglichst lange zu ermöglichen. Bei den Möglichkeiten der MS-Therapie unterscheidet man zwischen der akuten Schubtherapie und einer Schubprophylaxe. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist ein gutes Zusammenarbeiten von Neurologen, Hausärzten, Physio- und Ergotherapeuten sowie dem Patienten selbst.

Die ersten Medikamente wurden 1990 zugelassen. Dabei handelt es sich um die Wirkstoffklasse der Interferone. Seitdem entwickeln sich die Therapiemöglichkeiten stetig weiter (**Tab. 2**).

1.1.9.1 Schubtherapie

Eine Akuttherapie im Schub wird nur durchgeführt, wenn der Patient symptomatisch ist und sich eingeschränkt fühlt. Die hochdosierte Kortison-Stoß-Therapie ist hier erstes Mittel der Wahl. Hierunter bilden sich die Schübe oft vergleichsweise schnell wieder zurück. Die Standarddosis beträgt 1000 mg Methylprednisolon i.v. über drei (bis fünf) Tage. Falls die Symptome sich innerhalb von zwei Wochen nicht relevant verbessert haben, besteht die Option, die Hochdosis-Therapie zu wiederholen und bis zu 2000 mg Methylprednisolon über drei (bis fünf) Tage zu verabreichen.

Bei funktionell stark einschränkenden Symptomen, wie Lähmungen oder bei Kortisontherapie-resistenten Schüben, kann eine Plasmapherese erwogen werden. Hier haben sich in einigen Fällen sehr gute Ergebnisse gezeigt (Weinshenker et al. 1999).

1.1.9.2 Langzeittherapie

Durch diese immunprophylaktische Therapie sollen sowohl die Anzahl als auch die Schwere der Schübe reduziert werden. Man versucht möglichst früh, mit dieser Art der Therapie zu beginnen, da ihr Ziel die Verzögerung der körperlichen Behinderung darstellt. Sie sollen dem Fortschreiten der MS entgegenwirken, indem sie die Entzündungsreaktionen im ZNS vermindern. Bei moderaten Verlaufsformen wird eine Basistherapie empfohlen.

Viele Patienten bleiben unter einer solchen Therapie längere Zeit stabil. Bei trotz Basistherapie sehr aktiver Erkrankung sollte eine Eskalationstherapie begonnen werden.

1.1.9.3 Symptomatische Therapie

Da die Symptome und deren Ausprägung sehr vielseitig sind, bestehen sehr unterschiedliche Therapieansätze. Generell sollte immer abgewogen werden, wann eine pharmakologische Therapie angemessen ist und wann zunächst konservative Methoden versucht werden können. Häufige und besonders belastende Symptome sind unter anderem die Gehbehinderung, Blasenfunktionsstörungen (bis hin zur Inkontinenz), Spastik und eine Fatigue. Das Miteinbeziehen von Physio- und auch Psychotherapeuten stellt einen wichtigen Grundsatz dar, genauso wie das medikamentöse Angehen der Symptome, z. B. durch Krampflöser oder Schmerzmittel.

Tabelle 2: Aktuell zugelassene Medikamente zur Behandlung der MS (Stand 07/2021)

Wirkstoff	Präparat	Zulassung	Applikation
Basistherapie			
Interferon-β-1a	Avonex®/ Rebif®	1998	i.m. 1x/Woche/ s.c. 3x/Woche
Interferon-β-1b	Betaferon®/Extavia®	1998/ 2009	s.c. alle 2 Tage
Glatirameracetat	Copaxone®/Clift®	2001/ 2016	s.c. 20mg tägl. bzw. 40mg 3x/Woche
Peginterferon-β-1a	Plegridy®	2014	s.c. 2x/Monat
Dimethylfumarat	Tecfidera®	2014	oral 2x tägl.
Eskalationstherapie			
Natalizumab	Tysabri®	2006	i.v. 1x/Monat
Fingolimod	Gilenya®	2011	oral 1x tägl.
Alemtuzumab	Lemtrada®	2013	i.v. tgl. Für 5d, nach 12Mo 3d
Teriflunomid	Aubagio®	2013	oral 1x tägl.
Mitoxantron	Ralenoa®	2003	i.v. alle 3 Mo
Cladribin	Mavenclad®	2017	oral 1x tägl. , für jeweils 4 bzw. 5 Tage in der 1. Woche des 1. Monats und der 1. Woche des 2. Monats, des jeweiligen Jahres
Ocrelizumab	Ocrevus®	2017	i.v. alle 6 Mo
Siponimod	Mayzent®	2020	oral 1x tägl
Ofatumumab	Kesimpta®	2021	s.c. 1x/Monat

Einleitung

1.1.9.4 Ausblick

Aktuell befinden sich viele Medikamente noch in der Testungsphase. Ein Ansatzpunkt stellen hier Studien mit Einsatz von Wachstumsfaktoren dar (Vana et al. 2007) sowie der Einsatz von Stammzellen (Nait-Oumesmar et al. 2007), die eine Regeneration des ZNS-Gewebes durch Remyelinisierung fördern sollen.

1.2 Kaffee und Koffein

1.2.1 Zusammensetzung

Eine Tasse Kaffee enthält mehr als 1000 verschiedene Inhaltsstoffe (**Tab. 3**), zu denen unter anderem Kohlenhydrate, Fette, Vitamine, Mineralien sowie Alkaloide gehören (Spiller 1998). Kaffee gehört weiterhin zu den wichtigsten Quellen für Chlorogensäuren (Higdon and Frei 2006), für welche bisher in *in-vitro* Versuchen ein antioxidativer Effekt nachgewiesen werden konnte (Iwai et al. 2004). *In-vivo* konnte dieser bisher nicht bestätigt werden, was durch den komplexen Stoffwechsel der Säure im menschlichen Körper begründet werden könnte.

Tabelle 3: Die häufigsten chemischen Inhaltsstoffe von Arabicabohnen in % der Trockenmasse, vor und nach dem Rösten (Casal et al. 2000; Clarke and Macrae 1987; Farah 2012; Martone et al. 2009; Speer and Kölling-Speer 2006; Tajik et al. 2017; Xu et al. 2012; Zhao et al. 2012)

Inhaltstoffe	Hintergrund	Rohe, grüne Kaffeebohnen in %	Geröstete Kaffeebohnen in %
Koffein	Alkaloide, psychoaktiver Simulant des zentralnervösen Systems	1,2	1,3
Kohlenstoffe	Wenig einfache Kohlenhydrate, wie Fruktose, Glukose, Mannose oder Arabinose, sowie Oligosaccharide wie z.B. Raffinose und Stachyose.	46,0	35,0
<i>Saccharose</i>	<i>Beeinflusst den Geschmack und die Qualität des Kaffees</i>	<i>8,0</i>	<i>0</i>
<i>Polysaccharide</i>	<i>Vor allem die beiden löslichen Polysaccharide Galactomannan und Arabinogalactan.</i>	<i>35-44</i>	<i>32,0</i>
<i>Lignin</i>	<i>Eine Reihe von komplex-organischen Polymeren, die als stabilisierendes Baumaterial in pflanzlichen Zellwänden enthalten sind.</i>	<i>3,0</i>	<i>3,0</i>
Chlorogensäure	Ein Ester der Kaffeesäure, den man in vielen Pflanzen findet. Es wird angenommen, dass sie bei sehr hohem Kaffeekonsum für gastrointestinale Beschwerden verantwortlich sind. Es gibt einige Forschungsansätze zu einem anti-inflammatorischen und antioxidativem Effekt.	6,5	2,5
Fette	Vor allem Kaffee Öl und Diterpene (Kafestol und Kahweol)	16,0	17,0
Minerale	Vor allem Kalium und Phosphor, des Weiteren Spuren von Magnesium, Calcium, Schwefel und Natrium.	4,2	4,5

Einleitung

Karamellisierungs- und Kondensationsprodukte	Substanzen, die sich im Röstvorgang entwickeln beeinflussen sowohl den Geschmack als auch die Farbe des Kaffees.		25,5
Proteine	Die Peptide und freien Aminosäuren beeinflussen den Geschmack des Kaffees.	11,0	7,5
Trigonelline	Alkaloid, das in vielen Pflanzen vorkommt. Durch das Rösten wird ein Teil zu Niacin (VitB3) verstoffwechselt.	1,0 – 1,2	0,5 – 1,2

Koffein ist der mit Abstand am besten untersuchte Inhaltsstoff, aber nicht der Einzige mit einer Wirkung auf den Körper. Die Wirkung von Koffein wird schon lange genau untersucht, es besitzt nicht nur einen stimulierenden Effekt auf das ZNS, auch eine kurzzeitige Verbesserung der Aufmerksamkeit sowie ein positiver Effekt auf die Kognition und das Erinnerungsvermögen konnten beobachtet werden (Hameleers 2000).

Neben Kaffee stellen auch Softdrinks und Energydrinks eine wichtige Quelle für Koffein dar (**Tab. 4**). Gerade Kinder beziehen oft einen hohen Anteil an Koffein aus diesen Getränken.

Tabelle 4: Übersicht über einige koffeinhaltige Getränke mit Mengenangaben (Barone and Roberts 1996; Debry and Nehlig 1994; Lieberman et al. 2010; McLellan and Lieberman 2012)

	Koffein pro 100 ml [mg]	Portionsgröße [ml]	Koffein pro Portion [mg]
Filterkaffee	60 – 100	150	90-150
Espresso	100 – 150	30	30-50
Instantkaffee	27- 72	150	40 -108
Koffeinfreier Kaffee	1-3	150	2-5
Tee	6-22	250	15-55
Eistee	6-10	250	15-25
Coca-Cola	10	250	25
Cola light	13	250	33
Cola koffeinfrei	0	250	0
Monster Energydrink	34	250	85
Red bull	34	250	85
Energy Shots z.B. „5-h-energy“	333	60	200
Schokoladenmilch	1-3	250	2-7

Einleitung

1.2.2 Pharmakokinetik

Die Koffeinemenge in Kaffee variiert zwischen den verschiedenen Sorten. Diese verschiedenen Sorten bewirken auch unterschiedliche Effekte. So konnte gezeigt werden, dass Kaffee aus Arabica- oder Robustabohnen nicht dieselbe Wirkung auf das Gehirn hat (Alharbi et al. 2018). Koffein wird innerhalb von 45 Minuten nach oraler Einnahme komplett resorbiert und erreicht seine maximale Plasmakonzentration bereits nach 20 - 30 Minuten (Bonati et al. 1982). Koffein aus Kaffee wird im Vergleich zu anderen Quellen zusätzlich besonders schnell aufgenommen (Marks 1973). Aufgrund seiner hydrophoben Struktur (**Abb. 1**), kann Koffein die Bluthirnschranke passieren und so auch im Gehirn wirken (Blanchard and Sawers 1983; Bonati et al. 1982).

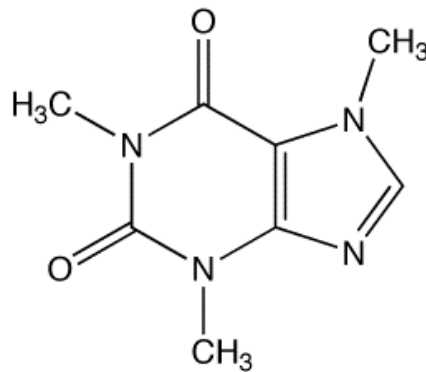


Abbildung 1: Strukturformel von Koffein oder 1,3,7-Trimethylxanthin

1.2.3 Pharmakodynamik

Koffein gehört zu der Gruppe der Purine. Seine Hauptwirkung, als Psychostimulans des ZNS, beruht auf seiner Fähigkeit, die Adenosinausschüttung als Adenosinantagonist in bestimmten Bereichen des Gehirns zu senken (Fisone et al. 2004). Dies bewirkt es durch seine Funktion als unspezifischer Adenosinrezeptorantagonist, wobei angenommen wird, dass der Großteil der Wirkung über den Adenosin-1- und Adenosin-2a-Rezeptor vermittelt wird (Fredholm et al. 1999). Das Verteilungsmuster der beiden Rezeptoren im Gehirn unterscheidet sich deutlich. Der A1-Rezeptor ist weit verbreitet nachweisbar (Goodman and Synder 1982; Mahan et al. 1991; Reppert et al. 1991), mit einer hohen Dichte im Hippocampus, im zerebralen Kortex, im Kleinhirn und in zahlreichen Hypothalamuskernen (Rivkees et al. 1995). Der A1-Rezeptor

Einleitung

findet sich vor allem auf präsynaptischen Neuronenenden. Dort sind sie an der Regulation der Transmitterausschüttung von Dopamin, Glutamat und Acetylcholin beteiligt (Fredholm and Dunwiddie 1988). Dahingegen finden sich die A2a-Rezeptoren nur in bestimmten dopaminreicheren Regionen im Gehirn (Fastbom et al. 1987; Jarvis and Williams 1989). Sie konnten vor allem im Bereich des Striatums und im olfaktorischen Cortex nachgewiesen werden (Jarvis and Williams 1989; Parkinson and Fredholm 1990). Im Striatum befinden sich die Rezeptoren vor allem postsynaptisch.

Koffein zeigt seine höchste Affinität zu den A1- und A2a-Rezeptoren bei einer Einnahme von 300 mg. Das entspricht 2 - 3 Tassen Kaffee à 150 ml (Ribeiro and Sebastião 2010).

1.2.3.1 Adenosinrezeptoren

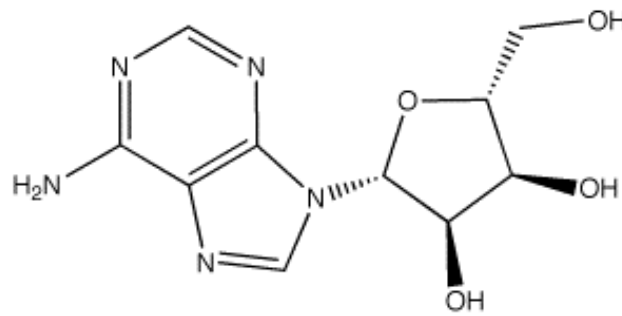


Abbildung 2: Strukturformel von Adenosin oder 9-β-D-Ribofuranosyladenin

Adenosin, dessen Struktur der von Koffein sehr ähnelt (**Abb. 2**), gehört zu den sogenannten Neuromodulatoren. Es spielt in mehreren biochemischen Prozessen eine wichtige Rolle, indem es auf verschiedene Weisen die generelle Erregbarkeit des ZNS heruntersetzt. Diese Reaktionswege werden von unterschiedlichen Typen der Adenosinrezeptoren aktiviert. Es existieren verschiedene Adenosinrezeptoren: A1, A2a, A2b und A3 (Fredholm et al. 1994). Diese können in verschieden Arealen des Gehirns nachgewiesen werden, so z.B. auf Astrozyten, in der Mikroglia, und auf Zellen des Striatums sowie des Rückenmarks. Und nicht nur im Gehirn, auch auf an der Immunreaktion beteiligten Zellen sowie Endothelzellen in Blutgefäßen, finden sich im gesamten Körper Adenosinrezeptoren (Sheth et al. 2014).

Adenosin entsteht vor allem extrazellulär, durch den Abbau des Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP) über Adenosinmonophosphat (AMP) zu Adenosin. Es signalisiert dem Körper einen hohen Energieverbrauch und bewirkt eine Selbstregulation des Körpers,

Einleitung

indem es über verschiedene Neurotransmitter-induzierte Wege eine beruhigende und hemmende Wirkung auf den Körper besitzt. Adenosin hemmt die Ausscheidung der meisten Neurotransmitter und vermittelt dadurch dem Körper ein Gefühl der Müdigkeit (Hauher 2002).

1.2.3.2 Wirkung von Koffein auf Adenosinrezeptoren

Das Binden von Adenosin an A1- und A3-Rezeptoren führt zu einer Hemmung der Adenylylcyclase, indem es ein inhibierendes G-Protein aktiviert. Dadurch ist weniger zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) verfügbar, was zu einer verminderten Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) führt. Die weniger aktivierte PKA verursacht, dass weniger Calcium in die Zelle einströmt. Im Gegensatz hierzu, aktiviert Adenosin, das an A2a- oder A2b-Rezeptoren bindet, ein stimulierendes G-Protein (**Abb. 3**). Dies bewirkt letztendlich einen Anstieg des intrazellulären Kalziums (Fisone et al. 2004).

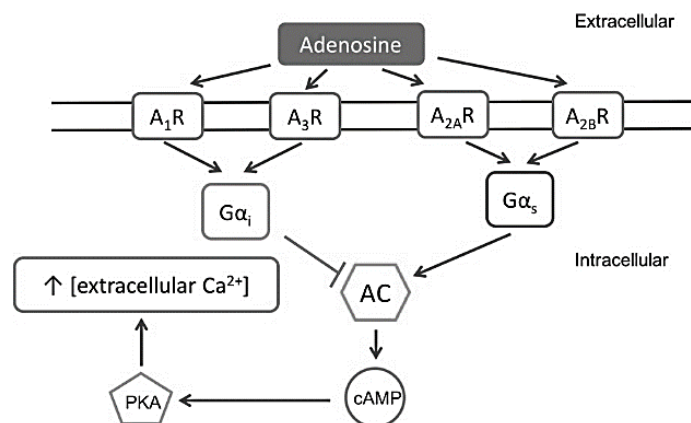


Abbildung 3: Wirkweise von Adenosin auf seine verschiedenen Rezeptoren, vereinfacht dargestellt (Kolahdouzan and Hamadeh 2017)

Durch die Blockade der Adenosinrezeptoren mit Koffein, wird das Besetzen der Rezeptoren mit ihrer eigentlichen Substanz, Adenosin, verhindert. Koffein verhindert so die Ermüdung des Körpers und besitzt umgekehrt eine stimulierende Wirkung auf das ZNS. Es verbessert die kognitive Funktion, die Reaktionszeit, die Konzentration und Wachsamkeit sowie die motorische Koordination (McLellan et al. 2016).

Einleitung

In dopaminreicheren Arealen des Gehirns bewirkt das Blockieren des Rezeptors durch Koffein eine Verminderung der Dopamin-, Noradrenalin- und Glutamatausschüttung (Ferré et al. 1997). Glutamat gehört zu den Neurotransmittern, die unter anderem den zellulären Calciumausstrom verursachen, der bei Entzündungen die inflammatorische Reaktionsantwort verstärkt (Mohamed et al. 2012; Sonsalla et al. 2012).

1.2.3.3 Wirkung von Koffein im Gehirn

Die Summe der Auswirkungen von Koffein auf die verschiedenen Rezeptoren ist noch nicht vollständig erforscht. Es modifiziert die synaptische und ektopische Freisetzung von Vesikeln (Dobson et al. 2015) und interagiert mit den GABA-A-Rezeptoren (Gamma-Aminobuttersäure) (Daly 2007). Die Hochregulation der GABA-Rezeptoren durch Koffein ist auf die Abnahme der GABA-Konzentration sowie eine erhöhte Dopamin-Konzentration zurückzuführen. GABA reguliert physiologischer Weise unser Empfinden für Wachheit und Müdigkeit und führt zu Entspannung des Körpers. Im Fall einer verminderten GABA-Konzentration im ZNS fühlt sich der Körper aktiver und die motorische Aktivität ist höher. Darüber hinaus führt es zu einer unselektiven, kompetitiven Hemmung der Phosphodiesterase (PDE) und einer Aktivierung des Ryanodinrezeptors (McPherson et al. 1991). Inhibitoren der PDE verhindern auch die Inaktivierung von Second Messengern, wie cAMP. Dadurch wird die Verstärkung intrazellulärer Signale durch diese Botenstoffe verlängert. Koffein und insbesondere dessen Metabolit Paraxanthin können die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum induzieren, dessen Wiederaufnahme hemmen und somit die Kontraktilität von Skelettmuskelzellen erhöhen (Endo 1977).

Weiterhin kann Kaffee die zerebrale Durchblutung reduzieren (Cameron et al. 1990). Diese Effekte konnten jedoch bisher nur *in vitro* beobachtet werden. *In vivo* werden viel höhere Koffeinwerte benötigt (Cardinali 1980; Fredholm et al. 1999). Die Plasmakonzentrationen, die erforderlich sind, um diese Wirkung beim Menschen zu entfalten, können durch die Aufnahme von Koffein durch Kaffee nicht erreicht werden (Bonati et al. 1982).

Zu den Langzeiteffekten von Koffein und Kaffee wird vielerorts geforscht. Da man von Interventionsstudien kaum gezielt die längerfristigen Effekte von Koffein nachweisen kann, stützt sich die Literatur hier vor allem auf Beobachtungsstudien. Colnay et al. fanden heraus, dass eine dauerhafte Einnahme zur Erhöhung der Plasma-Adenosinkonzentration führt (Conlay

Einleitung

et al. 1997). Ob diese mit der möglichen neuroprotektiven Wirkung von Koffein in Zusammenhang steht, ist bisher nicht geklärt.

1.2.3.4 Wirkung von Koffein auf den Körper

Koffein wirkt jedoch nicht nur auf das ZNS. Viele Bereiche des Körpers werden durch den Adenosin-Antagonisten beeinflusst. So bewirkt Koffein eine leichte Bronchodilatation, eine periphere Vasodilatation und wirkt positiv inotrop auf das Herz. Des Weiteren stimuliert es die Peristaltik des Darmes und hat einen diuretischen Effekt auf die Nieren (Maughan and Griffin 2003).

Auf den Kreislauf wirkt Koffein, indem es kurzzeitig einen blutdrucksteigernden Effekt, um bis zu 14 mmHg zeigt. Man geht nicht davon aus, dass Koffein- bzw. Kaffeekonsum einen längerfristigen, negativen Effekt auf die Blutdruckwerte ausübt. Es ist bekannt, dass der Konsum von Koffein (d.h. 150 ml Kaffee/Tasse) bei Personen mit normotensiven oder hypertensivem Druck nur kurzfristige Auswirkungen auf den Blutdruck hat (James 2004).

Der negative Ruf des Kaffees konnte in den letzten Jahren durch viele Studien revidiert werden und ein Kaffeekonsum von bis zu vier Tassen pro Tag (à 150 ml, insgesamt also etwa 400 - 500 mg Koffein) wird inzwischen als unbedenklich für die Gesundheit angesehen (Nieber 2017). Einige der Studien sahen als Grund für den schlechten Ruf des Kaffees einen möglichen Zusammenhang zwischen hohem Kaffeegenuss und einem ungesunden Lebensstil an, einschließlich Verhaltensweisen wie Rauchen oder weniger körperliche Aktivität, die diese falschen Annahmen verursacht haben könnten (Lopez-Garcia et al. 2006).

1.2.4 Neuroprotektive Wirkung

Die Wirkung von Koffein und auch Kaffee rückte weiter in das Interesse der Forschung, seit man einen signifikanten positiven Effekt bei mehreren neurologischen Erkrankungen feststellen konnte. Schon seit mehr als 30 Jahren wird Kaffeekonsum im Hinblick auf M. Parkinson untersucht. Inzwischen ist man zu dem eindeutigen Ergebnis gekommen, dass das regelmäßige Trinken von koffeinhaltigem Kaffee eine protektive Wirkung auf das Risiko an M. Parkinson zu erkranken, besitzt (Kumar et al. 2015; Palacios et al. 2012; Qi and Li 2014). Selbst bei bereits erkrankten Patienten, konnten einige der für die Krankheit typischen Symptome, wie Akinesie

Einleitung

und motorische Einschränkungen, durch Koffein signifikant verbessert werden (Kitagawa et al. 2007).

Auch in der Demenzforschung spielt Koffein eine immer wichtigere Rolle. Untersuchungen an Patienten, die an Alzheimer erkrankt sind, zeigten, dass Koffein auch hier eine deutlich protektive Wirkung besitzt (Eskelinen et al. 2009; Maia and Mendonca 2002). Im Tierversuch konnte der beschriebene Effekt von längerfristiger Koffeinzufuhr auch an Mäusen nachgewiesen werden (Arendash et al. 2006).

1.2.5 Risikopotenzial

Dennoch muss erwähnt werden, dass sich bei überdurchschnittlich hohem Koffeinkonsum durchaus eine Sucht entwickeln kann. Bei Verzicht kann es zu Symptomen wie Übelkeit und Gliederschmerzen kommen, ähnlich einer Entzugserscheinung.

In den letzten Jahren kamen gehäuft Produkte auf den Markt, die Koffein in hohen Dosen enthalten. Diese können bei vermehrtem Konsum oder Missbrauch zu lebensbedrohlichen Überdosierungen führen. Überdosierungen von Koffein und koffeinhaltigen Getränken können eine leichte Abhängigkeit auslösen. Ein positives, neuronales Verstärkersystem, wie es öfter bei „härteren“ Drogen auftritt, ist bei Koffein nicht nachzuweisen. Die sogenannte Koffeinsucht kann nicht anhand exakter Einnahmemengen diagnostiziert werden. Allerdings zählt sie laut ICD-10 zu der F15.2 Diagnose: Psychische und Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein: Schädlicher Gebrauch. Deshalb müssen auch hier dieselben Abhängigkeitskriterien, wie bei vielen anderen Stoffen angewendet werden: Ein starkes Verlangen nach der Substanz, Schwierigkeiten die Einnahme zu kontrollieren, psychisch nachzuweisende Entzugserscheinungen bei reduzierter Einnahme oder Verzicht, Toleranzerhöhung, erkennbar an einer notwendigen Dosissteigerung und Vernachlässigung anderer Interessen. Aufgrund seiner psychologischen Bedeutung wurde der Koffeinentzug bisher in verschiedenen Studien untersucht. Diese konnten zeigen, dass sich der Entzug nach 12 - 24 Stunden nach Beenden der Einnahme einstellt und bis zu neun Tage anhalten kann (Juliano and Griffiths 2004). Menschen, die mindestens 100 mg Koffein pro Tag zu sich nehmen, können eine leichte Abhängigkeit entwickeln. Deren Entzugserscheinungen äußern sich in Form von Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, bis hin zum Erbrechen und einer depressiven Verstimmung (Juliano and Griffiths 2004).

Einleitung

Die US-amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration/ FDA) hat 2015 Produkte wie hochkonzentriertes Koffein in Pulverform und hochdosierte Flüssigkeiten verboten, nachdem zuvor von einigen Todesfällen, aufgrund von Koffein-Überdosierungen berichtet wurde. Ein Teelöffel von diesen Koffeinzubereitungen enthält in etwa die Mengen Koffein, die in 28 Tassen Kaffee enthalten ist (bei 150 ml/Tasse). Die Anwendungsempfehlung dieser Konzentrate rät zwar zu Einzeldosen von etwa 80 mg Koffein, entsprechend einer Tasse Kaffee, die Verkaufspackungen enthalten allerdings ein hundertfaches der potentiell tödlichen Dosis Koffein. Daher verbot die FDA außerdem den Verkauf von großen Packungen dieser Produkte (LaVito 2018).

2 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung

Da Kaffee sowie Koffein bereits einen positiven Effekt auf die Tagesschläfrigkeit bei M. Parkinson zeigen konnten (Ferreira et al. 2016), stellt sich die Frage, ob dieser Effekt auch die Fatiguesymptomatik bei Patienten mit MS lindern kann. Der Zusammenhang zwischen Koffeinkonsum und MS-bezogener Fatigue ist bisher kaum untersucht worden. Es existieren einige wenige Studien, die den Effekt von Koffein auf das Erkrankungsrisiko sowie den Verlauf der Erkrankung untersuchen.

Zur Therapie der Fatigue gab es bisher viele Versuche mit verschiedenen Ansätzen, jedoch wenig Vielversprechende. Die vorliegende Arbeit soll nun den möglichen Effekt von Kaffee bzw. Koffein in Bezug auf die Fatigue sowie den Alltag der Patienten bewerten.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, anhand von Patientenbefragung und Auswertung weiterer klinischer Daten die Wirkung von Kaffee besser nachvollziehen zu können. Durch die Evaluation des Kaffeekonsums und der Auswirkungen auf das Befinden der Patienten sollen verschiedene Patientengruppen klassifiziert werden.

Im Speziellen geht es um die Frage nach der Charakterisierung einer bestimmten Patientengruppe, bei welcher aufgrund ihres aktuellen Erkrankungsstadiums ein Therapieversuch mit Kaffee oder Koffein indiziert wäre. Zusätzlich liegt ein Schwerpunkt auf dem Herausarbeiten bestimmter Patientengruppen, denen eine vermehrte Kaffeefuhr nicht zu empfehlen ist.

3 Methodik

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Es wurden Fragebögen an die Patienten der regelmäßig stattfindenden Sprechstunde für Multiple Sklerose an der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Regensburg am Bezirksklinikum ausgeteilt. Dies geschah im Zeitraum zwischen März 2018 bis September 2018. Einschlusskriterien waren eine diagnostizierte MS sowie die Volljährigkeit der Patienten. Den Studienteilnehmern wurde anhand eines Aufklärungsbogens erklärt, was das Ziel der Studie ist und wie ihre Daten weiterverarbeitet werden. Nur die Teilnehmer, welche die Einwilligung unterschrieben, bekamen den Fragebogen ausgeteilt.

3.2 Erstellung des Studiendesigns

Die retrospektive Studie durch Datenerhebung wurde im Februar 2018 von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen 18-890-101). Auch die klinisch-prospektive Studie wurde von der Ethikkommission geprüft und angenommen (Aktenzeichen: 18-944-101).

3.3 Retrospektiver Fragebogen

Für einen Überblick über die Gewohnheiten des Kaffeekonsums bei Patienten mit MS, wurde ein kurzer, retrospektiver Fragebogen erstellt. Dieser fragt auf fünf Seiten, in einfach strukturierten Fragen, die jeweiligen Vorlieben des Kaffeetrinkens ab (**Anhang 7.3**).

Der Fragebogen wurde im Rahmen der zweimal pro Woche stattfindenden Ambulanz für Multiple Sklerose an die Patienten verteilt. Dabei galten eine gesicherte Diagnose der Multiplen Sklerose sowie die Volljährigkeit als einzige Einschlusskriterien. Die Bearbeitungszeit der Fragen beträgt nur wenige Minuten, sodass der Großteil der Fragebögen noch am selben Tag wieder zurückgegeben wurde. Es wurde auch angeboten, den Bogen zu Hause auszufüllen und per Post oder E-Mail an die Neurologie zurückzusenden. Dadurch wurde eine vergleichsweise sehr hohe Antwortrate sichergestellt.

3.3.1 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Ein oft angewandter Ansatz zur Einschätzung der Tagesschläfrigkeit stellt der Selbsteinschätzungs-Fragebogen der „Epworth Sleepiness Scale“ dar. Die Skala fragt in acht Punkten die subjektiv wahrgenommene Wahrscheinlichkeit tagsüber einzuschlafen ab. Die Patienten können Punktwerte von 0 = niemals, bis 3 = sehr wahrscheinlich angeben. Somit ist eine Minimalpunktzahl von Null und eine Maximalpunktzahl von 24 möglich. Ab einem ESS-Wert von zehn spricht man von einer erhöhten Neigung zur Tagesschläfrigkeit.

Die Anweisung fragt explizit nach der Wahrscheinlichkeit einzuschlafen, sich also nicht nur müde zu fühlen. Dies soll die sonst häufige Gleichsetzung der Begriffe Müdigkeit und Schläfrigkeit verhindern und die oft vorhandene Verwirrung beim Beantworten der Fragen senken.

Die folgenden Fragen beschreiben Alltagssituationen. Versuchen Sie sich vorzustellen welche Auswirkung die jeweilige Situation auf Sie hätte und beantworten Sie die Frage: Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

- 0 = würde *niemals* einnicken
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Im Sitzen lesend	0	1	2	3
Beim Fernsehen	0	1	2	3
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	0	1	2	3
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	0	1	2	3
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	0	1	2	3
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	0	1	2	3
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	0	1	2	3
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	0	1	2	3

Abbildung 4: Die Epworth Sleepiness Scale: Übersetzt nach (Johns 1991)

Diese Skala zur Tagesschläfrigkeit sollte mit den darauf folgenden Fragen (**Anhang 7.3**) zu bestehender Durch- oder Einschlafproblematik eine weitere Einschätzung der Fatiguesymptomatik ermöglichen.

3.3.2 Fatigue Severity Scale (FSS)

In der Fatigue Severity Scale wird in neun kurzen Fragen der Stellenwert der Müdigkeit im Alltag erfragt. Die Patienten bewerten Aussagen zwischen 1 = trifft gar nicht zu bis 7 = trifft vollkommen zu. Somit können die Patienten Punktwerte zwischen 9 bis 63, bzw. Mittelwerte zwischen eins bis sieben erreichen. Ab einem Mittelwert von vier Punkten, spricht man von einer vorliegenden Fatiguesymptomatik. 2011 konnten Untersuchungen zeigen, dass der FSS eine hohe Zuverlässigkeit aufweist. Ein FSS-Wert von über 4.95 konnte mit einer Sensitivität von 90 % der Patienten erkennen, die unter einem chronischen Fatigue Syndrom (CFS) leiden (Jason et al. 2011). Der Selbsteinschätzungs-Fragebogen wurde 1989 von Krupp et al. erstellt, um Fatigue vor allem bei der Multiplen Sklerose und dem systemischen Lupus erythematosus einzuschätzen (Krupp et al. 1989).

Diese Items fragen nicht nur nach dem Vorhandensein von Fatigue, sondern auch welche Einschränkungen dadurch entstehen und inwieweit die Fatigue als beeinträchtigend empfunden wird.

Ich finde, dass während der vergangenen Woche folgendes zutraf:

	Stimme gar nicht zu ←————→ Stimme vollkommen zu						
Ich bin weniger motiviert, wenn ich müde bin.	1	2	3	4	5	6	7
Körperliche Bewegung macht mich müde.	1	2	3	4	5	6	7
Ich ermüde rasch.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit beeinträchtigt meine körperliche Leistungsfähigkeit.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit macht mir oft Probleme.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit verhindert länger andauernde körperliche Tätigkeiten.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit beeinträchtigt mich, gewisse Pflichten und Verantwortungen zu erfüllen.	1	2	3	4	5	6	7
Müdigkeit gehört zu den drei Beschwerden, die mich am meisten behindern.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit beeinträchtigt meine Arbeit, meine Familie oder mein soziales Leben.	1	2	3	4	5	6	7

Abbildung 5: Die Fatigue Severity Scale: Übersetzt nach (Krupp et al. 1989)

3.3.3 Schlafverhalten

Um die Fatiguesymptomatik zusätzlich zu den beiden Scores noch besser beurteilen zu können, sollten die Patienten auf Zeitleisten eintragen, ob es bestimmte Zeitpunkte im Tagesverlauf gibt, an denen sie besonders mit auftretender Müdigkeit oder ihrer Fatigue zu kämpfen haben. Des Weiteren wurde gezielt nach einer Einschlaf- und/oder Durchschlafproblematik gefragt. Die Anzahl der wachliegenden Stunden sowie die Häufigkeit von möglichem nächtlichen Aufwachen wurde erfasst.

Außerdem sollten die Patienten selbst einschätzen, ob sie sich morgens fit und ausgeschlafen fühlen oder nicht.

3.3.4 Kaffeeverhalten

Im zweiten Teil des Fragebogens wurde das Kaffeekonsumverhalten der Patienten erfragt. Insbesondere wird hier auf die möglichen Nebenwirkungen, wie vermehrter Harndrang, gastrointestinale Beschwerden oder vegetative Symptome eingegangen. Bei Patienten, die keinen regelmäßigen Kaffeekonsum angaben, wurde explizit erfragt, ob dies mit unangenehmen Nebenwirkungen oder geschmacklichen Gründen zusammenhängt. Des Weiteren behandelte der Fragebogen auch andere koffeinhaltige Getränke wie z.B. Cola oder Energydrinks, um zu sehen, wie viele der Patienten vermehrt Koffein gegen Müdigkeit zu sich nehmen.

Um eine mögliche Veränderung der Vorlieben während eines akuten Schubes zu erfassen, wurde explizit nach einer solchen Veränderung und ihrer Auswirkung gefragt.

Der Zusammenhang zwischen einem akuten Schub und der sich eventuell ändernden Vorliebe für Kaffee sowie die generelle Vorliebe bei der Kaffe Zubereitung, sollte einen aktuellen Überblick liefern. Hierbei wurde auch der koffeinfreie Kaffee aufgezählt, um zu ermitteln, inwieweit auch dieser einen positiven oder negativen Effekt erzielen kann. Durch die Angabe der durchschnittlich getrunkenen Tassen pro Tag und der ungefähren Tageszeit, ließ sich untersuchen, ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und Müdigkeit im Tagesverlauf besteht.

Zuletzt sollten die Patienten angeben, ob, und wenn ja, welchen subjektiven Effekt des Kaffees sie wahrnehmen. Zu welchen Anlässen oder aus welchen Gründen sie primär Kaffee zu sich nehmen und welche Relevanz Kaffee in ihrem Alltag besitzt.

3.3.5 Neurologische Untersuchung

Alle Patienten wurden umfangreich neurologisch untersucht, bevor Sie im Rahmen der ambulanten Sprechstunde für Multiple Sklerose an der Poliklinik für Neurologie den Fragebogen erhielten. Dazu gehörte unter anderem die Überprüfung der Hirnnervenfunktion, der Sensorik und im Rahmen der Motorik auch die Reflex- und Krafttestung der einzelnen Muskelgruppen. Dabei wurde zusätzlich zu den aus dem Fragebogen erhobenen Angaben noch weitere klinische Daten erhoben. Es wurde der aktuelle EDSS-Wert ermittelt und auch gezielt nach einer vorhandenen Blasensymptomatik gefragt. Dazu gehörten, sowohl die Angabe einer möglichen Urge-Symptomatik wie auch einer Blasenschwäche, bis hin zur Inkontinenz mit Katheterversorgung.

3.3.6 Aktenstudium

Aus den Akten und Arztbriefen der Patienten wurde das Datum der Erstdiagnose ermittelt, wodurch jeweils die bisherige Krankheitsdauer in Jahren berechnet wurde. Des Weiteren wurden bei allen Patienten die genauen ICD-10-Diagnosen festgestellt, um die Einteilung anhand der verschiedenen Verlaufsformen zu ermöglichen.

3.4 Prospektive Studie

Um die subjektiv wahrgenommenen möglichen Wirkungen und Nebenwirkungen von Kaffee besser beurteilen zu können, wurde weiterhin ein Studiendesign für eine einfach durchzuführende, prospektive Studie entwickelt. Da der Effekt des Kaffees und besonders die Wirkung von Koffein bei gesunden Menschen bereits erforscht ist, sollte das Ziel dieser Studie sein, einen möglichen Effekt des Kaffees bei Patienten mit MS evaluieren zu können. Zusätzlich sollten möglicherweise unterschiedlich wahrgenommene Wirkungen verschiedenen Patientencharakteristika zugeordnet werden. Hierbei wurde unter anderem der EDSS-Wert mit in die Auswertung einbezogen. Dadurch ließ sich untersuchen, ob beispielsweise Patienten mit einem hohen EDSS-Wert, folglich einer starken Einschränkung, vermehrt Probleme durch Nebenwirkungen, wie den vermehrten Harndrang erfahren. Dies würde ermöglichen, in Zukunft Kaffee als mögliche Therapieoption der Fatigue besser einordnen zu können und die

Methodik

betroffenen Patienten besser und effektiver beraten zu können.

Die Studie umfasste pro Teilnehmer jeweils einen Zeitraum von insgesamt sieben Wochen. Diese bestanden aus einem dreiwöchigen Interventionszeitraum in der Mitte und jeweils einem zweiwöchigen Beobachtungszeitraum vor und nach den drei Wochen.

Die lange Dauer der Studie und Beobachtungszeit der Teilnehmenden ermöglicht es, aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen. Die Beobachtungszeiträume vor und nach der Studie dienten einer besseren Vergleichbarkeit der Daten während des Interventionszeitraums sowie zu den Angaben zuvor und danach. Eingeschlossen wurden Patienten, die stark von einer Fatigue betroffen sind. Sie wurden über die Studie aufgeklärt und bei ihrem Einverständnis der Teilnahme zu einem separaten Voruntersuchungstermin eingeladen. Dabei wurde ihnen der genaue Ablauf der Studie erläutert und die Patienten wurden in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe gelost.

Zur Datenerhebung der Studie wurden leicht verständliche Fragebögen zur Dokumentation entworfen, die die Teilnehmer ausgedruckt und nochmal erklärt bekamen.

Die Patienten wurden zu Beginn ihres dreiwöchigen Interventionszeitraums telefonisch an den Start erinnert. Dies wurde in der ersten Woche noch häufiger, ab Beginn der zweiten Woche dann nur noch alle sieben Tage wiederholt (**Abb. 6**). Hierdurch wurde versucht die Compliance der Teilnehmer zu erhöhen. Aufgrund der langen Dauer des Studienzeitraumes, wurde so die Wahrscheinlichkeit verringert, dass einzelne Teilnehmer die Dokumentation vergaßen und die Motivation regelmäßig wieder getestet. Des Weiteren dienten die Anrufe zur Kontrolle der auftretenden Wirkungen und Nebenwirkungen. Es wurde gezielt nach Besonderheiten oder Veränderungen des Befindens gefragt sowie nach weiteren möglichen aufgetretenen Problemen während des Studienzeitraums. Dadurch wurde sichergestellt, dass auch unangenehme und unerwünschte Nebenwirkungen schnell erkannt werden konnten und die Patienten regelmäßig die Möglichkeit bekamen, ihr Befinden mitzuteilen.

3.4.1 Ablauf

3.4.1.1 Voruntersuchung

Die Voruntersuchung diente der genauen Aufklärung der Patienten über den Ablauf und das eigentliche Ziel der Studie. Die Teilnehmer erhielten eine schriftliche Information, unterschrieben die Einverständniserklärung und wurden neurologisch untersucht. Die Untersuchung diente neben dem Einschätzen des aktuellen neurologischen Status auch dem Erkennen von möglichen Ausschlusskriterien, wie bereits vorbestehendem, nicht bzw. schlecht eingestelltem Hypertonus oder einer bekannten Anfälligkeit für unangenehme Nebenwirkungen durch Kaffee.

3.4.1.2 Beobachtungszeitraum Vorher

Zur Einschätzung der Betroffenheit vor Beginn der Intervention wurde der jeweilige Wert auf der Fatigue Severity Scale und der Epworth Sleepiness Scale bestimmt. Um die Teilnehmer an die tägliche Dokumentation und die vermehrte Aufmerksamkeit auf Müdigkeit und Kaffeekonsum zu gewöhnen, sollten sie in der ersten zwei Wochen täglich die Menge und ungefähren Uhrzeiten ihrer Kaffeezufuhr notieren. Hinzukommend beantworteten sie täglich wenige, kurze Fragen zu ihrem Befinden. Der Zeitaufwand pro Tag betrug nur wenige Minuten, sodass für die Teilnehmer keinerlei Einschränkung in ihrem gewohnten Alltag bestand.

3.4.1.3 Interventionszeitraum/Kontrollzeitraum

Die Studienteilnehmer wurden zufällig in die Interventionsgruppe oder die Kontrollgruppe gelost. Die Vorgabe der Interventionsgruppe bestand darin, während des dreiwöchigen Zeitraums täglich vier Tassen koffeinhaltigen Kaffee zu trinken. Dieser sollte möglichst regelmäßig über den Tag verteilt getrunken werden.

Auch in diesem Teil der Studie sollten die Patienten die Anzahl und Uhrzeiten der getrunkenen Tassen dokumentieren. Dies ermöglichte später Rückschlüsse über den Zusammenhang zwischen dem vorgegebenen, strukturierten Kaffeekonsum und auftretenden Wirkungen des Kaffees.

Methodik

Nach jeder Woche gab es in den Fragebögen einen kurzen Rückblick zur Beurteilung der Wirkung. Besonders interessant waren Veränderungen des wahrgenommenen Effekts im Lauf des dreiwöchigen Zeitraums, um eine mögliche Toleranzentwicklung des Koffeins beurteilen zu können.

Die Teilnehmer, die in die Kontrollgruppe gelost wurden, sollten nichts weiter beachten. Wie im Beobachtungszeitraum vorher, sollten sie nach ihrer Vorliebe Kaffee trinken. Zum besseren Vergleich füllten auch sie die Fragebögen zur Dokumentation aus.

3.4.1.4 Beobachtungszeitraum Nachher

In den letzten zwei Wochen des Studienzeitraums sollten die Patienten erneut wie gewohnt ohne weitere Vorgaben Kaffee trinken. Sie dienten dem besseren Vergleich des Befindens, vor und nach der Intervention. Zusätzlich sollten noch einige kurze Fragen zu einer subjektiv wahrgenommenen Veränderung in den letzten sieben Wochen beantwortet werden, sowie eine erneute Selbsteinschätzung durch die Fatigue Severity Scale und die Epworth Sleepiness Scale. Die Studienteilnehmer wurden nach Abschluss der Studie erneut zu einem Untersuchungstermin eingeladen. Hierbei wurden die Studienunterlagen zurückgegeben und etwaig aufgetretene Fragen oder Anmerkungen zu den letzten sieben Wochen besprochen.

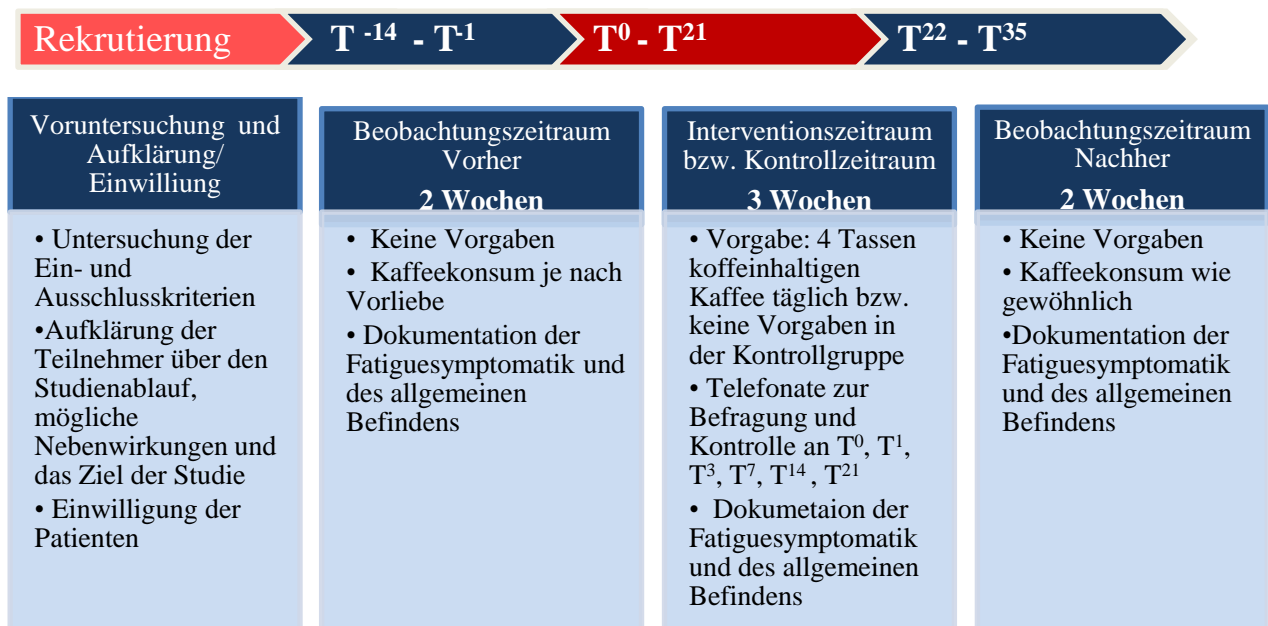


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studienablaufes

3.5 Datenauswertung

Ausgewertet wurden alle Daten mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 25.0.0.1). Die deskriptive Statistik beinhaltet die Darstellung der Verteilungsmuster sowie die Berechnung des Medians bzw. Mittelwertes, der Standardabweichung mit jeweiligem Minimum und Maximum. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden in Kreuztabellen dargestellt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde bei allen ordinal verteilten Variablen mittels dem Chi-Quadrat-Tests ermittelt, während bei allen metrischen Variablen durch t-Tests überprüft wurde. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als Grenzwert für die Signifikanz festgelegt.

Zur weiteren Analyse der unterschiedlichen Wirkungen wurden bei verschiedenen Variablen Gruppen eingeteilt. Die Patienten wurden anhand ihres EDSS-Wertes in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 umfasst alle Patienten mit einem EDSS von 0, was keinerlei Einschränkung durch die Erkrankung bedeutet. Gruppe 2 beinhaltet alle Patienten mit einem EDSS-Wert unter vier. Der Cut-Off von vier wurde festgelegt, da dieser Wert durch eine maximale Gehstrecke von 500 Meter ohne Hilfsmittel festgelegt ist. Patienten mit einem EDSS unter vier sind dementsprechend nicht in ihrer Gehfähigkeit eingeschränkt. Gruppe 3 umfasst alle Patienten mit einem EDSS von mindestens vier.

Durch den ermittelten FSS-Wert wurde eine Einteilung in zwei Gruppen festgelegt. Das Vorhandensein von Fatigue wurde definiert als ein im Fragebogen angegebener FSS-Wert von mindestens vier Punkten. Somit enthält Gruppe 1 alle Patienten mit einem FSS-Wert unter vier, Gruppe 2 alle Patienten mit einem Wert von mindestens vier, dementsprechend mit starker Fatiguesymptomatik.

Anhand des ermittelten Datums der Erstdiagnose wurde die Erkrankungsdauer berechnet. Daraus wurden drei ähnlich große Gruppen gebildet. Alle Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter fünf Jahren wurden der ersten Gruppe zugeordnet. Die Patienten mit fünf bis zwanzig Jahren seit Erstdiagnose wurden in die zweite Gruppe eingeteilt. Alle Patienten, die seit mehr als zwanzig Jahren erkrankt sind, wurden Gruppe 3 zugeteilt.

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung des retrospektiven Fragebogens

4.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden von den 149 im Zeitraum von März bis September 2018 ausgeteilten Fragebögen 126 ausgefüllt (84,6 %). Zwei der 126 Bögen waren unvollständig bearbeitet und konnten auch nach telefonischen Versuchen, die Daten zu erlangen nicht vervollständigt werden, so dass diese aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Damit ergibt sich insgesamt eine Anzahl (n) von 124 (83,2 %).

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung $44,1 \pm 13,14$ Jahre. Der Median betrug 46 (Min. = 18, Max. = 80). Dabei unterschied sich das Durchschnittsalter kaum im Geschlechtervergleich.

Bei den Frauen betrug das mittlere Alter $44,03 \pm 13,21$, der Median betrug 45. Bei den Männern lag das mittlere Alter bei $44,13 \pm 13,15$ Jahre, der Median betrug 47.

Unter den 124 Studienteilnehmern befanden sich 79 Frauen (63,7 %) und 45 Männer (36,3 %).

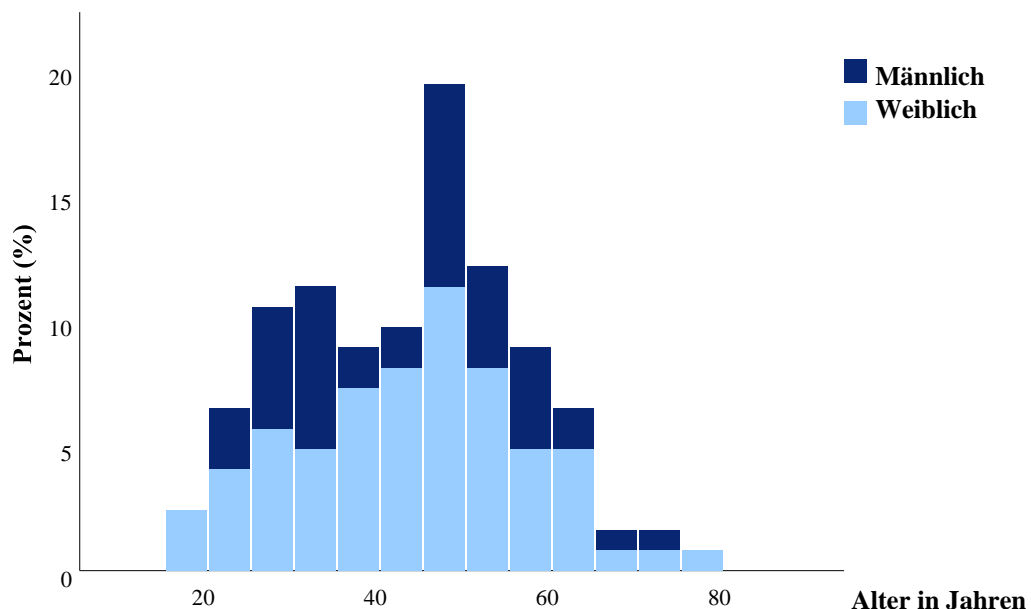


Abbildung 7: Verteilung des Alters und des Geschlechtes der Patienten

Ergebnisse

81 der 124 Teilnehmern (65,3 %) gaben an, berufstätig zu sein, wohingegen 43 (34,7 %) ihren Beruf nicht mehr ausübten. In dieser nicht-berufstätigen Gruppe nannten 29 (67,4 %) die MS als Grund ihrer Situation. Durchschnittlich arbeiteten die 43 nicht-berufstätigen Patienten seit $9,65 \pm 8,84$ Jahren nicht mehr.

Im Mittel ist die berufstätige Gruppe $38,83 \pm 10,57$ Jahre alt. Die nicht-berufstätige Gruppe zeigte einen Mittelwert von $52,02 \pm 13,88$ Jahren. Bei letzterer ließ sich, bezogen auf die MS als Grund der Arbeitsunfähigkeit, kein signifikanter Unterschied des mittleren Alters darstellen.

4.1.2 Diagnose und Verlaufsform

Insgesamt 85 Patienten (68,5 %) wiesen einen vorherrschend schubförmigen Verlauf auf. Bei zwölf Patienten (9,7 %) fand sich ein primär chronisch progredienter Verlauf und bei 14 Patienten (11,3 %) ein sekundär chronisch progredienter Verlauf der Erkrankung. Bei sechs der 124 Patienten (4,9 %) handelte es sich noch um den Zeitpunkt der Erstmanifestation, was eine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf noch nicht erlaubt. In sieben Fällen (5,6 %) wurde die Diagnose ICD10-G35.9 (MS, nicht näher bezeichnet) gestellt.

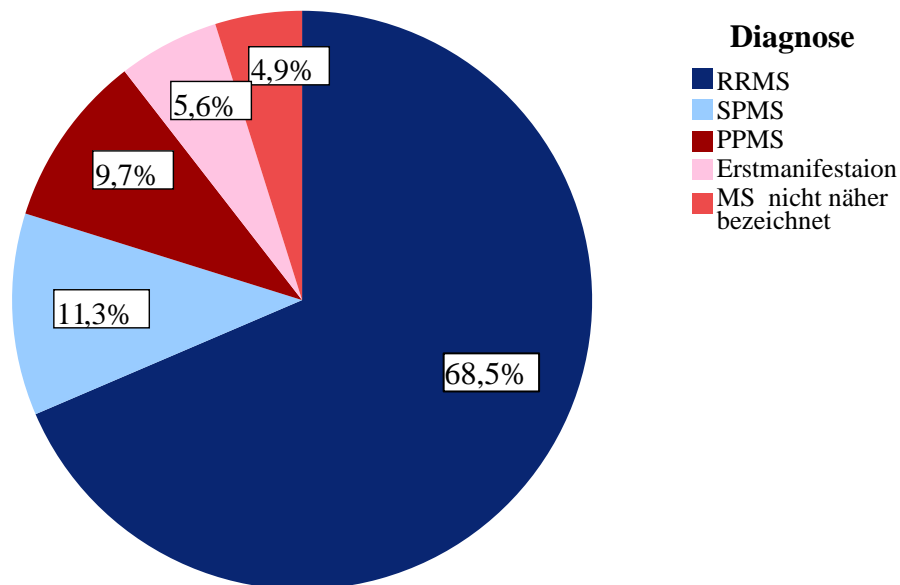


Abbildung 8: Kreisdiagramm der Verteilung der verschiedenen Verlaufsformen in Prozent, n = 124.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung seit Erstdiagnose betrug $10,45 \pm 9,3$ Jahre. Dabei ist das Minimum 0,2 Jahre und das Maximum 45 Jahre.

4.1.3 EDSS

Die klinische Einordnung der Patienten mittels des standardisierten EDSS-Werts, ergab einen Median von 2,5 ($n = 120$). Dabei war der niedrigste Wert 0 und der höchste 8,5. Auffällig zeigte sich der signifikant höhere Median, der nicht berufstätigen Teilnehmer ($n = 43$) von 3,5 zum Median der Berufstätigen ($n = 77$) von 2,0 ($p < 0,001$).

Nach der in der Methodik beschriebenen Gruppeneinteilung zeigte sich folgende Verteilung.

Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Patienten nach EDSS-Wert

		Häufigkeit	Prozent
Gruppen	EDSS=0	37	29,8
	EDSS<4	54	43,5
	EDSS≥4	33	26,6
	Gesamt	124	100,0

Der EDSS-Wert beschreibt den Schweregrad der Erkrankung und ist bei älteren Patienten dementsprechend höher. In der Berechnung des mittleren Alters der jeweiligen EDSS-Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowie eine signifikant positive Korrelation des Alters mit dem EDSS-Wert (**Tab. 6**).

Tabelle 6: Mittleres Alter der jeweiligen EDSS-Gruppen

		n	Mittelwert	Std.- Abweichung	Min.	Max.
Gruppen	EDSS=0	37	34,8	10,1	18	64
	EDSS<4	54	44,7	11,6	22	80
	EDSS≥4	33	53,4	11,5	20	73
	Gesamt	124	44,1	13,1	18	80

Ergebnisse

Auch die Dauer der Erkrankung seit Erstdiagnose zeigte deutliche Unterschiede in den Gruppen. Angaben zum Datum der Erstdiagnose ließen sich nur bei 118 der Patienten ermitteln. Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen einem höheren EDSS-Wert und den mittleren Erkrankungsdauern der Patienten ($p < 0,001$).

Tabelle 7: Mittlere Erkrankungsdauer der Patienten, aufgeteilt nach EDSS-Gruppen

		n	Mittelwert	Std.- Abweichung	Min.	Max.
Gruppen	EDSS=0	37	5,9	6,1	0,20	25,00
	EDSS<4	54	9,1	7,7	0,25	30,00
	EDSS≥4	33	17,4	11,1	0,30	45,00
	Gesamt	124	10,6	9,5	0,20	45,00

Betrachtet man die Berufstätigkeit der Patienten in den einzelnen Gruppen, erkennt man, wie erwartet einen deutlichen Unterschied der Arbeitstätigkeit. Es zeigte sich ein mit $p < 0,001$ signifikanter Zusammenhang zwischen dem EDSS-Wert und der Berufstätigkeit. Mit steigendem EDSS-Wert erhöhte sich der prozentuale Anteil der nicht Arbeitenden von 13,5 % in Gruppe 1 auf 63,6 % in Gruppe 3. Das mittlere Alter der nicht arbeitenden Patienten lag bei $52,05 \pm 13,88$ Jahren.

Tabelle 8: Anzahl und Prozentwerte der Berufstätigen und Nicht-berufstätigen nach EDSS-Gruppen

		Berufstätig		Gesamt	
		Ja	Nein		
Gruppen	EDSS=0	Anzahl	32	5	37
		%	86,5%	13,5%	100,0%
	EDSS<4	Anzahl	37	17	54
		%	68,5%	31,5%	100,0%
	EDSS≥4	Anzahl	12	21	33
		%	36,4%	63,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	81	43	124	
	%	65,3%	34,7%	100,0%	

Der Kaffeekonsum der Gruppen unterschied sich hinsichtlich der Prozentwerte. Generell wich aber keine Gruppe sehr von dem Gesamtdurchschnitt ab. Der Anteil der Patienten, die angaben keinen Kaffee zu trinken, ist in Gruppe 1 (EDSS = 0) mit 29,7 % am höchsten (**Abb.9**).

Ergebnisse

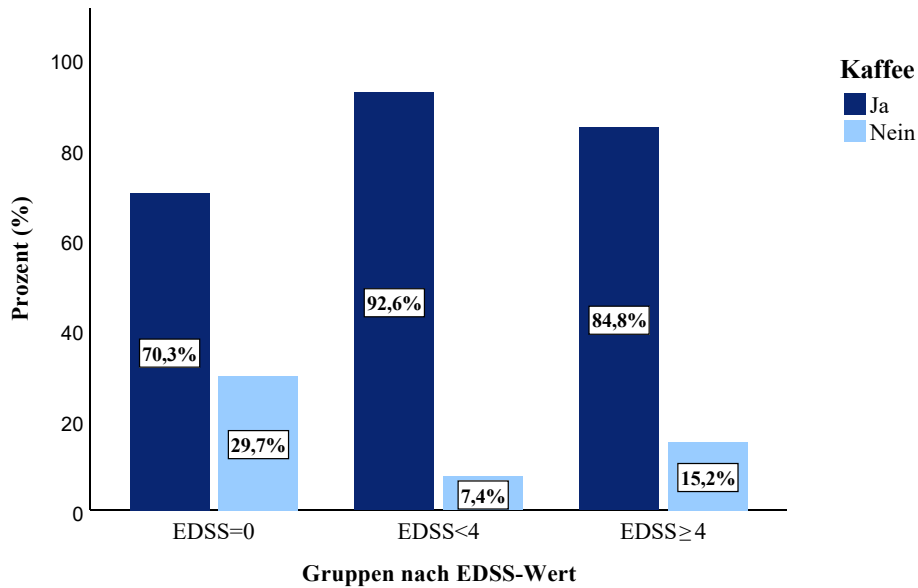


Abbildung 9: Darstellung der unterschiedlichen Kaffeegewohnheiten je nach Gruppe in Prozent

Bezogen auf die Mengen an Kaffee ließ sich kein Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und dem EDSS-Wert darstellen. Der Median der getrunkenen Tassen lag in Gruppe 2 mit 2,5 etwas höher als der der Gruppen 1 und 3 mit einem Wert von 2,0. In dieser Gruppe war auch eine größere Streuung zu beobachten.

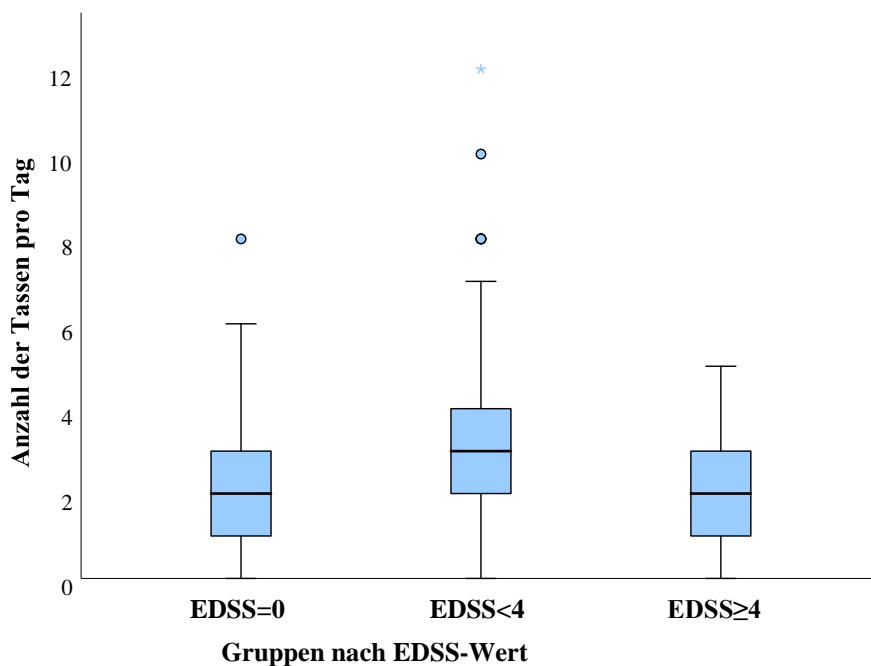


Abbildung 10: Darstellung der Verteilung und Werte der getrunkenen Tassen Kaffee pro Tag, aufgeteilt nach EDSS-Gruppen

Ergebnisse

4.1.4 Fatigue

Nach der in der Methodik beschriebenen Gruppeneinteilung zeigte sich folgende Verteilung. Der Median der FSS-Werte liegt bei 2,95 (Min. = 1, Max. = 7).

Tabelle 9: Häufigkeiten des Auftretens von Fatigue im Patientenkollektiv

Gruppen	Häufigkeit	Prozent
Gruppe 1 (keine Fatigue)	78	62,9
Gruppe 2 (Fatigue)	46	37,1
Gesamt	124	100,0

Bezüglich Alter, Erkrankungsdauer und Anzahl der pro Tag getrunkenen Tassen Kaffee zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (**Tab. 10**).

Tabelle 10: Mittelwerte von Alter, Erkrankungsdauer und Anzahl der getrunkenen Tassen Kaffee, je nach Gruppe

	Gruppen	n	Mittelwert	Std.-Abweichung	p-Wert
Alter	1	78	42,64	11,498	0,116
	2	46	46,48	15,359	
Erkrankungs- dauer	1	74	10,1457	9,61979	0,532
	2	44	11,2841	9,39021	
Anzahl der Tassen	1	78	2,7564	2,24150	0,45
	2	46	2,5326	1,79010	

In der von Fatigue betroffenen Gruppe tranken mit 19,57 % etwas mehr Patienten keinen Kaffee (**Abb. 11**). Ein signifikanter Zusammenhang konnte sich durch einen Chi-Quadrat-Test mit $p = 0,42$ nicht zeigen.

Ergebnisse

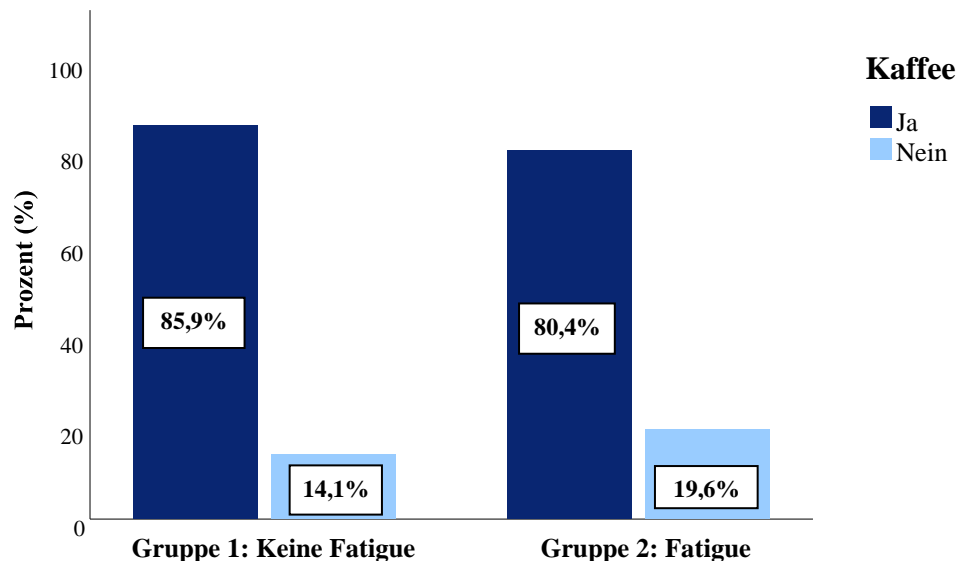


Abbildung 11: Vergleich des Kaffeekonsums in den verschiedenen Gruppen

Vergleicht man die beiden Gruppen anhand des EDSS-Wertes, zeigte sich ein höherer mittlerer EDSS-Wert bei den von Fatigue betroffenen Patienten. In dieser Gruppe befanden sich 39,1 % der Patienten mit einem EDSS-Wert von mindestens vier, im Gegensatz zur Gruppe 1 mit 19,2 % (**Tab. 11**). Diese unterschiedliche Verteilung bestand mit einer Signifikanz von $p = 0,003$.

Tabelle 11: Verteilung der Fatiguesymptomatik über die EDSS-Gruppen

Gruppen	EDSS		FSS		Gesamt
			<4	≥4	
EDSS=0		Anzahl	31	6	37
		%	39,7%	13,0%	29,8%
EDSS<4		Anzahl	32	22	54
		%	41,0%	47,8%	43,5%
EDSS≥4		Anzahl	15	18	33
		%	19,2%	39,1%	26,6%

Ergebnisse

Tabelle 12: Zusammenfassung der Patientencharakteristika

	Insgesamt (n=124)	Fatigue (n=46)	Keine Fatigue (n=78)	p-Wert
Alter (y)				
Median (r)	46 (18-80)	49 (20-80)	45 (18-64)	0.116
Geschlecht				
Weiblich (%)	79 (63.7)	29 (63.0)	50 (64.1)	0.906
Männlich (%)	45 (36.3)	17 (37.0)	28 (35.9)	
Diagnose				
RRMS (%)	85 (68.5)	29 (63.0)	56 (71.8)	0.177
PPMS (%)	12 (9.7)	8 (17.4)	4 (5.1)	
SPMS (%)	14 (11.3)	6 (13.0)	8 (10.3)	
Erstdiagnose (%)	6 (4.8)	2 (4.3)	5 (6.4)	
Andere (%)	7 (5.6)	1 (2.2)	5 (6.4)	
Erkrankungsdauer				
Mittelwert (Jahre) ± SD	10.45 ± 9.3	11.28 ± 9.4	10.15 ± 9.6	0.532
EDSS (n=120)				
Median (r)	2.5 (0-8.5)	2.0 (0-8.5)	3.0 (0-8.5)	0.003
Beschäftigungsstatus				
Arbeitend (%)	81 (65.3)	20 (43.5)	61 (78.2)	<0.001
Nicht Arbeitend (%)	43 (34.7)	26 (56.5)	17 (21.8)	
Regelmäßiger Kaffeekonsum				
Ja (%)	104 (83.9)	37 (80.4)	67 (85.9)	0.423
Nein (%)	20 (16.1)	9 (19.6)	11 (14.1)	

4.1.5 Wahrgenommene Wirkungen des Kaffees

Wie oben beschrieben (**Tab.12**), stellten sich die Gruppen bezüglich der meisten Charakteristika als homogen dar. Aufgrund dieser Annahme wurden im Folgenden die unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen von Kaffee und Koffein auf den Alltag beleuchtet. Vergleicht man die zutreffenden Angaben zu wahrgenommenen Wirkungen und Nebenwirkungen nach beiden Gruppen, ließen sich kaum Unterschiede darstellen (**Tab.13**).

Ergebnisse

Tabelle 13: Auflistung der wahrgenommenen Wirkungen des Kaffeekonsums in Anzahl und (%) der Zustimmung, aufgeteilt nach den beiden Gruppen

	keine Fatigue (n=78)	Fatigue (n=46)
<i>„Ich brauche den Kaffee morgens, damit ich fitter in den Tag starten kann“</i>		
Ja	36 (46,2%)	22 (47,8%)
Nein	42 (53,8%)	24 (52,2%)
<i>„Ich nehme mir dadurch bewusst Pausen“</i>		
Ja	37 (47,4%)	19 (41,3%)
Nein	41 (52,6%)	27 (58,7%)
<i>„Ich fühle mich aktiver und schaffe dadurch etwas mehr Bewegung in meinen Tag“</i>		
Ja	22 (28,2%)	9 (19,6%)
Nein	56 (71,8%)	37 (80,4%)
<i>„Ich habe in schwierigen Situationen mehr Kraft mich durchzusetzen und fühle mich auch im Alltag kompetenter“</i>		
Ja	4 (5,1%)	4 (8,7%)
Nein	74 (94,9%)	42 (91,3%)
<i>„Ich kann mich besser konzentrieren und somit meine Aufgaben erfüllen“</i>		
Ja	13 (16,7%)	11 (23,9%)
Nein	65 (83,3%)	35 (76,1%)
<i>„Ich kann meine Aufmerksamkeitsspanne verlängern und z.B. in Gesprächen besser zuhören“</i>		
Ja	10 (12,8%)	7 (15,2%)
Nein	68 (87,2%)	39 (84,8%)
<i>„Ich trinke Kaffee aus dem „Brauch“ mit jemand Kaffee trinken zu gehen, um z.B. Jemanden kennenzulernen oder einen Bekannten wiederzutreffen“</i>		
Ja	29 (37,2%)	13 (28,3%)
Nein	49 (62,8%)	33 (71,7%)
<i>„Es regt meine Verdauung an und ich merke, dass ich öfter und regelmäßiger auf die Toilette gehen muss“</i>		
Ja	22 (28,2%)	11 (23,9%)
Nein	56 (71,8%)	35 (76,1%)
<i>„Ich merke, dass mein Herz schneller schlägt oder ich danach zittere/ schwitze“</i>		
Ja	3 (3,8%)	4 (8,7%)
Nein	75 (96,2%)	42 (91,3%)
<i>„Ich bekomme Sodbrennen oder Magenschmerzen“</i>		
Ja	3 (3,8%)	1 (2,2%)
Nein	75 (96,2%)	45 (97,8%)
<i>„Ich spüre keine Wirkung“</i>		
Ja	21 (26,9%)	11 (23,9%)
Nein	57 (73,1%)	35 (76,1%)

Ergebnisse

4.1.6 Schlafcharakteristika

4.1.6.1 Einschlafen

34 von 124 Teilnehmern (27,4 %) gaben an, unter Einschlafproblemen zu leiden. Dabei lagen sie zwischen 0,5 und fünf Stunden ($M = 1,86 \pm 0,93$) wach im Bett.

Tabelle 14: Anzahl und Prozentwerte der Patienten mit und ohne Einschlafprobleme

		Häufigkeit	Prozent
Einschlafproblematik	Ja	34	27,4
	Nein	90	72,6
	Gesamt	124	100,0

Vergleicht man den Kaffeekonsum dieser beiden Gruppen, konnte sich eine sehr ähnliche Verteilung darstellen (**Tab. 15**). Ebenso zeigte sich im Vergleich der Mengen an getrunkenem Kaffee beider Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die Patienten mit Einschlafproblematik gaben im Mittel einen Konsum von $2,98 \pm 2,13$ Tassen an, die Patienten ohne Probleme beim Einschlafen dagegen $2,55 \pm 2,06$ Tassen ($p = 0,316$).

Tabelle 15: Zusammenhang Kaffee und Einschlafprobleme

		Kaffee		Gesamt	
		Ja	Nein		
Einschlafprobleme	Ja	Anzahl	29	5	34
		%	85,3%	14,7%	100,0%
	Nein	Anzahl	75	15	90
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	104	20	124	
	%	83,9%	16,1%	100,0%	

4.1.6.2 Durchschlafen

Des Weiteren gaben 66 der 124 befragten Patienten (53,2 %) an, regelmäßig nachts mehr als einmal aufzuwachen. Hier wurden Werte zwischen einmal pro Nacht und viermal pro Nacht angegeben. Im Mittel wachten die betroffenen Patienten $2,05 \pm 1,03$ -mal in der Nacht auf. Der Median beträgt zwei.

Ergebnisse

Auch hier zeigte sich keine signifikante Korrelation zum regelmäßigen Kaffeekonsum ($p = 0,249$). 87,9 % der Patienten ohne Durchschlafprobleme tranken regelmäßig Kaffee, sowie 80,3% der betroffenen Patienten (**Tab. 16**).

Tabelle 16: Zusammenhang Kaffeekonsum und Durchschlafprobleme

		Kaffee		Gesamt	
		Ja	Nein		
Durchschlafen?	Ja	Anzahl	51	7	58
		%	87,9%	12,1%	100,0%
	Nein	Anzahl	53	13	66
		%	80,3%	19,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	104	20	124
		%	83,9%	16,1%	100,0%

In den getrunkenen Mengen zeigten sich hier insgesamt ähnliche Mittelwerte wie in dem Vergleich nach Einschlafproblematik. Patienten, die gut durchschlafen können ($n = 58$), tranken im Mittel $2,28 \pm 1,69$ Tassen, Patienten mit Schwierigkeiten dabei ($n = 66$) zeigten einen Mittelwert von $3,02 \pm 2,33$ Tassen ($p = 0,051$).

4.1.6.3 ESS-Wert

In der Erhebung des ESS im Fragebogen zeigte sich ein Median von 7 (Min. = 0, Max. = 18). Vergleicht man die Gruppen, zeigte sich in der von Fatigue betroffenen Gruppe ein signifikant höherer Median von 10. In der nicht betroffenen Gruppe betrug der Median 5,5 ($p < 0,001$).

Ergebnisse

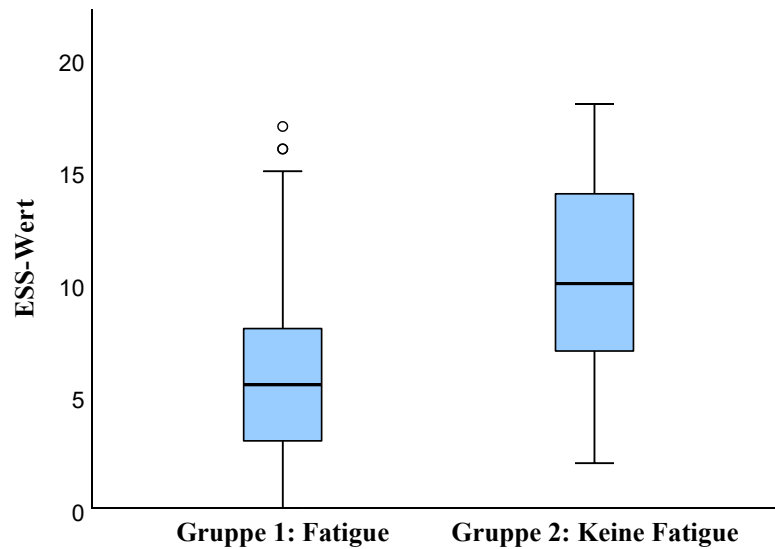


Abbildung 12: Vergleich der Verteilung und Streuung der ESS-Werte, aufgeteilt nach den beiden Gruppen „Fatigue“ (n = 46) und „keine Fatigue“ (n = 78)

4.1.6.4 Schlafqualität

Die Frage, ob Sie sich morgens fit und ausgeschlafen fühlen, verneinten lediglich 10,5 % der Patienten.

Tabelle 17: Anzahl und Prozent der ausgewählten Antwortmöglichkeiten im gesamten Patientenkollektiv (n= 124)

Fühlen Sie sich morgens fit und ausgeschlafen?	Häufigkeit	Prozent
Ja	54	43,5
Nur manchmal	56	45,2
Nein	13	10,5
Fehlende Antwort	1	0,8
Gesamt	124	100,0

Vergleicht man die beiden Gruppen der Fatiguesymptomatik bezüglich Ihrer Antworten, zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Verteilung (**Abb. 13**). Im Vergleich der jeweiligen Prozentwerte der Antworten nach den Gruppen „Kaffee“ und „kein Kaffee“ fanden sich hingegen kaum Unterschiede (**Abb. 14**).

Ergebnisse

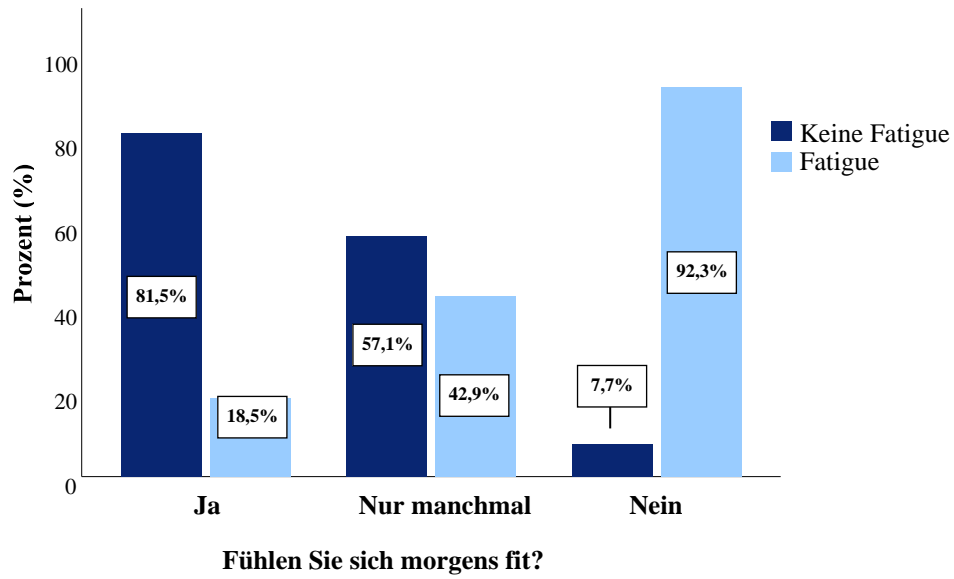


Abbildung 13: Unterschiedliche Verteilung der Angaben bezüglich der Schlafqualität in den beiden Gruppen „Fatigue“ und „keine Fatigue“.

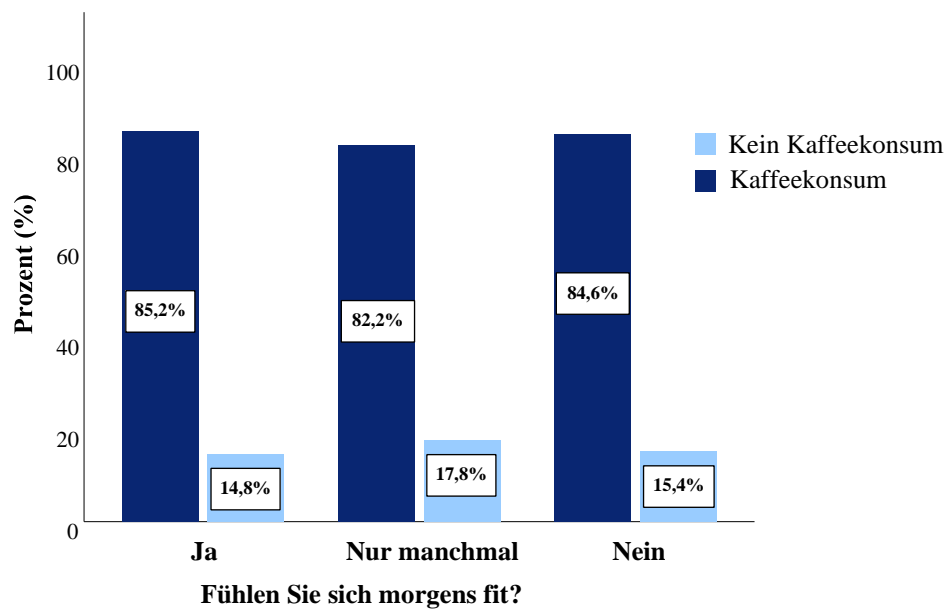


Abbildung 14: Unterschiedliche Verteilung der Angaben bezüglich der Schlafqualität in den beiden Gruppen „Kaffee“ und „kein Kaffee“.

Ergebnisse

4.1.7 Kaffeeverhalten

104 der 124 Teilnehmer (83,9 %) gaben einen regelmäßigen Kaffeekonsum an. 20 der Teilnehmer (16,1 %) gaben an, nicht regelmäßig Kaffee zu trinken. Im Folgenden werden die regelmäßig Kaffee trinkenden Patienten unter Gruppe 1 zusammengefasst. Gruppe 2 beinhaltet alle Patienten, die keinen Kaffeekonsum angaben.

Tabelle 18: Gruppenverteilung in Prozent und Anzahl der Patienten

Trinken Sie regelmäßig Kaffee?		Anzahl	Prozent
Gruppe 1	Ja	104	83,9
Gruppe 2	Nein	20	16,1
Gesamt		124	100,0

Patienten in Gruppe 2 gaben unterschiedliche Gründe an, warum Sie keinen Kaffee konsumieren. Im Vordergrund standen hier vor allem der Geschmack. Mit 55 % (n = 11) der Antworten stand dies vor verspürten unerwünschten Wirkungen von Kaffee.

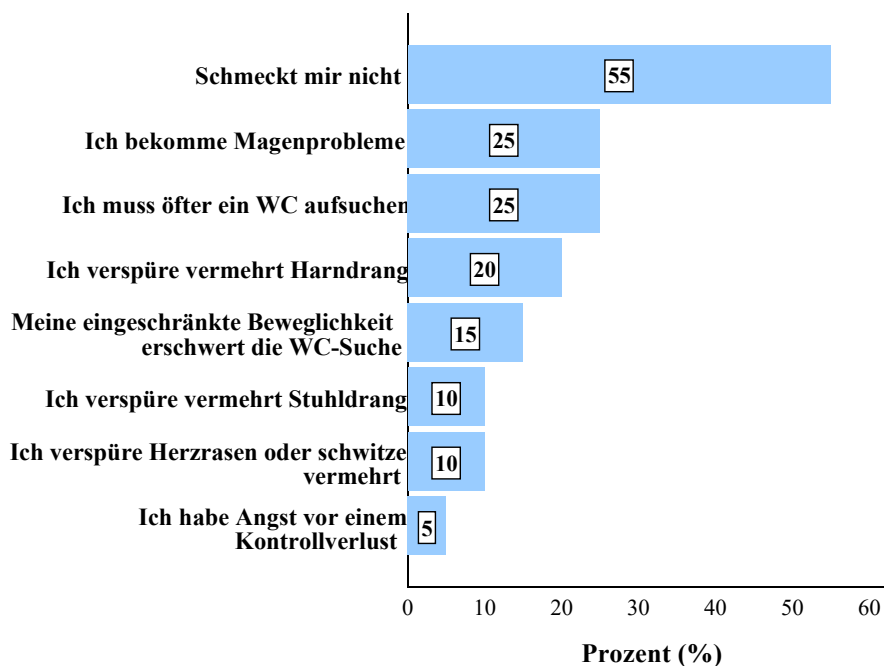


Abbildung 15 : Gründe der Patienten, die keinen Kaffee trinken mit Prozentverteilung der Antwortmöglichkeiten

Ergebnisse

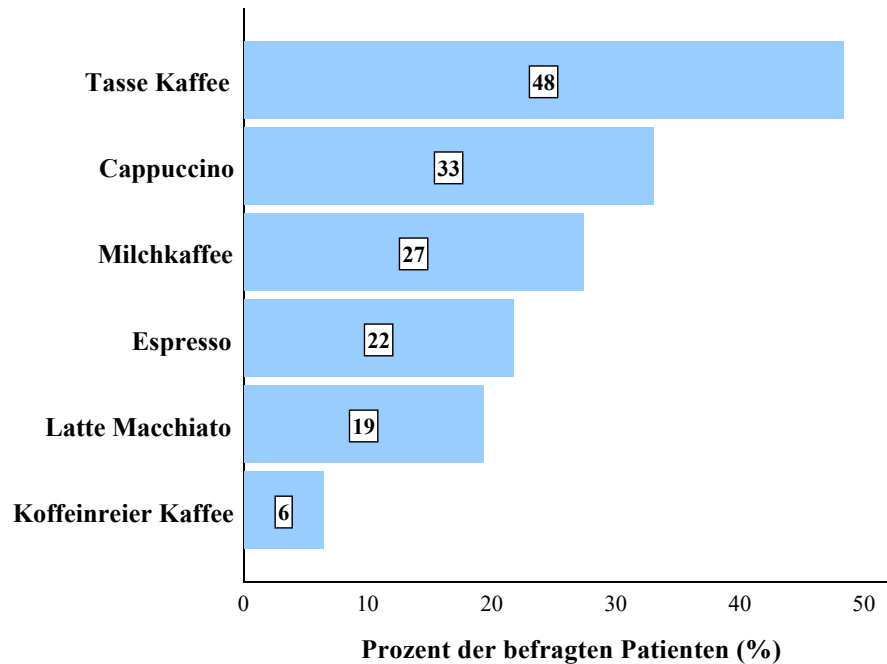


Abbildung 16: Vorlieben der Kaffeezubereitung der Teilnehmer mit regelmäßigem Kaffeekonsum (n=104)

In der im Fragebogen aufgeführten Auswahl der bevorzugten Zubereitungsweise des Kaffees, gaben 48,4 % die klassische Tasse Kaffee als Präferenz an.

4.1.7.1 Mengen

Die Anzahl der pro Tag getrunkenen Tassen variierte von einem Minimum von einer Tasse bis zu einem Maximum von zwölf Tassen. Der Mittelwert beträgt $2,67 \pm 2,08$ Tassen.

4.1.7.2 Zeiten

Anhand von Zeitleisten wurde im Fragebogen erhoben, zu welchen Zeiten die Teilnehmer Kaffee zu sich nehmen. Das Ergebnis, zusammengefasst in die Kategorien Morgens, Mittags und Abends zeigt Tabelle 20. Insgesamt gaben 79,9 % aller Teilnehmer an, nur vor 18 Uhr Kaffee zu konsumieren.

In weiteren Tests konnte ein höherer durchschnittlicher Kaffeekonsum von $6,6 \pm 2,9$ Tassen pro Tag bei den Patienten festgestellt werden, die auch nach 18 Uhr noch Kaffee tranken, verglichen mit $2,3 \pm 1,6$ Tassen pro Tag durchschnittlich bei den Teilnehmern ohne abendlichen Kaffeekonsum ($p = 0,001$).

Ergebnisse

Tabelle 19: Die durchschnittlichen Zeiten des Kaffeekonsums aller Patienten

Zeiten des Kaffeekonsums	n	%
Morgens (bis 12 Uhr)	24	19.4
Mittags (12 – 18 Uhr)	5	4
Abends (nach 18 Uhr)	0	0
Morgens und Mittags (bis 18 Uhr)	70	56.5
Morgens und abends (bis 12 Uhr und nach 18 Uhr)	1	0.8
Den ganzen Tag	9	7.3
Nie	15	12.0
Insgesamt	124	100

In der Betrachtung einer möglichen Korrelation zwischen späterem Kaffee- bzw. Koffeinkonsums und dem Auftreten von Schlafproblemen, zeigten sich keine Unterschiede in dieser Teilnehmergruppe ($p = 0,849$).

4.1.7.3 Wirkungen

Im letzten Teil des Fragebogens wurden die Patienten gebeten anzugeben, aus welchen Gründen Sie Kaffee trinken und welche Wirkungen sie dadurch wahrnehmen.

Die am häufigsten ausgewählte Antwort war mit 47,2 % ($n = 58$) „Ich brauche den Kaffee morgens, damit ich fitter in den Tag starten kann“. Ein Viertel der Patienten, 26 % ($n = 32$) gab an, keine Wirkung durch Kaffeekonsum zu verspüren. Am seltensten wurde angegeben, durch den Kaffee Magenbeschwerden wie z.B. Sodbrennen zu bekommen. Diese Aussage wählten nur 3,3 % ($n = 4$) der Teilnehmer (**Abb. 17**).

Ergebnisse

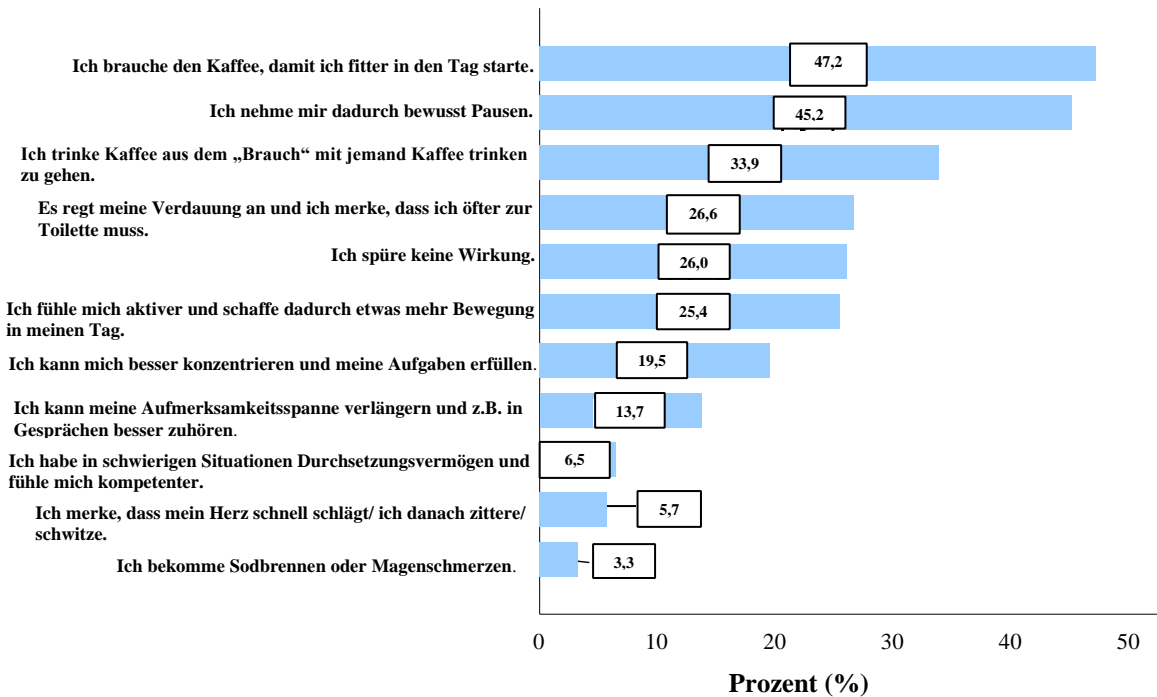


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Angaben aller Patienten (n = 124)

4.1.7.4 Unterschiede nach Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer wurde, wie in der Methodik bereits dargestellt, in drei Gruppen aufgeteilt (Tab. 20). Untersucht man die wahrgenommenen Wirkungen in Hinsicht auf die Erkrankungsdauer der Patienten, zeigte sich hier in keiner der Aussagen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 20: Gruppenverteilung der Erkrankungsdauer (Gruppe 1 $\hat{=}$ <5Jahren, Gruppe 2 $\hat{=}$ 5-20 Jahre, Gruppe 3 $\hat{=}$ > 20 Jahren)

Gruppen		Kaffee		Gesamt
		Ja	Nein	
Gruppe 1	Anzahl	37	10	47
	%	78,7%	21,3%	100,0%
Gruppe 2	Anzahl	44	6	50
	%	88,0%	12,0%	100,0%
Gruppe 3	Anzahl	18	3	21
	%	85,7%	14,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	99	19	118
	%	83,9%	16,1%	100,0%

Ergebnisse

Betrachtet man die wahrgenommenen Wirkungen anhand der EDSS-Scores, zeigte sich bei manchen Aussagen eine signifikant unterschiedliche Verteilung. Dabei zeigte sich, dass im Vergleich vor allem die Patienten der 2. Gruppe, mit einem EDSS-Score zwischen null und vier, hinsichtlich Konzentration und Aufmerksamkeitsspanne positive Wirkungen bemerken.

Tabelle 21: Auflistung der unterschiedlich wahrgenommenen Wirkungen des Kaffeekonsums in Anzahl und (%) der Zustimmung, aufgeteilt nach den Gruppen

	EDSS = 0 (n=37)	EDSS < 4 (n=54)	EDSS ≥ 4 (n=33)	p-Wert
<i>„Ich brauche den Kaffee morgens, damit ich fitter in den Tag starten kann“</i>				
Ja	12 (33,3%)	31 (57,4%)	15 (45,5%)	0,079
Nein	24 (66,7%)	23 (42,6%)	18 (54,5%)	
<i>„Ich nehme mir dadurch bewusst Pausen“</i>				
Ja	18 (48,6%)	29 (53,7%)	9 (27,3%)	0,049
Nein	19 (51,4%)	25 (46,3%)	24 (72,7%)	
<i>„Ich fühle mich aktiver und schaffe dadurch etwas mehr Bewegung in meinen Tag“</i>				
Ja	6 (16,26%)	13 (24,5%)	12 (36,4%)	0,151
Nein	31 (83,8%)	40 (75,5%)	21 (63,6%)	
<i>„Ich habe in schwierigen Situationen mehr Kraft mich durchzusetzen und fühle mich auch im Alltag kompetenter“</i>				
Ja	2 (5,4%)	3 (5,6%)	3 (9,1%)	0,771
Nein	35 (94,6%)	51 (94,4%)	30 (90,0%)	
<i>„Ich kann mich besser konzentrieren und somit meine Aufgaben erfüllen“</i>				
Ja	2 (5,4%)	18 (34,0%)	4 (12,1%)	0,002
Nein	35 (94,6%)	35 (66,0%)	29 (87,9%)	
<i>„Ich kann meine Aufmerksamkeitsspanne verlängern und z.B. in Gesprächen besser zuhören“</i>				
Ja	3 (8,1%)	13 (24,1%)	1 (3,0%)	0,011
Nein	34 (91,9%)	41 (75,9%)	32 (97,0%)	
<i>„Ich trinke Kaffee aus dem „Brauch“ mit jemand Kaffee trinken zu gehen, um z.B. Jemanden kennenzulernen oder einen Bekannten wiederzutreffen“</i>				
Ja	12 (32,4%)	18 (33,3%)	12 (36,4%)	0,936
Nein	25 (67,6%)	36 (66,7%)	21 (63,6%)	
<i>„Es regt meine Verdauung an und ich merke, dass ich öfter und regelmäßiger auf die Toilette gehen muss“</i>				
Ja	7 (18,9%)	19 (35,2%)	7 (21,2%)	0,162
Nein	30 (81,1%)	35 (64,8%)	26 (78,8%)	
<i>„Ich merke, dass mein Herz schneller schlägt oder ich danach zittere/ schwitze“</i>				
Ja	3 (8,1%)	3 (5,6%)	1 (3,1%)	0,671
Nein	34 (91,9%)	51 (94,4%)	31 (96,9%)	
<i>„Ich bekomme Sodbrennen oder Magenschmerzen“</i>				
Ja	3 (8,1%)	0(0,0%)	1 (3,1%)	0,101
Nein	34 (91,9%)	54 (100,0%)	31 (96,9%)	
<i>„Ich spüre keine Wirkung“</i>				
Ja	8 (21,6%)	14 (25,9%)	10 (31,3%)	0,661
Nein	29 (78,4%)	40 (74,1%)	22 (68,8%)	

Ergebnisse

4.1.7.5 Unterschiede der Gruppen

Bezüglich der exakten Diagnosenverteilung nach ICD-10, zeigte sich eine sehr ähnliche Verteilung. Auffällig zeigte sich hier lediglich die Verteilung der primär chronischen progredienten Patienten, bei denen 100 % der zwölf Patienten angeben Kaffee zu trinken.

Tabelle 22: Verteilung der Diagnosen nach ICD-10 je nach Gruppen

Diagnose		Kaffee		Gesamt
		ja	Nein	
Vorherrschend schubförmiger Verlauf	Anzahl	67	14	81
	%	66,3%	73,7%	67,5%
Erstmanifestation	Anzahl	6	1	7
	%	5,9%	5,3%	5,8%
Primär chronisch progredient	Anzahl	12	0	12
	%	11,9%	0,0%	10,0%
Sekundär chronisch progredient	Anzahl	12	2	14
	%	11,9%	10,5%	11,7%
MS nicht näher bezeichnet	Anzahl	4	2	6
	%	4,0%	10,5%	5,0%
Gesamt	Anzahl	101	19	120
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Vergleicht man die im Fragebogen und anhand der Patientenakten erhobenen Scores, zeigten sich weder bei den EDSS-Werten, noch bei den ESS- und FSS-Werten signifikante Unterschiede. Es zeigte sich generell ein sehr ähnliches Verteilungsmuster.

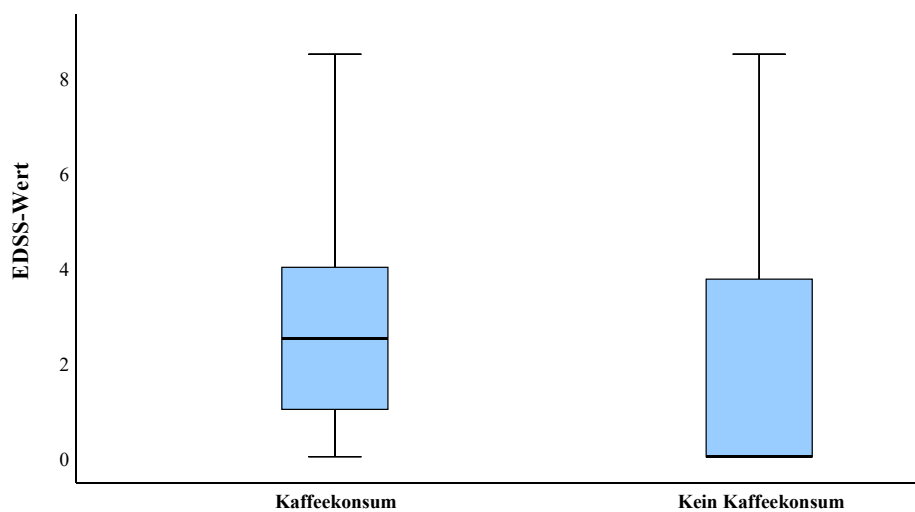


Abbildung 18: Verteilung der EDSS-Werte mit jeweiligem Median, dargestellt nach Gruppen des Kaffeekonsums

Ergebnisse

Zehn Patienten der Gruppe 2 (n = 19) wiesen zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen EDSS-Wert von null auf, weshalb der Median dieser Gruppe bei null lag. Der Unterschied wurde getestet nach Mann-Whitney-U: $U = 787000$, $p = 0,209$, $r = 0114$.

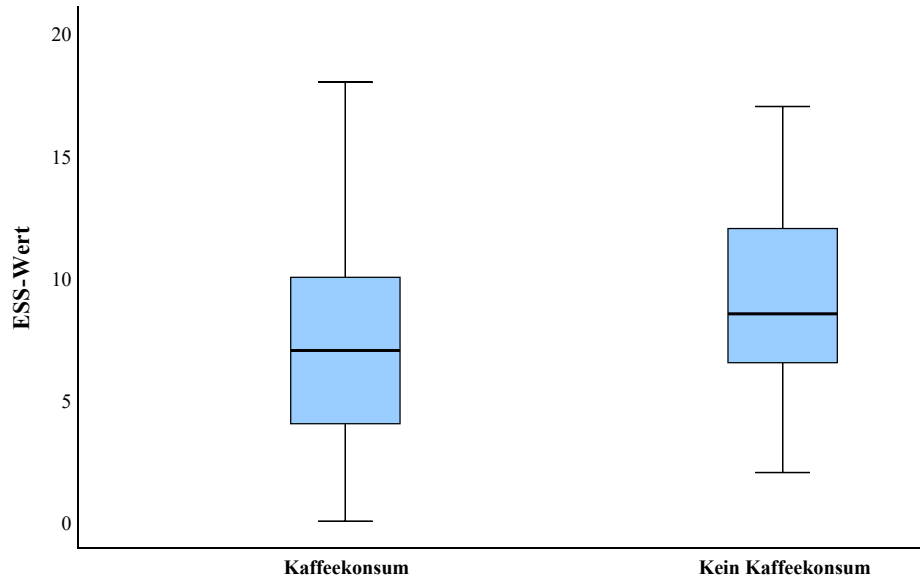


Abbildung 19: Verteilung der ESS-Werte mit jeweiligem Median, dargestellt nach Gruppen des Kaffeekonsums

Der Median der ersten Gruppe lag bei 7, der Median der zweiten Gruppe bei 8,5. Nach Mann-Whitney-U: $U = 822500$, $p = 0,139$, $r = 0,132$.

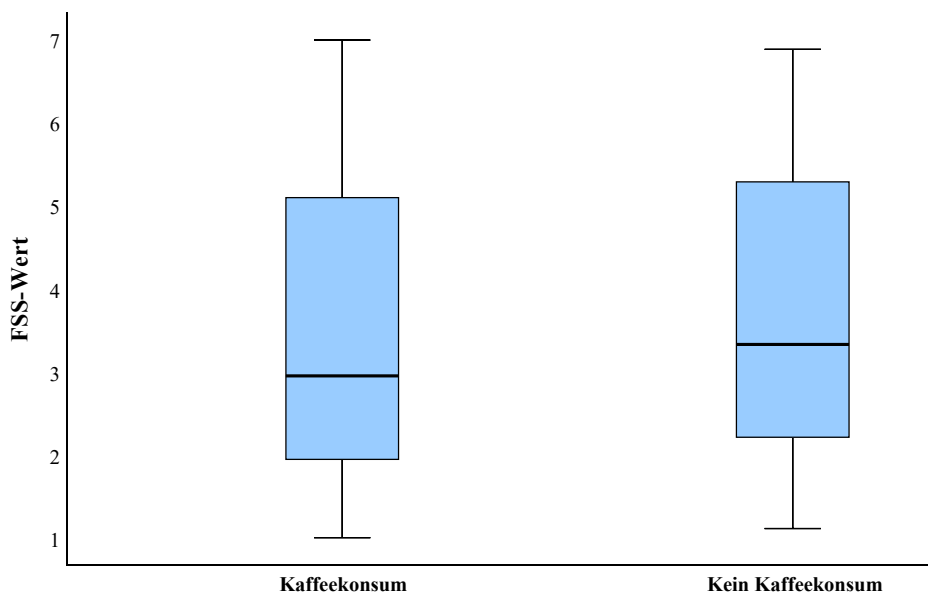


Abbildung 20: Verteilung der FSS-Werte mit jeweiligem Median, dargestellt nach Gruppen des Kaffeekonsums

Ergebnisse

Der Median der Kaffee-trinkenden Gruppe 1 lag bei 2,95, der Median der zweiten Gruppe bei 3,35 (Mann-Whitney-U-Test, $U = 959000$, $p = 0,582$, $r = 0,114$).

In weiteren Vergleichen beider Gruppen konnten keine signifikanten Zusammenhänge zum Alter oder Geschlecht der Patienten gefunden werden. Auch zum Vorliegen einer Blasenentleerungsstörung bestand keine Korrelation. Die Angaben zur aktuellen Berufstätigkeit glichen in beiden Gruppen in etwa der Verteilung des gesamten Patientenkollektivs. Des Weiteren ließen sich auch im Vergleich mit etwaigen Einschlaf- oder Durchschlafproblemen keine Unterschiede darstellen.

4.1.7.6 Alternativen zu Kaffee

Insgesamt 40 Patienten gaben im Fragebogen an, auch andere Getränke gegen ihre Müdigkeit zu konsumieren.

Tabelle 23: Angaben der Teilnehmer zu konsumierten Kaffeealternativen

Getränk	Anzahl (n)	Prozent (%)	
Cola	22	55,0	
Schwarzer Tee	10	25,0	
Energy Drinks	10	25,0	
Sonstiges	Wasser	4	10,0
	Spezi	1	2,5
	Grüner Tee	2	5,0

4.1.7.7 Unerwünschte Wirkungen

Im Folgenden wurden nur diejenigen Patienten betrachtet, die angegeben haben, vegetative Symptome wie Herzrasen, vermehrtes Schwitzen oder Zittern bei Kaffeekonsum wahrzunehmen. Insgesamt belief sich die Anzahl auf $n = 7$.

Generell war diese Gruppe sehr inhomogen in ihren Eigenschaften. Vier der sieben Patienten gaben an, ebenfalls eine Wirkung auf ihre Verdauung zu bemerken.

Die Anzahl an getrunken Tassen variierte zwischen 0,5 und fünf Tassen pro Tag und auch in der Vorliebe der Zubereitung ließ sich kein eindeutiger Zusammenhang erkennen. Die Tasse Kaffee, so wie der Cappuccino standen hier mit jeweils vier Stimmen an erster Stelle.

Ergebnisse

Insgesamt vier Teilnehmer gaben an, durch das Trinken von Kaffee unter Magenbeschwerden wie Sodbrennen zu leiden. Drei dieser Vier trinken laut ihren Angaben auch nicht regelmäßig Kaffee. Ein Patient beschrieb einen durchschnittlichen Konsum von etwa einer halben Tasse pro Tag. Auch in dieser Gruppe ließen sich keine Gemeinsamkeiten in Alter, Geschlecht oder exakter Diagnose finden. Die Verteilung der EDSS-, ESS- und FSS-Werte variierte sehr stark. In der Vorliebe der Zubereitung ließ sich feststellen, dass alle vier Patienten, wenn sie Kaffee trinken, einen Kaffee mit Milchzusatz bevorzugen. Hier wurde nur Milchkaffee, Latte Macchiato und koffeinfreier Kaffee mit Milch ausgewählt.

4.2 Auswertung der prospektiven Studie

Da sich die geplante Durchführung der klinischen Studie nach kurzer Zeit aufgrund einer Umstrukturierung der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum der Universität Regensburg nicht weiterführen ließ, wurde die bis zu diesem Zeitpunkt laufende Studie als Pilotprojekt angesehen. Das entworfenen Studiendesign wurde hierdurch getestet und auch Stärken und Schwächen evaluiert.

Da eine statistische Auswertung aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht möglich war, wurden die jeweiligen Erfahrungen und wahrgenommenen Wirkungen der Patienten im Folgenden dargestellt.

Tabelle 24: Patientencharakteristika der prospektiven Pilotstudie

		Insgesamt n=6	Kaffeegruppe n=4	Kontrollgruppe n=2
Alter	Median (Spannweite)	45,5 (24-56)	49 (43-56)	31 (24-38)
Geschlecht	Weiblich	5	3	2
	Männlich	1	1	0
Diagnose	PPMS	1	1	0
	PSMS	4	2	2
	Erstmanifestation	1	1	0
Erkrankungsdauer	Mittelwert ± SD (Jahre)	4,55 ± 3,80	6,42 ± 2,46	1,75 ± 0,75
EDSS	Median (Spannweite)	2 (0-3,5)	1 (0-2)	3,25 (3,0-3,5)
FSS	Median (Spannweite)	4,16 (2,4-6,7)	4,15 (2,4-6,7)	4,7 (2,9-6,5)
Berufsstatus	Arbeitend	4	3	1
	Nicht arbeitend	2	1	1

Ergebnisse

4.2.1 Patientenkollektiv

Bis zu diesem Zeitpunkt hatten bereits sechs Teilnehmer die Studie komplett abgeschlossen. Da eine Randomisierung der Gruppenzuteilung erfolgte, befanden sich vier Patienten in der Kaffeegruppe und zwei Patienten in der Kontrollgruppe. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten stellen sich in ihren erhobenen Charakteristika, wie in Tabelle 24 dargestellt, verhältnismäßig inhomogen dar. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich in der Interventionsgruppe ein höheres Durchschnittsalter der Patienten sowie eine im Mittel längere Erkrankungsdauer. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl wurde im Weiteren eine zufällige Verteilung angenommen. Für unsere Studie und die hiermit verbundene Untersuchung der Fatiguesymptomatik ist interessant, dass alle eingeschlossenen Patienten einen ähnlichen FSS-Wert zu Beginn der Studie aufweisen.

4.2.2 Studienverlauf Kaffeegruppe

Tabelle 25: Studienverlauf der Interventionsgruppe im Vergleich der einzelnen Teilnehmer (n=4)

Patient	ED SS	Fatigue- symptome	Wirkung	Neben- wirkung	FSS Sta	FSS Ende	Fazit
43-jährige Pat., weibl., RRMS seit 7 Jahren, aktuell kein Schub, leichte Blasenfunktions- störung	2,0	Täglich, immer gleich	Keine Änderung der Fatigue, im Vergleich weniger Schuldgefühle bzgl. ihrer Leistungsfähig- keit	Vermehrt Harndrang in der 2. Woche	5,3	7,0	Gut, werde weiterhin Kaffeepausen in den Alltag integrieren
50-jähriger Pat., männl., PPMS seit 10 Jahren, Einschlaf- probleme	2,0	Situativ, ausgelöst durch Sport oder Belastung	Keine Änderung der Fatigue, weniger Schuldgefühle bzgl. seiner Leistungsfähig- keit	Keine	4,7	2,8	Vorgaben leicht einzuhalten, werde weiterhin Kaffeepausen in den Alltag integrieren
56-jährige Pat. weibl., Erstmanifestation, Durchschlaf- probleme	0	Täglich, immer gleich, Sie fühle sich nie fit	Fitter und aktiver in der 3. Woche, bessere Konzentration	Leicht vermehrter Harndrang	2,9	3,2	Vorgaben leicht einzuhalten, werde weiterhin Kaffeepausen in den Alltag integrieren
48-jährige Pat., weibl., RRMS seit 2 Jahren, aktuell kein Schub	0	Plötzlich auftretend, ohne Auslöser	Keine Veränderung der Fatigue	Keine	2,3	2,8	Die Vorgaben waren zeitlich nicht immer leicht einzuhalten

Ergebnisse

Die Durchführung der prospektiven Studie in der Interventionsgruppe verlief problemlos. In den regelmäßigen Telefonanrufen wurde bei Keinem der Teilnehmenden von Schwierigkeiten oder starken Nebenwirkungen berichtet.

Betrachtet man die Entwicklung der Fatiguesymptomatik aller Patienten der Interventionsgruppe, so zeigte sich nur bei einer Patientin eine subjektive Verbesserung. Diese bezog sich, wie auch in den Resultaten der retrospektiven Studie, auf die kognitiven Fähigkeiten, wie die Konzentration- und Aufmerksamkeitsspanne. Trotz keiner wahrgenommenen Wirkung des Kaffees, gaben auch die anderen drei Patienten an, die durch den strukturierten Kaffeekonsum entstandenen Pausen in ihrem Alltag als positiv empfunden zu haben. Drei der vier Patienten werden auch in Zukunft versuchen, feste Pausen in ihren Tagesablauf zu integrieren.

Mit Blick auf den FSS-Wert lässt sich keine klare Tendenz erkennen. Bei zwei der vier Patienten hielt sich der Wert im Verlauf der Studie stabil, mit Unterschieden unter 0,5 Punkten. Bei den anderen beiden, lag der FSS-Wert zu Ende der Studie deutlich niedriger bzw. höher als zuvor.

Bei der wahrgenommenen Wirkung ließ sich weiterhin kein Zusammenhang zur Verlaufsform der MS oder zur individuellen Fatigueausprägung erkennen. Als einzige Nebenwirkung wurde von zwei der viel Teilnehmenden ein vermehrter Harndrang genannt. Bei einer der beiden Patientinnen lag bereits eine bekannte Blasenfunktionsstörung vor.

4.2.3 Studienverlauf Kontrollgruppe

Tabelle 26: Studienverlauf der Kontrollgruppe im Vergleich der einzelnen Teilnehmer (n=4)

Patient	EDSS	Fatigue-symptome	Wirkung von Kaffee	Kontroll-zeitraum	FSS Start	FSS Ende
24-jährige Pat., weibl., RRMS seit einem Jahr, aktuell im Schub, v.a. Gehprobleme und Blasenfunktionsstörung	3,5	Täglich, schwer ausgeprägt, sie fühle sich nie fit	Keine spürbare Wirkung oder Nebenwirkung	Fatigue blieb gleich, zwei Tassen Kaffee pro Tag	6,6	6,6
38-jährige Pat., weibl., RRMS seit 3 Jahren, Blasenfunktionsstörung	3,0	Täglich, v.a. bei Autofahrten	Subjektiv bessere Konzentration, verdauungs-anregend	Fatigue blieb gleich, bei einer Tasse Kaffee pro Tag	5,1	5,3

Ergebnisse

In der Kontrollgruppe traten ebenfalls keinerlei Probleme bei der Durchführung der Studie auf. Keiner der beiden Teilnehmer gab in den durchgeführten Telefonanrufen Probleme bei der Dokumentation oder dem Ablauf der Studie an. Beide Patientinnen der Kontrollgruppe haben einen vorwiegend schubförmigen Verlauf der MS (RRMS) und leiden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch unter den Auswirkungen des letzten Schubes, weshalb der EDSS-Wert bei beiden Patientinnen höher liegt als der Durchschnitt der Interventionsgruppe.

Beide Patientinnen gaben an, im Durchschnitt ein bis zwei Tassen Kaffee pro Tag zu trinken, wobei auch hier nur eine der Beiden angab, eine subjektive Wirkung durch Kaffeekonsum zu bemerken.

Bezüglich ihrer Fatiguesymptomatik bemerkte keine der Beiden einen Unterschied. Der FSS-Wert blieb bei Beiden mit einer maximalen Änderung um 0,2 Punkte im Verlauf der Studie stabil.

4.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zu den wichtigsten Erkenntnissen dieser Pilotstudie gehört vor allem die Erprobung des Studiendesigns sowie die Durchführbarkeit des erstellten Studienablaufes. Hier konnten wir erfreulicherweise keine Schwierigkeiten finden.

Obwohl die Mehrheit der teilnehmenden Patienten keine Wirkung des strukturierten Kaffeekonsums bemerkt hat, gaben dennoch fünf der sechs Patienten an, Kaffee auch in Zukunft nutzen zu wollen, um feste Pausen in ihren Tagesablauf einzubauen.

Ebenfalls positiv zu werten sind die nur in zwei Fällen aufgetretenen subjektiv wahrgenommenen Nebenwirkungen des leicht erhöhten Harndranges.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Fatigue und die damit verbundenen Auswirkungen auf das Leben der Patienten gehört zu den häufigsten Symptomen der MS. Da die Wirkung von verschiedenen untersuchten medikamentösen Therapien für viele Patienten bisher nicht zufriedenstellend ist, beschäftigt sich diese Arbeit mit der Wirkung von Kaffee und Koffein als einfacher Therapieversuch auf die Fatiguesymptomatik bei Patienten mit MS. Insbesondere stellte sich die Frage, ob und wenn ja, welchen Patienten ein regelmäßiger Kaffeekonsum empfohlen werden könnte.

Durch die Auswertung der retrospektiven Fragebögen, so wie der Analyse weiterer klinischer Daten der Patienten, kamen wir zu den im Folgenden beschriebenen Hauptergebnissen.

In unserem Patientenkollektiv liegt die Prävalenz von stark ausgeprägten Fatiguesymptomen bei 37,1%. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit einer mäßig ausgeprägten Erkrankungsschwere (entsprechend einem EDSS-Wert zwischen null und vier) am häufigsten von den positiv wahrgenommenen Wirkungen des Kaffeekonsums profitieren. Zu den am meisten beschriebenen Wirkungen zählt eine verbesserte Konzentrationsfähigkeit sowie das Gefühl von mehr Struktur im Alltag.

Betrachtet man die Ergebnisse der Schlafqualität, so zeigte sich, dass Kaffeekonsum, unabhängig von dessen Ausmaß, keinen Einfluss auf Einschlaf- oder Durchschlafstörungen der Patienten hat.

Es zeigte sich insgesamt eine sehr niedrige Prävalenz von als unerwünscht wahrgenommenen Wirkungen. Der Großteil der Patienten, die nicht regelmäßig Kaffee zu sich nehmen, gab an, dieses hauptsächlich aufgrund des Geschmacks zu tun, nicht aufgrund der Verträglichkeit.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Patientenkollektiv

Die Teilnahme an unserem Fragebogen wurde allen Patienten, welche sich in einem Zeitrahmen von acht Monaten in der regelmäßig stattfindenden Sprechstunde für Multiple Sklerose vorstellten, angeboten und erklärt. An dieser Stelle muss eine mögliche Selektionsbias hinterfragt werden, da Patienten, die sich zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen vorstellen, meist eine generell höherer Compliance zeigen und eher bereit sind, an Studien teilzunehmen. Da es außer der nötigen Volljährigkeit sowie der Diagnose einer MS, keine relevanten Ausschlusskriterien gab, kann davon ausgegangen werden, dass die Teilnehmer in ihren demographischen Daten einer zu erwarteten Verteilung entsprechen. Die demographischen Daten unserer Patientenkollektives zeigen sich bezüglich Alter, Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer und spezieller Verlaufsform der Erkrankung (**Tab. 12**) durchgehend im Konsens mit den in der Literatur beschriebenen epidemiologischen Daten (WHO 2008).

5.2.2 Retrospektive Datenerhebung

Das vergleichsweise einfache Studiendesign des Fragebogens soll eine hohe Teilnehmerzahl ermöglichen, indem es jedem Patienten möglich ist, diesen in wenigen Minuten und noch vor Ort auszufüllen.

Dadurch kann fehlerhaftes oder unvollständiges Ausfüllen der Bögen vermieden, und gleichzeitig die Quote an zurückgegebenen Bögen maximiert werden. In der hier vorliegenden Studie betrug die Response-Rate 83,1 %.

Die Verwendung von standardisierten und häufig angewandten Testverfahren im Fragebogen (FSS und ESS) ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Besonders zur Einteilung der Fatiguesymptomatik eignet sich der FSS zur Selbsteinschätzung der Patienten aufgrund der einfachen Anwendbarkeit gut.

Ein Nachteil der retrospektiven Datenerhebung ist, dass der Wahrheitsgehalt, der von den Patienten im Fragebogen angegeben Antworten, nicht überprüfbar ist und man davon ausgehen muss, dass die Antworten ehrlich ausgefüllt wurden.

Diskussion

Eine weitere Limitation der Studie stellt die im Verhältnis geringe Gruppengröße der Patienten ohne regelmäßigen Kaffeekonsum dar. Für eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse wären größere, multizentrische Studien notwendig.

Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Wirkungen und Nebenwirkungen nicht durch das Koffein in Kaffee verursacht werden, sondern durch einen der vielen weiteren Inhaltsstoffe. Diese potenziell bioaktiven Substanzen, wie zum Beispiel Trigonellin und Chlorogensäure, und deren Auswirkungen auf den menschlichen Körper sind bisher wenig erforscht.

Die Angaben zum Kaffeekonsum der Patienten in Tassen pro Tag sind geeignet, um eine einfache Quantifizierung des Kaffeekonsums zu ermöglichen, eine Vergleichbarkeit der Patienten untereinander ist hier aber nur eingeschränkt möglich.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war es nicht möglich, die exakte Menge an aufgenommenen Koffein zu messen. Die Angaben der Patienten in Tassen pro Tag erlaubt uns zumindest eine Abschätzung der Mengen. Der Koffeingehalt in verschiedenen Zubereitungsformen schwankt, in Untersuchungen hierzu fand man einen durchschnittlichen Koffeinkonzentration von 30 - 175 mg pro Tasse (hier definiert als 150 ml) (Gilbert et al. 1976). Aufgrund der meisten Studienresultate, wie unter anderem einer prospektiven Studie zur Einschätzung des Effektes von Espresso bei Tagesmüdigkeit und Patienten mit M. Parkinson (Ferreira et al. 2016), gehen wir in unserer Studie von einer mittleren Koffeinkonzentration von 90 - 100 mg pro 150 ml aus. Da sich die durchschnittliche Anzahl an konsumiertem Kaffee in der Kohorte dieser Studie auf zwei bis drei Tassen pro Tag beläuft, kann von einem geschätzten Koffeingehalt von 250 bis 300 mg ausgegangen werden. Zusätzlich muss bei der Berechnung von aufgenommenem Koffein bedacht werden, dass viele weitere Lebensmittel, wie Tee und viele Softdrinks weitere Koffeinquellen darstellen, welche die Wirkung beeinflussen könnten.

5.2.3 Prospektive Pilotstudie

Das erarbeitete Studiendesign der prospektiven Datenerhebung sollte die Anwendbarkeit und möglichen Auswirkungen von strukturiertem Kaffeekonsum im Alltag prüfen.

Der Einschluss der teilnehmenden Patienten erfolgte ebenfalls durch die Sprechstunde für Multiple Sklerose. Die Einteilung der Patienten in die Kontrollgruppe bzw. Interventionsgruppe erfolgte nach Aufklärung und Einwilligung dann randomisiert.

Die im Vergleich geringe Gruppengröße sollte durch einen möglichst langen Studienzeitraum ausgeglichen werden. Das Studiendesign in Form von vorgefertigten Fragebögen, zur genauen Dokumentation der einzelnen Tagesabläufe sollte die Durchführbarkeit erleichtern und allen Patienten ermöglichen, an der Studie teilzunehmen.

Auch in dieser prospektiven Studie stellt die *information bias* einen Nachteil dar. Es muss auf die Ehrlichkeit der Patienten in Bezug auf das Einhalten der Vorgaben vertraut werden. Durch die regelmäßigen telefonischen Kontrollen versuchten wir, die Compliance möglichst hoch zu halten, dennoch gab es keine Möglichkeit der Kontrolle. Bei diesen telefonischen Kontrollen gab es keinerlei Schwierigkeiten. Zu Bedenken ist an dieser Stelle, die eventuell bessere allgemeine Stimmung der Patienten während des Studienzeitraums, nicht unbedingt durch den strukturierten Kaffeekonsum, sondern ebenfalls durch die erhöhte Aufmerksamkeit und das zu Beginn tägliche Interesse der Studienleiter an ihrem Befinden.

Auch zeitlich gab es aufgrund der nötigen Voruntersuchungen keine terminlichen Schwierigkeiten, da diese meist mit den anstehenden Kontrollterminen der Patienten zusammengelegt werden konnten.

Der Einschluss der Patienten in die Studie gestaltete sich aufgrund des langen Studienzeitraums schwieriger als geplant, weshalb wir im vorab geplanten Zeitraum anstatt der angestrebten dreißig Patienten, nur insgesamt sechs Patienten einschließen konnten, die die Studie bis zu Ende durchführten.

5.3 Diskussion der Resultate

5.3.1 Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

Die Therapie der Fatigue bei MS-Patienten wurde in mehreren Studien untersucht und in einigen Meta-Analysen verglichen. Zum aktuellen Zeitpunkt sind zwar einige Medikamente, wie unter Anderem Modafinil zugelassen, eine sichere Wirkung konnte allerdings bisher nicht bewiesen werden.

Die Wirkung von Koffein im ZNS wurde bisher in einigen experimentellen *in vivo*-Studien untersucht. Hier zeigte sich ein signifikanter positiver Effekt von Koffein bei Ratten mit einer experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), einer zur Forschung induzierten Form der MS in Nagetieren (Chen et al. 2010; Wang et al. 2014).

Kaffee und vor allem der Inhaltsstoff Koffein konnten in verschiedenen Studien bereits einen positiven Effekt bei mehreren neurologischen Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer zeigen (Herden and Weissert 2018). Zu der Wirkung von Koffein und Kaffee bei MS sind in der Literatur bisher nur wenige Studien beschrieben. Ein positiver Effekt, die Suszeptibilität betreffend, wie er in den Parkinsonstudien gezeigt werden konnte, wurde auch hier untersucht. Eine eindeutige Tendenz konnte aber nicht festgestellt werden (Massa et al. 2013; Ponsonby et al. 2013).

Dabei wurde vor allem die vermeintlich positive Wirkung auf kognitive Fähigkeiten untersucht. So gaben Patienten, die Kaffee zu sich nahmen, insgesamt eine bessere Laune an und zeigten eine geringe Ausprägung der Fatiguesymptomatik. Kopfschmerzen und generelle Müdigkeit wurden in dieser Patientengruppe ebenfalls vermindert wahrgenommen (Haskell-Ramsay et al. 2018). Allerdings wurde nachgewiesen, dass Kaffeekonsum sich signifikant positiv auf den Krankheitsverlauf der Patienten auswirken kann. Täglicher Genuss von einigen Tassen Kaffee kann laut dieser Studie die Krankheitsprogression deutlich verlangsamen (D'hooghe et al. 2012).

Studien zu Wirkung von Koffein bei MS-assoziiertes Fatigue gibt es bisher nicht. Eine kürzlich veröffentlichte, prospektive Studie zeigte einen eindeutig positiven Effekt auf die Tagessomnolenz bei Parkinsonpatienten. Es wurde die Wirkung von Espresso in einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden Cross-Over-Studie untersucht und ein strukturierter Konsum von koffeinhaltigem Espresso führte hier zu einer Besserung der Müdigkeitssymptomatik (Ferreira et al. 2016). Zusammenfassend stellt sich die Frage, ob ein einfaches Mittel wie Kaffee auch die Fatiguesymptomatik bei Patienten mit MS verbessern könnte.

5.3.2 Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens

5.3.2.1 Klinische Daten

Die Anzahl an vollständig ausgefüllten Fragebögen betrug 124. Da diese im angegebenen Zeitraum an alle Patienten ausgehändigt wurden, die sich in der Sprechstunde für MS vorstellten, lieferte das untersuchte Kollektiv eine repräsentative Stichprobe.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 44,1 Jahre, wobei die Streubreite von 18-80 Jahren die Verteilung zeigte. Das mittlere Alter unterschied sich kaum in Bezug auf die Geschlechter. An dieser Stelle muss beachtet werden, dass es sich hierbei nicht um das Alter bei Erstmanifestation bzw. -diagnose handelt, sondern das aktuelle Alter. Im Mittel liegt die Erkrankungsdauer der Patienten bei 10,5 Jahren, wobei sich auch hier eine breite Streuung zeigt. Diese Ergebnisse sind im Konsens zu den epidemiologischen Annahmen, dass die meisten Patienten im jungen Erwachsenenalter erkranken.

Die Geschlechterverteilung ähnelt ebenfalls der in der aktuellen Literatur beschriebenen. Die Quote von 63,7 % weiblichen Patientinnen ähnelt derjenigen von den zuletzt im Jahr 2018 erhobenen Datenauswertungen einer umfangreichen Querschnittsstudie in Deutschland, die mit über achtzehntausend Patienten auf eine Geschlechterverteilung von bis zu 72 % Frauen kam (Flachenecker et al. 2020).

Etwa zwei Drittel (68 %) gaben an, zum Zeitpunkt der Datenerhebung berufstätig zu sein. Von den zu diesem Zeitpunkt nicht berufstätigen Patienten, nennen wiederum mehr als zwei Drittel (67,4 %) ihre Erkrankung als Grund der Arbeitsunfähigkeit. Interessant hier ist das mittlere Alter der nicht-berufstätigen Patienten, welches mit etwa 52 Jahren deutlich unter dem durchschnittlichen Alter des Renteneintritts liegt.

Bei der Betrachtung der genauen Verlaufsformen erkannte man in diesem Patientenkollektiv die deutlich dominierende Form des vorherrschend schubförmigen Verlaufes. Bei 68,5% der Patienten fand sich diese Form der MS.

Die aktuelle Schwere der Erkrankung, gemessen anhand des EDSS-Wertes, reichend von null bis zehn, lag im Mittel bei 2,5. Wie zu erwarten, lag der EDSS-Wert der nicht-berufstätigen Patienten signifikant höher als bei den arbeitenden Patienten. Dies unterstreicht die körperliche Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Eine positive Korrelation konnte auch zwischen höherem EDSS-Wert und einem höheren Alter und damit verbundener längerer Erkrankungsdauer gezeigt werden. So waren die Patienten mit einer deutlich höheren Einschränkung (EDSS > 4) im Mittel etwa zwanzig Jahre älter (**Tab. 6**).

5.3.2.2 Fatigue

Das Ziel der Studie war, Patienten und deren Charakteristika zu bestimmen, die von gezieltem Kaffeekonsum bezüglich ihrer Fatiguesymptomatik profitieren. In unserer Studie gaben 37,1 % der teilnehmenden Patienten an, unter ausgeprägten Fatiguesymptomen zu leiden. Bisherige Studien hierzu zeigten eine objektive Prävalenz von über 70 % bei Patienten mit MS (Iriarte et al. 2000).

Da unser Cut-off-Wert der FFS in Übereinstimmung mit vielen anderen Studien bei vier Punkten festgelegt wurde, wurden für die Auswertung nur zwei Gruppen gebildet. Der mittlere FFS-Wert aller Patienten lag insgesamt bei 2,95, was dafür spricht, dass weit mehr als der in die Fatiguegruppe eingeschlossenen Patienten an einer milder ausgeprägten Symptomatik leidet.

Die Ergebnisse dieser Studie geben keinen Anhalt für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fatiguesymptomen und dem Patientenalter, der spezifischen Diagnose oder der Krankheitsdauer. In bestehenden Studien konnte gezeigt werden, dass Fatiguesymptome gehäuft bei Patienten mit primär und sekundär progressiven Formen der MS auftreten (Patrick et al. 2009). Auch in Bezug auf den Kaffeekonsum und dessen Ausmaß konnte kein Unterschied festgestellt werden.

5.3.2.3 Fatigue und Berufstätigkeit

Fatigue hat einen starken Einfluss auf die Berufsfähigkeit von Patienten. 56,5 % aller von Fatiguesymptomen betroffenen Patienten gaben an, aktuell nicht berufstätig zu sein. Mit über zwei Drittel (67,4 %) ist ein Großteil dieser Patienten aufgrund ihrer Diagnose nicht in der Lage, zu arbeiten. Diese Zahlen stimmen mit vorherigen Studien überein, die Fatigue und deren Folgen als einen der wichtigsten Gründe für Erwerbslosigkeit bei Patienten mit MS darstellt (Koziarska et al. 2018; Smith and Arnett 2005).

5.3.2.4 Fatigue und EDSS

In der Untersuchung von Fatigue in Bezug auf den EDSS-Wert der Patienten konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Krankheitsintensität, dementsprechend einem höheren EDSS-Wert und aktuell präsenten Fatiguesymptomen gefunden werden. So gaben in der Gruppe der höchsten EDSS-Werte 20 % der Patienten an, an schweren Fatiguesymptomen zu leiden.

5.3.2.5 Untersuchung der Schlafqualität

Im Hinblick auf die Schlafqualität gaben 27,4 % aller teilnehmenden Patienten im Fragebogen an, Probleme beim Einschlafen zu haben. Dabei wurden Zeiten von einer halben bis zu fünf Stunden des Wachliegens angegeben. Bisherige Untersuchungen kamen zum Ergebnis, dass die Prävalenz von Schlafstörungen bei Patienten mit MS bei 25 – 54 % liegt (Bamer et al. 2008; Čarnická et al. 2015; Tachibana et al. 1994).

Mit 53,2% der Patienten, berichteten über die Hälfte der Befragten jedoch von Durchschlafstörungen, bei denen sie im Mittel zwei Mal pro Nacht aufwachen.

Die Frage nach der Erholbarkeit des Schlafes und der subjektiven Wahrnehmung der Schlafqualität zeigte allerdings, dass nur 10,5 % der Befragten sich regelmäßig morgens nicht fit und ausgeschlafen fühlte. 45,2 % gaben an, sich manchmal nicht ausgeschlafen zu fühlen.

Untersuchungen der Beziehung zwischen dem ESS-Wert, der die Tagesmüdigkeit widerspiegelt, und dem FSS-Wert für die Stärke der Fatigue, zeigten einen positiven Zusammenhang. Dies konnte bereits in vorherigen Studien belegt werden (Pokryszko-Dragan et al. 2013), auch wenn darauf hingewiesen werden muss, dass die genaue Unterteilung von Fatigue und extremer Tagesschläfrigkeit nicht immer ganz eindeutig ist.

5.3.2.6 Einfluss von Kaffeekonsum auf die Schlafqualität

Da Schlafstörungen oft als unerwünschte Wirkung von Kaffeekonsum diskutiert werden, untersuchten wir, welche Kriterien Einfluss auf die Schlafqualität der Patienten und deren objektive Einschätzung der Erholbarkeit ihres Schlafes hatten. Interessanterweise konnten wir in unserer Studie keinen negativen Effekt von Kaffee- oder Koffeinkonsum diesbezüglich beobachten. Generell konnte kein Einfluss von Kaffeekonsum, unabhängig von Anzahl der Tassen pro Tag, auf die Qualität des Schlafes oder Störungen bezüglich des Einschlafens oder Durchschlafens gefunden werden. Auch regelmäßiger Kaffee- bzw. Koffeinkonsum nach 18 Uhr zeigte keinen Einfluss auf Schlafstörungen und insbesondere Einschlafprobleme.

In Abbildung 13 und 14 zeigt sich deutlich, dass die Einschätzung der Schlafqualität fast gleich ist, unabhängig ob regelmäßig Kaffee getrunken wird oder nicht. Wohingegen ein signifikanter Unterschied der Schlafeinschätzung bei Patienten mit und ohne Fatiguesymptomatik gezeigt werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten keinen Zusammenhang zwischen Fatiguesymptomen (FSS-Wert) oder Tagesschläfrigkeit (ESS-Wert) und dem Auftreten von Ein- oder Durchschlafstörungen finden. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu der häufigen Annahme, dass Fatigue immer einen negativen Einfluss auf den Nachtschlaf der Patienten habe. Allerdings zeigen sich in Abbildung 14 deutlich, dass die subjektive Wahrnehmung der Schlafqualität signifikant schlechter ist. Nur 21,7 % der Patienten mit ausgeprägter Fatiguesymptomatik gaben an, sich morgens fit und ausgeschlafen zu fühlen. Wichtig ist hierbei, dass oft schwer unterschieden werden kann, ob die Fatigue den Nachtschlaf beeinflusst, oder durch die schlechte Schlafqualität die Fatiguesymptome tagsüber verschlimmert werden.

Gleichzeitig ist dieser Punkt ein sehr wichtiger in der Patientenbetreuung und für mögliche Therapieansätze. Um auszuschließen, dass ein beeinträchtigter Nachtschlaf die Fatiguesymptomatik noch verschlimmert, kann auch über eine Polysomnographieuntersuchung nachgedacht werden. In Studien mit polysomnographischen Untersuchungen konnte dargestellt werden, dass obwohl Schlafstörungen bisher keinen nachweisbaren Einfluss auf eine physische Fatigue haben, es Hinweise dafür gibt, dass die kognitive Einschränkung durch eine psychische Fatiguesymptomatik durchaus durch den Nachtschlaf beeinflusst werden kann (Chinnadurai et al. 2018).

5.3.2.7 Vorlieben in der Zubereitung des Kaffees

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde die klassische Tasse Kaffee als häufigste Art der Kaffeezubereitung angegeben. Dies kann damit zusammenhängen, dass dies auch die einfachste Form der Zubereitung darstellt und keine aufwändigen und oft teuren Kaffeemaschinen dafür benötigt werden. Das Mittel der pro Tag getrunkenen Tassen Kaffee beträgt etwa 2,6 Tassen, wobei man an der maximalen Anzahl eines Teilnehmers von zwölf Tassen erkennt, dass die Verteilung hier sehr breit ist. In der Auswertung der angegebenen Zeiten des Kaffeekonsums zeigte sich interessanterweise, dass mit 79,9 % der Patienten, der Großteil der Befragten Kaffee nur vor 18 Uhr zu sich nehmen, auch wenn hier kein Zusammenhang zwischen spätem Kaffeekonsum und Schlafstörungen gezeigt werden konnte.

5.3.2.8 Alternativen zu Kaffee

Nicht alle der teilnehmenden Patienten trinken regelmäßig Kaffee. Die gezielte Frage nach alternativen Getränken zur subjektiven Verbesserung der Aufmerksamkeit bestätigte etwa ein Drittel der Befragten. In den Untersuchungen hierzu stand Cola mit über 50 % der Antworten an erster Stelle. Weitere Angaben waren vor allem Schwarztee und Energy drinks. Wie bereits in Tabelle 4 dargestellt, enthalten alle dieser Getränke verhältnismäßig hohe Konzentrationen an Koffein.

5.3.2.9 Unerwünschte Wirkungen von Kaffeekonsum

Insgesamt gaben nur 20 Patienten (16,1 %) an, nicht regelmäßig Kaffee zu sich zu nehmen, 14 hiervon nie Kaffee zu trinken. Als häufigster Grund hierfür wurde der Geschmack von Kaffee angegeben. Wahrgenommene unerwünschte Wirkungen spielten in dieser Patientengruppe eine untergeordnete Rolle. Zu den angegebenen, als negativ wahrgenommenen Effekten von Kaffeekonsum gehören Magenbeschwerden und Sodbrennen sowie vegetative Symptome wie Herzrasen oder vermehrtes Schwitzen. Ein Zusammenhang zwischen Zubereitungsform oder Anzahl der konsumierten Tassen ließ sich in unseren Untersuchungen nicht darstellen. Dieses und die Tatsache, des sehr seltenen Auftretens von negativen Wirkungen lässt auf eine zufällige Verteilung schließen.

5.3.2.10 Positive Wirkung von Kaffeekonsum

Der am häufigsten genannte Grund für den Kaffeekonsum der Befragten war „Ich brauche den Kaffee morgens, damit ich fitter in den Tag starten kann“. Gleichzeitig gab etwa ein Viertel der Patienten an, keine Wirkung durch Kaffee zu bemerken. Diese Kombination der Antworten lässt die Überlegung zu, ob für die meisten Patienten Kaffee, trotz nicht unbedingt spürbarer oder nachweisbarer Wirkung, einen wichtigen Teil der Tagesroutine darstellt.

In der genaueren Untersuchung der beiden Gruppen „Kaffee“ und „kein Kaffee“ konnten keine signifikanten Unterschiede in Alter oder Geschlecht der Patienten festgestellt werden. Ebenfalls konnte keine relevanten Unterschiede in den ESS-, FSS-, oder EDSS-Werten der Patienten gezeigt werden. Interessanterweise fanden sich des Weiteren keine abweichenden Daten, zu dem Vorliegen von Schlafstörungen. Auch die bei der MS relevante Problematik von Blasenentleerungsstörungen zeigte sich hier in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

In der Betrachtung der Krankheitsintensität (EDSS) konnten signifikante Unterschiede in der Wirkung von Kaffee festgestellt werden. Insbesondere Patienten mit einem EDSS-Wert über null, aber unter vier, gaben vermehrt positive Effekte auf ihren Alltag an. Zu diesen positiv wahrgenommenen Wirkungen gehörte vor allem eine objektive bessere Konzentrationsfähigkeit, ein fokussierteres Aufmerksamkeitsempfinden und das Gefühl, ihren Alltag besser strukturieren zu können. Es kann angenommen werden, dass diese Patienten stärker davon profitieren, da ihre kognitiven Reserven noch vermehrt erhalten sind. Die Bedeutsamkeit der kognitiven Reserve bei Patienten mit MS wurde bereits vielfach demonstriert (Artemiadis et al. 2020; Luerding et al. 2016; Santangelo et al. 2019). Der protektive Einfluss bezieht sich vor allem auf die Gedächtnisleistung und nicht auf die Entwicklung der Erkrankung generell (Ifantopoulou et al. 2019).

Patienten mit einem EDSS- Wert von mehr als vier Punkten zeigten im Durchschnitt eine höhere Anzahl an ZNS-Läsionen (Fisniku et al. 2008; Luchetti et al. 2018). Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an Läsionen im Zusammenhang mit der kognitiven Dysfunktion bei Patienten mit MS steht (Shinoda et al. 2020). Dahingegen fand man bisher keine Korrelation zwischen der Anzahl an Läsionen und dem Auftreten von Fatiguesymptomen (Bakshi et al. 1999). Derzeit vorliegende Ergebnisse zeigen jedoch eine mögliche Beteiligung der grauen Substanz an der Entstehung von Fatigue (Niepel et al. 2006). Als Erklärungsversuch hierfür, hat eine kürzlich durchgeführte Pilotstudie gezeigt, dass Patienten mit MS neurale Ressourcen weniger effizient als gesunde Menschen verbinden können, was zu einem höheren Grad an geistiger Ermüdung führen könnte (Chen et al. 2020).

5.3.2.11 Kaffee als möglicher Therapieansatz der Fatiguebehandlung

Obwohl es viele Studien zur Fatigue und ihrer Therapie gibt, bleiben die Behandlungsmöglichkeiten extrem begrenzt. Die vielversprechendste Therapie war bisher Modafinil. Leider konnten nicht in allen veröffentlichten Studien positive Wirkungen von Modafinil reproduzierbar nachgewiesen werden (Lange et al. 2009; Möller et al. 2011; Stankoff et al. 2005). Im Gegenteil, es konnte sogar gezeigt werden, dass körperliche Aktivität und eine gut durchgeführte Müdigkeitsbewältigung bei Patienten mit MS den gleichen, wenn nicht sogar einen besseren Effekt auf die Müdigkeit haben als eine pharmakologische Therapie (Asano and Finlayson 2014).

Auch in einer aktuellen randomisierten, Placebo-kontrollierten, crossover, doppelt verblindeten Studie zur Wirkung von Amantadin, Modafinil, and Methylphenidat, konnte keine bessere Wirkung der Medikamente im Vergleich zu Placebosubstanzen gefunden werden (Nourbakhsh et al. 2021). Es muss davon ausgegangen werden, dass verschiedene Faktoren, wie Ernährung, Aktivität und die pharmakologische Behandlung von MS eine wichtige Rolle bei der Erschöpfungserfahrung spielen (Steimer and Weissert 2017; Weissert 2013).

5.3.3 Diskussion der Ergebnisse der Pilotstudie

Eine statistische Auswertung der Daten war aufgrund der sehr geringen Gruppengröße nicht möglich. Dennoch lassen sich einige wichtige Schlüsse für die Zukunft ziehen.

Als wichtigstes Ergebnis hat sich gezeigt, dass das entwickelte Studiendesign durchführbar ist. Die Anwendbarkeit und auch die Möglichkeit für die teilnehmenden Patienten, die Studie in ihrem normalen Alltag miteinzubeziehen, wurde von allen Teilnehmern bestätigt.

Ein weiterer, sehr wichtiger Punkt ist, dass in der Interventionsgruppe mit strukturiertem Kaffeekonsum keine relevanten Nebenwirkungen aufgetreten sind. Der als Nebenwirkung von zwei Patienten angegebene vermehrte Harndrang wurde von beiden als tolerierbar bewertet. Da eine der beiden eine bereits bekannte Blasenfunktionsstörung hat, kann erwogen werden, Kaffeekonsum bei diesen Patienten nur mit Einschränkungen und einer ausführlichen Aufklärung zu empfehlen. Die zweite Patientin mit diesem wahrgenommenen Effekt war mit 56 Jahren die älteste Patientin der Studie. Ob das Alter in einem Zusammenhang mit vermehrtem Auftreten von blasenbezogenen Nebenwirkungen steht, müsste in weiteren und deutlich größeren Studien untersucht werden. Keiner der Studienteilnehmer musste aufgrund unerwünschter Wirkungen die Teilnahme abbrechen. Auch die Patienten, die aufgrund der Studienvorgaben deutlich mehr Kaffee zu sich nahmen, als sie sonst gewohnt sind, gaben keine Schwierigkeiten mit der Einhaltung oder als sehr negativ empfundene Wirkungen des Kaffeekonsums an.

Eine deutlich positive Wirkung des strukturierten Kaffeekonsums auf die Ausprägung der Fatigue konnte in dieser Pilotstudie nicht festgestellt werden. Aufgrund der geringen Gruppengröße lassen sich an dieser Stelle kaum Aussagen über die Verteilung der erhobenen Daten treffen. Interessant ist dennoch, dass trotz keiner wahrgenommenen Veränderung ihrer Fatigue, fast alle Patienten, die Kaffeepausen des Studienzeitraumes als durchweg positiv empfunden haben. Wie schon in der retrospektiven Studie zu sehen war, kann eine klare Strukturierung des Alltags, mit festen Pausen ein wichtiger Schritt zum besseren Umgang mit starker Fatiguesymptomatik sein.

5.4 Ausblick

Solange keine gut wirksamen medikamentösen Therapien existieren, muss weiterhin versucht werden, mit einfachen, aber vielleicht hilfreichen Ansätzen, die Ernährung und den Lebensstil betreffend, die Symptomatik nach allen Möglichkeiten zu lindern. Das Ziel sollte sein, den vielen betroffenen Patienten einen zumindest etwas normaleren Alltag zu ermöglichen. Die vorliegenden Ergebnisse liefern Hinweise dafür, dass Kaffeekonsum bei speziellen Patienten positive Effekte auslösen kann und dieser, nach vorherigem Abwägen der Situation der Patienten durchaus als Therapieversuch empfohlen werden kann. Ein Kaffeekonsum von bis zu 400 mg pro Tag, was in etwa vier bis sechs Tassen Kaffee entspricht, konnte in Untersuchungen als unbedenklich für die körperliche Gesundheit von Erwachsenen erwiesen werden (Nieber 2017).

Eine Erweiterung der prospektiven Pilotstudie wäre sinnvoll, um aussagekräftige Ergebnisse erhalten zu können. Die Anwendbarkeit des Studiendesigns wurde hier in einem sehr kleinen Rahmen erprobt. Die spezielle Wirkung von Kaffee und Koffein wird weiterhin schwer zu untersuchen sein, da viele Störfaktoren, wie die sonstige Ernährung, die sportliche Aktivität und der Lebensstil der Patienten mit zu ihrem Befinden beitragen. Um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen, die Aussagekraft zu verbessern und gleichzeitig Fehler durch Co-Faktoren weiter zu vermeiden, könnte über ein verblindetes Studienmodell nachgedacht werden. Eine Verblindung der Patienten, indem diese nicht wissen, ob sie koffeinhaltigen oder koffeinfreien Kaffee erhalten, wäre möglich, ähnlich wie sie Ferreira et al. in ihrer Studie zur Tagessomnolenz bei Patienten mit Parkinson bereits vorgestellt haben (Ferreira et al. 2016).

6 Zusammenfassung

Da trotz hoher Prävalenz aktuell noch keine wirksame und zugelassene Therapie der Fatigue existiert, versuchten wir in dieser Studie einen einfachen, aber möglicherweise hilfreichen Ansatz zur Verbesserung der Fatiguesymptomen bei Patienten mit MS zu evaluieren. Aufgrund der im Tiermodell nachgewiesenen positiven Wirkung auf MS sowie den in weiteren neurologischen Erkrankungen beobachteten Effekten untersuchten wir in der vorliegenden Studie den klinischen Einfluss von Kaffeekonsum bei Patienten mit MS.

Der erstellte Fragebogen legt seinen Schwerpunkt besonders auf den individuellen Kaffeekonsum und dessen subjektive Auswirkungen auf die Patienten. Des Weiteren dient er der Einschätzung der Fatiguesymptomatik der Patienten sowie generellen Schlafstörungen.

In unserer retrospektiven Studie ließ sich bei 37,1 % der eingeschlossenen Patienten (n = 124) eine schwere Fatiguesymptomatik nachweisen. Die Fatigue stand in keinem Zusammenhang mit dem Alter oder der speziellen Verlaufsform der MS. In der Untersuchung der subjektiven Wahrnehmung von regelmäßigen Kaffeekonsum konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung hinsichtlich einer vorliegenden Fatigue nachweisen.

Der stärkste positive Effekt wurde bei Patienten nachgewiesen, die unter einer niedrigen bis mittelgradigen Beeinträchtigung der MS leiden, entsprechend der Gruppe der Patienten mit einem EDSS-Wert zwischen null und vier Punkten. Hier zeigte sich der größte Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten, wie eine erhöhte Leistungsfähigkeit, eine verbesserte Konzentrationsfähigkeit und einer besser strukturierten Tagesroutine.

Weiterhin konnten wir feststellen, dass unabhängig von Krankheitsintensität und aktuellem Befinden bei keinem der teilnehmenden Patienten schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten. Ebenso konnte kein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Kaffee- bzw. Kaffeekonsum und der Schlafqualität bzw. der Tagesschläfrigkeit gefunden werden.

Des Weiteren wurde ein Studiendesign für eine prospektive Pilotstudie erstellt, welche die Auswirkungen von regelmäßigen Kaffeekonsum bei Patienten untersuchen soll, die unter ausgeprägten Fatiguesymptomen leiden. Hierzu wurden zwei Studienarme erstellt, eine Interventionsgruppe mit Vorgaben für den Kaffeekonsum sowie einer Kontrollgruppe ohne Vorgaben. Über einen Zeitraum von neun Wochen sollten die Teilnehmer ihr Kaffeeverhalten und ihr Befinden täglich dokumentieren. In der durchgeführten Pilotstudie hierzu zeigten sich

Zusammenfassung

bisher keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen des regelmäßigen Kaffeekonsums. Um einen eventuellen Nutzen weiter zu evaluieren und um statistische Aussagen über die Effekte treffen zu können, sind Studien in größerem Umfang nötig.

Zusammenfassend konnten wir schlussfolgern, dass strukturierter Koffeinkonsum für einige ausgewählte Patienten mit ausgeprägter Fatiguesymptomatik eine Therapieoption darstellen kann, solange weiterhin keine gut wirksame medikamentöse Therapie zur Verfügung steht.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Koffein oder 1,3,7-Trimethylxanthin.....	21
Abbildung 2: Strukturformel von Adenosin oder 9- β -D-Ribofuranosyladenin.....	22
Abbildung 3: Wirkweise von Adenosin auf seine verschiedenen Rezeptoren.....	23
Abbildung 4: Die Epworth Sleepiness Scale.....	30
Abbildung 5: Die Fatigue Severity Scale.....	31
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studienablaufes.....	36
Abbildung 7: Verteilung des Alters und des Geschlechtes der Patienten.....	38
Abbildung 8: Kreisdiagramm der Verteilung der verschiedenen Verlaufsformen.....	39
Abbildung 9: Darstellung der unterschiedlichen Kaffeegewohnheiten je nach Gruppe.....	42
Abbildung 10: Darstellung der Verteilung und Werte der getrunkenen Tassen Kaffee.....	42
Abbildung 11: Vergleich des Kaffeekonsums in den verschiedenen Gruppen.....	44
Abbildung 12: Vergleich der Verteilung und Streuung der ESS-Werte.....	49
Abbildung 13: Unterschiedliche Verteilung der Angaben bezüglich der Schlafqualität.....	50
Abbildung 14: Unterschiedliche Verteilung der Angaben bezüglich der Schlafqualität.....	50
Abbildung 15 : Gründe der Patienten, die keinen Kaffee trinken.....	51
Abbildung 16: Vorlieben der Kaffe Zubereitung der Teilnehmer.....	52
Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Angaben aller Patienten (n=124).....	54
Abbildung 18: Verteilung der EDSS-Werte mit jeweiligem Median.....	56
Abbildung 19: Verteilung der ESS-Werte mit jeweiligem Median.....	57
Abbildung 20: Verteilung der FSS-Werte mit jeweiligem Median.....	57

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: McDonald-Kriterien (<i>Thompson et al. 2018</i>).....	15
Tabelle 2: Aktuell zugelassene Medikamente zur Behandlung der MS.....	17
Tabelle 3: Die häufigsten chemischen Inhaltstoffe von Arabicabohnen in.....	19
Tabelle 4: Übersicht über einige koffeinhaltige Getränke mit Mengenangaben	20
Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Patienten nach EDSS Wert	40
Tabelle 6: Mittleres Alter der jeweiligen EDSS-Gruppen	40
Tabelle 7: Mittlere Erkrankungsdauer der Patienten, aufgeteilt nach EDSS-Gruppen.....	41
Tabelle 8: Anzahl und Prozentwerte der Berufstätigen und Nicht-berufstätigen.....	41
Tabelle 9: Häufigkeiten des Auftretens von Fatigue im Patientenkollektiv	43
Tabelle 10: Mittelwerte von Alter, Erkrankungsdauer und Anzahl der Tassen Kaffee.....	43
Tabelle 11: Verteilung der Fatiguesymptomatik über die EDSS-Gruppen.....	44
Tabelle 12: Zusammenfassung der Patientencharakteristika.....	45
Tabelle 13: Auflistung der wahrgenommenen Wirkungen des Kaffeekonsums	46
Tabelle 14: Anzahl und Prozentwerte der Patienten mit und ohne Einschlafprobleme	47
Tabelle 15: Zusammenhang Kaffee und Einschlafprobleme.....	47
Tabelle 16: Zusammenhang Kaffeekonsum und Durchschlafprobleme	48
Tabelle 17: Anzahl und Prozent der ausgewählten Antwortmöglichkeiten	49
Tabelle 18: Gruppenverteilung in Prozent und Anzahl der Patienten.....	51
Tabelle 19: Die durchschnittlichen Zeiten des Kaffeekonsums aller Patienten.....	53
Tabelle 20: Gruppenverteilung der Erkrankungsdauer).....	54
Tabelle 21: Auflistung der unterschiedlich wahrgenommenen Wirkungen.....	55
Tabelle 22: Verteilung der Diagnosen nach ICD-10 je nach Gruppen.....	56
Tabelle 23: Angaben der Teilnehmer zu konsumierten Kaffeealternativen.....	58
Tabelle 24: Patientencharakteristika der prospektiven Pilotstudie	60
Tabelle 25: Studienverlauf der Interventionsgruppe im Vergleich der einzelnen Teilnehmer	61
Tabelle 26: Studienverlauf der Kontrollgruppe im Vergleich der einzelnen Teilnehmer	62

7.3 Retrospektiver Fragebogen

Fragebogen Kaffeekonsum

Name: _____

Alter: _____

Geschlecht: weiblich männlich

Berufsleben und Freizeit

Sind Sie momentan berufstätig? ja nein, nicht mehr seit ____ Jahren

Sind Sie aufgrund Ihrer MS-Erkrankung nicht mehr berufstätig? ja nein

Müdigkeit

Die folgenden Fragen beschreiben Alltagssituationen. Versuchen Sie sich vorzustellen welche Auswirkung die jeweilige Situation auf Sie hätte und beantworten Sie die Frage: Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

- 0 = würde *niemals* einnicken
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Im Sitzen lesend	0	1	2	3
Beim Fernsehen	0	1	2	3
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	0	1	2	3
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	0	1	2	3
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	0	1	2	3
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	0	1	2	3
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	0	1	2	3
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	0	1	2	3

Anhang

In der nächsten Tabelle sehen Sie nochmals einige Aussagen, die Ihre Müdigkeit betreffen. Lesen Sie sich die Aussagen durch und beantworten Sie die Fragen:

Ich finde, dass während der vergangenen Woche folgendes zutraf:

Stimme gar nicht zu ←————→ Stimme vollkommen zu

Ich bin weniger motiviert, wenn ich müde bin.	1	2	3	4	5	6	7
Körperliche Bewegung macht mich müde.	1	2	3	4	5	6	7
Ich ermüde rasch.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit beeinträchtigt meine körperliche Leistungsfähigkeit.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit macht mir oft Probleme.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit verhindert länger andauernde körperliche Tätigkeiten.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit beeinträchtigt mich, gewisse Pflichten und Verantwortungen zu erfüllen.	1	2	3	4	5	6	7
Müdigkeit gehört zu den drei Beschwerden, die mich am meisten behindern.	1	2	3	4	5	6	7
Meine Müdigkeit beeinträchtigt meine Arbeit, meine Familie oder mein soziales Leben.	1	2	3	4	5	6	7

Haben Sie Schwierigkeiten beim Einschlafen? ja nein

Falls Ja, wie lange liegen Sie im Durchschnitt wach? _____ Stunden

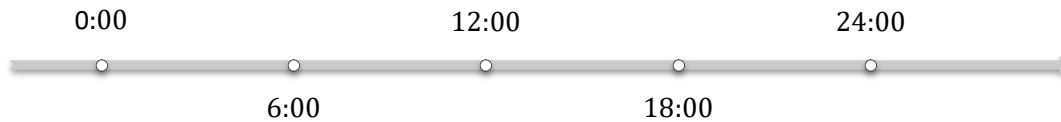
Können Sie die Nacht durchschlafen? ja
 nein, ich wache ca. _____ mal auf

Fühlen Sie sich morgens fit und ausgeschlafen? ja manchmal nie

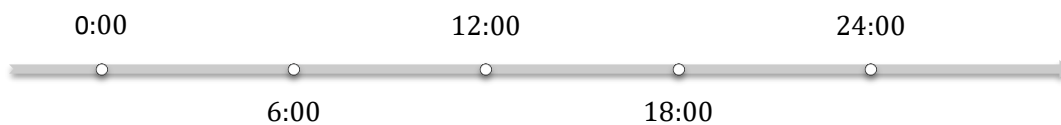
Gibt es tagsüber Zeiten, an denen Sie sich müder fühlen und es Ihnen eher schwer fällt wach zu bleiben?

Zeichnen Sie die ungefähren Zeiten auf der Linie unten ein (z.B. ein Kreuz machen)

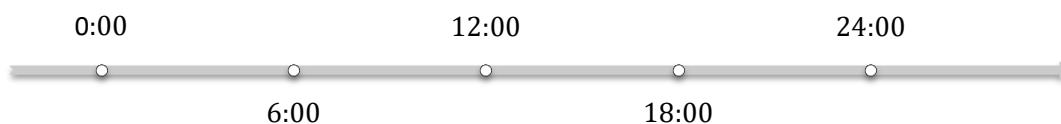
Wochentags:



An Samstagen



An Sonntagen



Kaffeekonsum

Trinken Sie regelmäßig Kaffee? ja nein

Wenn Nein, aus welchem Grund?

- schmeckt mir nicht
- ich bekomme Magenprobleme/Sodbrennen
- ich muss öfter eine Toilette aufsuchen
 - was für mich durch meine eingeschränkte Bewegung schwierig ist
 - weil ich öfter Harndrang verspüre
 - weil meine Verdauung angeregt wird und ich regelmäßiger Stuhlgang habe
 - weil ich Angst habe, es nicht mehr kontrollieren zu können
- ich bekomme Herzrasen bzw. beginne zu zittern/schwitzen
- Sonstiges: _____

Anhang

Trinken Sie etwas Anderes gegen Ihre Müdigkeit?

Cola Schwarzen Tee Energydrinks Anderes: _____

Bemerken Sie eine Änderung ihrer Gewohnheit während eines Schubes?

ja, ich habe vermehrt Lust auf Kaffee ja, ich habe überhaupt keine Lust auf Kaffee
 nein, ich bemerke keine Änderung

Welche Art Kaffee trinken Sie am liebsten?

Espresso Tasse Kaffee
 Cappuccino Koffeinfreien
 Milchkaffe Latte Macchiato

Mit Zusatz?

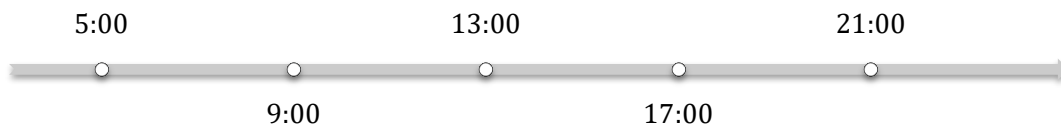
Milch Zucker
 Süßstoff

Wie viele Tassen trinken Sie ca. pro Tag?

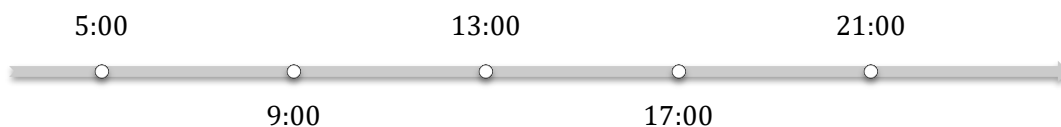
Ca. ___ Tassen (Montag-Freitag)
 Ca. ___ Tassen (Samstag)
 Ca. ___ Tassen (Sonntag)

Versuchen Sie die ungefähren Zeiten, zu denen Sie Kaffee trinken auf der Linie einzuzeichnen. (Z.B. einfach Kreuze einzeichnen)

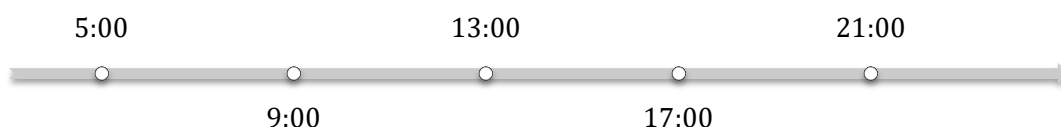
Wochentags



An Samstagen



An Sonntagen



Haben Sie in den letzten Jahren regelmäßig Kaffee getrunken?

- ja, in den letzten 10 Jahre ja, in den letzten 5 Jahren ja, im letzten Jahr nein
- ich habe vor ca. ____ Jahren damit angefangen
- ich habe vor ca. ____ Jahren damit aufgehört

Welche Wirkungen hat der Kaffee auf Ihren Alltag?

- ich brauche den Kaffee morgens, damit ich fitter in den Tag starten kann
- ich nehme mir dadurch bewusst Pausen
- ich fühle mich aktiver und schaffe dadurch etwas mehr Bewegung in meinen Tag
- ich habe in schwierigen Situationen mehr Kraft mich durchzusetzen und fühle mich auch im Alltag kompetenter
- ich kann mich besser konzentrieren und somit meine Aufgaben erfüllen
- ich kann meine Aufmerksamkeitsspanne verlängern und z.B. in Gesprächen besser zuhören
- ich trinke Kaffee aus dem „Brauch“ mit jemand Kaffee trinken zu gehen, um z.B. Jemanden kennenzulernen oder einen Bekannten wiederzutreffen
- es regt meine Verdauung an und ich merke, dass ich öfter und regelmäßiger auf die Toilette gehen muss
- ich merke, dass mein Herz schneller schlägt oder ich danach zittere/ schwitze
- ich bekomme Sodbrennen oder Magenschmerzen
- ich spüre keine Wirkung

8 Literaturverzeichnis

- Alharbi WDM, Azmat A, Ahmed M (2018) Comparative effect of coffee robusta and coffee arabica (Qahwa) on memory and attention. *Metab Brain Dis.* 33:1203–1210. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0230-6>
- Alotaibi S (2004) Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis. *JAMA* 291:1875. <https://doi.org/10.1001/jama.291.15.1875>
- Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, Shippy D, Tan J (2006) Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience.* 142:941–952. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.07.021>
- Artemiadis A, Bakirtzis C, Ifantopoulou P, Zis P, Bargiotas P, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou G (2020) The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 41:102047. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102047>
- Asano M, Finlayson ML (2014) Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int* 2014:798285. <https://doi.org/10.1155/2014/798285>
- Ascherio A, Munger K (2008) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention. *Semin Neurol* 28:17–28. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1019126>
- Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, Stengel LM, Ektes R, Kinkel PR (1999) Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 53:1151–1153. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.1151>
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH (2008) Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14:1127–1130. <https://doi.org/10.1177/1352458508092807>
- Barone JJ, Roberts HR (1996) Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol.* 34:119–129
- Beecham AH, Patsopoulos NA et al. (2013) Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 45:1353–1360. <https://doi.org/10.1038/ng.2770>
- Blanchard J, Sawers SJA (1983) The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 24:93–98. <https://doi.org/10.1007/BF00613933>
- Bonati M, Latini R, Galletti F, Young JF, Tognoni G, Garattini S (1982) Caffeine disposition after oral doses. *Clin Pharmacol Ther.* 32:98–106. <https://doi.org/10.1038/clpt.1982.132>
- Cameron OG, Modell JG, Hariharan M (1990) Caffeine and human cerebral blood flow: a positron emission tomography study. *Life Sci* 47:1141–1146
- Cardinali D (1980) Methylxanthines: possible mechanisms of action in brain. *Trends Pharmacol Sci* 1:405–407. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(80\)90064-4](https://doi.org/10.1016/0165-6147(80)90064-4)
- Čarnická Z, Kollár B, Šiarnik P, Krížová L, Klobučníková K, Turčáni P (2015) Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 11:553–557. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4702>
- Casal S, Oliveira MB, Alves MR, Ferreira MA (2000) Discriminate analysis of roasted coffee varieties for trigonelline, nicotinic acid, and caffeine content. *J Agric Food Chem* 48:3420–3424
- Chen MH, Wylie GR, Sandroff BM, Dacosta-Aguayo R, DeLuca J, Genova HM (2020) Neural mechanisms underlying state mental fatigue in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol.* <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09853-w>
- Chen GQ, Chen YY, Wang XS, Wu SZ, Yang HM, Xu HQ, He JC, Wang XT, Chen JF, Zheng RY (2010) Chronic caffeine treatment attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis induced by guinea pig spinal cord homogenates in Wistar rats. *Brain Res* 1309:116–125. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.054>
- Chinnadurai SA, Gandhirajan D, Pamidimukala V, Kesavamurthy B, Venkatesan SA (2018) Analysing the relationship between polysomnographic measures of sleep with measures of physical and cognitive fatigue in people with

Anhang

- multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 24:32–37.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.016>
- Clarke RJ, Macrae R (eds) (1987) *Coffee: Volume 2: Technology*. Springer Netherlands, Dordrecht
- Conlay LA, Conant JA, deBros F, Wurtman R (1997) Caffeine alters plasma adenosine levels. *Nature* 389:136.
<https://doi.org/10.1038/38160>
- Cotsapas C, Hafler DA (2013) Immune-mediated disease genetics: the shared basis of pathogenesis. *Trends Immunol* 34:22–26. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.09.001>
- Daly JW (2007) Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci* 64:2153–2169.
<https://doi.org/10.1007/s00018-007-7051-9>
- Debry G, Nehlig A (1994) Le café, source de performance ou de dépendance? (Coffee, source of performance or dependence?). *Rev Infirm*:55–62
- D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, Keyser J de (2012) Alcohol, coffee, fish, smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 19:616–624. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03596.x>
- Dobson KL, Jackson C, Balakrishnan S, Bellamy TC (2015) Caffeine Modulates Vesicle Release and Recovery at Cerebellar Parallel Fibre Terminals, Independently of Calcium and Cyclic AMP Signalling. *PLoS ONE* 10:e0125974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125974>
- Ebers GC (2008) Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7:268–277.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70042-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70042-5)
- Endo M (1977) Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiol Rev* 57:71–108.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1977.57.1.71>
- Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M (2009) Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 16:85–91. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0920>
- Farah A (2012) Coffee Constituents. In: Chu Y-F (ed) *Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention*, 223–224. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, pp 21–58
- Fastbom J, Pazos A, Palacios JM (1987) The distribution of adenosine A1 receptors and 5'-nucleotidase in the brain of some commonly used experimental animals. *Neuroscience* 22:813–826
- Ferré S, Fredholm BB, Morelli M, Popoli P, Fuxe K (1997) Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 20:482–487
- Ferreira JJ, Mestre T, Guedes LC, Coelho M, Rosa MM, Santos AT, Barra M, Sampaio C, Rascol O (2016) Espresso Coffee for the Treatment of Somnolence in Parkinson's Disease: Results of n-of-1 Trials. *Front Neurol* 7:455.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00027>
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ (1994) The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci* 21:9–14. <https://doi.org/10.1017/S0317167100048691>
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH (2008) Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 131:808–817.
<https://doi.org/10.1093/brain/awm329>
- Fisone G, Borgkvist A, Usiello A (2004) Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* 61:857–872. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3269-3>
- Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K, Ellenberger D, Friede T, Haas J, Kleinschnitz C, Pöhlau D, Rienhoff O, Stahmann A, Zettl UK (2020) Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018 (Multiple sclerosis in Germany: updated analysis of the German MS Registry 2014–2018). *Fortschr Neurol Psychiatr* 88:436–450. <https://doi.org/10.1055/a-0985-4124>

Anhang

- Fredholm BB, Dunwiddie TV (1988) How does adenosine inhibit transmitter release? *Trends in Pharmacological Sciences* 9:130–134
- Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G, Daly JW, Harden KT, Jacobson KA, Leff P, Williams M (1994) VI. Nomenclature and Classification of Purinoceptors*. *Pharmacol Rev* 46:143–156
- Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE (1999) Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 51:83–133
- Gilbert RM, Marshman JA, Schwieder M, Berg R (1976) Caffeine content of beverages as consumed. *Can Med Assoc J* 114:205–208
- Goodman RR, Synder SH (1982) Autoradiographic localization of adenosine receptors in rat brain using ³Hcyclohexyladenosine. *J. Neurosci.* 2:1230–1241
- Goverman J (2009) Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 9:393–407. <https://doi.org/10.1038/nri2550>
- Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, Caillier SJ, Ban M, Goris A, Barcellos LF, Lincoln R, McCauley JL, Sawcer SJ, Compston DAS, Dubois B, Hauser SL, Garcia-Blanco MA, Pericak-Vance MA, Haines JL (2007) Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet* 39:1083–1091. <https://doi.org/10.1038/ng2103>
- Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M (2008) Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 6:100. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-100>
- Hameleers P (2000) Habitual caffeine consumption and its relation to memory, attention, planning capacity and psychomotor performance across multiple age groups. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*:573–581
- Haskell-Ramsay CF, Jackson PA, Forster JS, Dodd FL, Bowerbank SL, Kennedy DO (2018) The Acute Effects of Caffeinated Black Coffee on Cognition and Mood in Healthy Young and Older Adults. *Nutrients* 10. <https://doi.org/10.3390/nu10101386>
- Hauher W (2002) Adenosin: ein Purinnukleosid mit neuromodulatorischen Wirkungen. *e-Neuroforum* 8. <https://doi.org/10.1515/nf-2002-0304>
- Hawkes CH (2007) Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 13:610–615. <https://doi.org/10.1177/1352458506073501>
- Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L (2011) Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 134:653–664. <https://doi.org/10.1093/brain/awq371>
- Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 08.07.2021)
- Herden L, Weissert R (2018) The Impact of Coffee and Caffeine on Multiple Sclerosis Compared to Other Neurodegenerative Diseases. *Front Nutr* 5:133. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00133>
- Higdon JV, Frei B (2006) Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 46:101–123. <https://doi.org/10.1080/10408390500400009>
- Huseby ES, Sather B, Huseby PG, Goverman J (2001) Age-dependent T cell tolerance and autoimmunity to myelin basic protein. *Immunity* 14. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(01\)00127-3](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(01)00127-3)
- Ifantopoulou P, Artemiadis AK, Bakirtzis C, Zekiou K, Papadopoulos T-S, Diakogiannis I, Hadjigeorgiou G, Grigoriadis N, Orologas A (2019) Cognitive and brain reserve in multiple sclerosis--A cross-sectional study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 35:128–134. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.027>

Anhang

- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (2018) Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell* 175:1679-1687.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.049>
- Iriarte J, Subirá ML, Castro P de (2000) Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler*. 6:124–130. <https://doi.org/10.1191/135245800678827572>
- Iwai K, Kishimoto N, Kakino Y, Mochida K, Fujita T (2004) In vitro antioxidative effects and tyrosinase inhibitory activities of seven hydroxycinnamoyl derivatives in green coffee beans. *J Agric Food Chem* 52:4893–4898. <https://doi.org/10.1021/jf040048m>
- James JE (2004) Critical Review of Dietary Caffeine and Blood Pressure: A Relationship That Should Be Taken More Seriously. *Psychosom Med* 66:63–71. <https://doi.org/10.1097/10.PSY.0000107884.78247.F9>
- Jarvis MF, Williams M (1989) Direct autoradiographic localization of adenosine A2 receptors in the rat brain using the A2-selective agonist, 3HCGS 21680. *Eur J Pharmacol* 168:243–246
- Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N, Brown A, Hunnell J, Anderson V, Lerch A (2011) Fatigue Scales and Chronic Fatigue Syndrome: Issues of Sensitivity and Specificity. *Disabil Stud Q* 31
- Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Juliano LM, Griffiths RR (2004) A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology (Berl)* 176:1–29. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2000-x>
- Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K (2007) Effects of caffeine on the freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:710–712. <https://doi.org/10.1002/mds.21208>
- Kolahdouzan M, Hamadeh MJ (2017) The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther* 23:272–290. <https://doi.org/10.1111/cns.12684>
- Koziarska D, Król J, Nocoń D, Kubaszewski P, Rzepa T, Nowacki P (2018) Prevalence and factors leading to unemployment in MS (multiple sclerosis) patients undergoing immunomodulatory treatment in Poland. *PLoS ONE* 13:e0194117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194117>
- Krupp LB (2003) Fatigue in multiple sclerosis: Definition, Pathophysiology and Treatment. *CNS drugs*. 17:225–234
- Krupp LB, LaRocca N, Muir-Nash J, Steinberg A (1989) The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 46:1121–1123
- Kumar PM, Paing SST, Li H, Pavanni R, Yuen Y, Zhao Y, Tan EK (2015) Differential effect of caffeine intake in subjects with genetic susceptibility to Parkinson's Disease. *Sci Rep* 5:641. <https://doi.org/10.1038/srep15492>
- Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
- Kurtzke JF (1993) Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 6:382–427
- Kurtzke JF (2000) Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol* 6 Suppl 2:S134-40
- Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J (2009) Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 256:645–650. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0152-7>
- Lassmann H, van Horssen J, Mahad D (2012) Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 8:647–656. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.168>
- LaVito A (2018) FDA bans some pure caffeine powders and liquids that pack a potentially lethal punch. <https://www.cnbc.com/2018/04/13/fda-bans-some-pure-caffeine-powders-and-liquids.html>. Accessed 28 June 2018
- Lieberman HR, Stavinoha TB, McGraw SM, White A, Hadden LS, Marriott BP (2010) Use of dietary supplements among active-duty US Army soldiers. *Am J Clin Nutr* 92:985–995. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29274>

Anhang

- Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, Langer-Gould A, Strober S, Cannella B, Allard J, Klonowski P, Austin A, Lad N, Kaminski N, Galli SJ, Oksenberg JR, Raine CS, Heller R, Steinman L (2002) Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 8:500–508. <https://doi.org/10.1038/nm0502-500>
- Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB (2006) Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 113:2045–2053. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598664>
- Lublin FD (2014) New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* 72 Suppl 1:1–5. <https://doi.org/10.1159/000367614>
- Lublin FD RSC (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 83:278–286
- Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, Ramaglia V, Mason M, Huitinga I (2018) Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol* 135:511–528. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1818-y>
- Luerding R, Gebel S, Gebel E-M, Schwab-Malek S, Weissert R (2016) Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 7:46. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00046>
- Mahan LC, McVittie LD, Smyk-Randall EM, Nakata H, Monsma FJ, Gerfen CR, Sibley DR (1991) Cloning and expression of an A1 adenosine receptor from rat brain. *Mol Pharmacol* 40:1–7
- Maia L, Mendonca A de (2002) Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol* 9:377–382. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00421.x>
- Marks V KJF (1973) Absorption of caffeine from tea, coffee and coca cola. *Lancet* 1:827
- Martone PT, Estevez JM, Lu F, Ruel K, Denny MW, Somerville C, Ralph J (2009) Discovery of Lignin in Seaweed Reveals Convergent Evolution of Cell-Wall Architecture. *Curr Biol* 19:169–175. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.12.031>
- Massa J, O'Reilly EJ, Munger KL, Ascherio A (2013) Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 19:53–58. <https://doi.org/10.1177/1352458512448108>
- Maughan RJ, Griffin J (2003) Caffeine ingestion and fluid balance: a review. *J Hum Nutr Diet* 16:411–420. <https://doi.org/10.1046/j.1365-277X.2003.00477.x>
- McLellan TM, Lieberman HR (2012) Do energy drinks contain active components other than caffeine? *Nutr Rev* 70:730–744. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00525.x>
- McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR (2016) A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev* 71:294–312. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.001>
- McPherson PS, Kim YK, Valdivia H, Knudson CM, Takekura H, Franzini-Armstrong C, Coronado R, Campbell KP (1991) The brain ryanodine receptor: a caffeine-sensitive calcium release channel. *Neuron* 7:17–25
- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M (2005) Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology* 4:281–288. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5)
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert, JR, Reingold SC, Polman CH (2008) Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 14:1157–1174. <https://doi.org/10.1177/1352458508096878>
- Mills RJ, Young CA (2008) A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 101:49–60. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm122>

Anhang

- Mohamed RA, Agha AM, Nassar NN (2012) SCH58261 the selective adenosine A(2A) receptor blocker modulates ischemia reperfusion injury following bilateral carotid occlusion: role of inflammatory mediators. *Neurochem Res* 37:538–547. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0640-x>
- Möller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daumer M, Heesen C (2011) HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 17:1002–1009. <https://doi.org/10.1177/1352458511402410>
- Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD (2009) Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 9:246–258. <https://doi.org/10.1038/nri2527>
- Nait-Oumesmar B, Picard-Riera N, Kerninon C, Decker L, Seilhean D, Höglinger GU, Hirsch EC, Reynolds R, Baron-Van Evercooren A (2007) Activation of the subventricular zone in multiple sclerosis: evidence for early glial progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:4694–4699. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606835104>
- Nieber K (2017) The Impact of Coffee on Health. *Planta Med* 83:1256–1263. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115007>
- Niepel G, Tench CR, Morgan PS, Evangelou N, Auer DP, Constantinescu CS (2006) Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study. *J Neurol* 253:896–902. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0128-9>
- Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M, Krysko K, Rutatangwa A, Auvray C, Aljarallah S, Jin C, Mowry E, McCulloch C, Waubant E (2021) Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol* 20:38–48. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30354-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30354-9)
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D (2009) Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72:800–805. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a>
- Okuda DT, Mowry EM, Cree BAC, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, Pelletier D (2011) Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 76:686–692. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820d8b1d>
- Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, Ascherio A (2012) Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord* 27:1276–1282. <https://doi.org/10.1002/mds.25076>
- Parkinson FE, Fredholm BB (1990) Autoradiographic evidence for G-protein coupled A2-receptors in rat neostriatum using 3H-CGS 21680 as a ligand. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 342:85–89. <https://doi.org/10.1007/bf00178977>
- Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB (2009) Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 15:258–261. <https://doi.org/10.1177/1352458508097466>
- Patsopoulos NA (2018) Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med* 8:a028951. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028951>
- Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, Raj T, Gourraud P-A, Stranger BE, Oksenberg J, Olsson T, Taylor BV, Sawcer S, Hafler DA, Carrington M, Jager PL de, Bakker PIW de (2013) Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet* 9:e1003926. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003926>
- Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D (2014) Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland : Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance). *Nervenarzt* 85:990–998. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4097-4>
- Phyo AZZ, Demaneuf T, Livera AM de, Jelinek GA, Brown CR, Marck CH, Neate SL, Taylor KL, Mills T, O'Kearney E, Karahalios A, Weiland TJ (2018) The Efficacy of Psychological Interventions for Managing Fatigue in People With

Anhang

- Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 9:149. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00149>
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C (2017) Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 14:35–45. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014>
- Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Gruszka E, Biel Ł, Kamińska K, Konieczna K (2013) Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 34:1291–1296. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1229-0>
- Ponsonby A-L, Lucas RM, Dear K, van der Mei I, Taylor B, Chapman C, Coulthard A, Dwyer T, Kilpatrick TJ, McMichael AJ, Pender MP, Valery PC, Williams D (2013) The physical anthropometry, lifestyle habits and blood pressure of people presenting with a first clinical demyelinating event compared to controls: the Ausimmune study. *Mult Scler* 19:1717–1725. <https://doi.org/10.1177/1352458513483887>
- Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF (2013) Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)* 19:901–921. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000433291.23091.65>
- Popp RFJ, Fierlbeck AK, Knüttel H, König N, Rupprecht R, Weissert R, Wetter TC (2017) Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. *Sleep Med Rev* 32:95–108. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.03.004>
- Qi H, Li S (2014) Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 14:430–439. <https://doi.org/10.1111/ggi.12123>
- Reppert SM, Weaver DR, Stehle JH, Rivkees SA (1991) Molecular cloning and characterization of a rat A1-adenosine receptor that is widely expressed in brain and spinal cord. *Mol Endocrinol* 5:1037–1048. <https://doi.org/10.1210/mend-5-8-1037>
- Ribeiro JA, Sebastião AM (2010) Caffeine and Adenosine. *J Alzheimers Dis* 20:S3-S15. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1379>
- Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A (2003) Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 61:1122–1124. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000081305.66687.d2>
- Rivkees SA, Price SL, Zhou FC (1995) Immunohistochemical detection of A1 adenosine receptors in rat brain with emphasis on localization in the hippocampal formation, cerebral cortex, cerebellum, and basal ganglia. *Brain Res* 677:193–203. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00062-u](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00062-u)
- Rocca M, Meani A, Riccitelli G, Colombo B, Rodegher M, Falini A, Comi G, Filippi M (2016) Abnormal adaptation over time of motor network recruitment in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler* 22:1144–1153
- Rosenberg GA, Appenzeller O (1988) Amantadine, Fatigue, and Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 45:1104–1106. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520340058012>
- Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P (2012) Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 79:2140–2145. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182752ea8>
- Santangelo G, Altieri M, Gallo A, Trojano L (2019) Does cognitive reserve play any role in multiple sclerosis? A meta-analytic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 30:265–276. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.02.017>
- Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Edkins S (2011) Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476:214–219. <https://doi.org/10.1038/nature10251>
- Sheth S, Brito R, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V (2014) Adenosine receptors: expression, function and regulation. *Int J Mol Sci* 15:2024–2052. <https://doi.org/10.3390/ijms15022024>
- Shinoda K, Matsushita T, Nakamura Y, Masaki K, Sakai S, Nomiyama H, Togao O, Hiwatashi A, Niino M, Isobe N, Kira J-I (2020) Contribution of cortical lesions to cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. *Sci Rep* 10:5228. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61012-3>

Anhang

- Smith MM, Arnett PA (2005) Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 11:602–609. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1204oa>
- Sonsalla PK, Wong L-Y, Harris SL, Richardson JR, Khobahy I, Li W, Gadad BS, German DC (2012) Delayed caffeine treatment prevents nigral dopamine neuron loss in a progressive rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 234:482–487. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.022>
- Speer K, Kölling-Speer I (2006) The lipid fraction of the coffee bean. *Braz. J. Plant Physiol.* 18:201–216. <https://doi.org/10.1590/S1677-04202006000100014>
- Spiller GA (1998) Caffeine: The chemical components of coffee. CRC Press
- Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M (2005) Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 64:1139–1143. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158272.27070.6A>
- Steimer J, Weissert R (2017) Effects of Sport Climbing on Multiple Sclerosis. *Front Physiol* 8:1021. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01021>
- Sundström P, Nyström L (2008) Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14:1031–1035. <https://doi.org/10.1177/1352458508093615>
- Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D (1994) Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 34:320–323. <https://doi.org/10.1159/000117070>
- Tajik N, Tajik M, Mack I, Enck P (2017) The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature. *Eur J Nutr* 56:2215–2244. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1379-1>
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17:162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Vana AC, Flint NC, Harwood NE, Le TQ, Fruttiger M, Armstrong RC (2007) Platelet-derived growth factor promotes repair of chronically demyelinated white matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 66:975–988. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181587d46>
- Veauthier C, Paul F (2016) Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose : Ein Behandlungsalgorithmus (Therapy of fatigue in multiple sclerosis : A treatment algorithm). *Nervenarzt* 87:1310–1321. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0128-7>
- Wang T, Xi N-n, Chen Y, Shang X-f, Hu Q, Chen J-F, Zheng R-y (2014) Chronic caffeine treatment protects against experimental autoimmune encephalomyelitis in mice: therapeutic window and receptor subtype mechanism. *Neuropharmacology* 86:203–211. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.029>
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 46:878–886
- Weissert R (2013) The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 8:857–866. <https://doi.org/10.1007/s11481-013-9467-3>
- Xu J-G, Hu Q-P, Liu Y (2012) Antioxidant and DNA-Protective Activities of Chlorogenic Acid Isomers. *J Agric Food Chem* 60:11625–11630. <https://doi.org/10.1021/jf303771s>
- Zhao Y, Wang J, Balleve O, Luo H, Zhang W (2012) Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. *Hypertens Res* 35:370–374. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.195>

Danksagung

9 Danksagung

Hiermit möchte ich von Herzen allen Personen danken, die zu der Entstehung dieser Arbeit und dem erfolgreichen Abschluss meines Studiums beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Weißert, meinem Doktorvater und Betreuer, zum einen für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit, zum anderen aber besonders für die durchgehend hervorragende Betreuung, die ständige Erreichbarkeit sowie die viele konstruktive Kritik und geduldige Unterstützung über die Jahre.

Herrn Prof. Dr. Volker Busch, für die Übernahme der Zweitkorrektur dieser Arbeit.

Allen Patienten und Patientinnen, die sich bereit erklärt haben an den Studien teilzunehmen, für ihre Mühe und für viele nette Gespräche.

Meiner Familie, für Alles was sie mir ermöglicht haben und für die ständige, bedingungslose Unterstützung.

Meiner Schwester, ohne die ich das Medizinstudium vielleicht nicht angefangen hätte, für die vielen hilfreichen Tipps, die Motivation über die Jahre und fürs immer da sein.

Meinen Freunden, ohne die das Studium nicht mal halb so schön gewesen wäre, für den ständigen Rückhalt, die gegenseitige Motivation und die vielen Erinnerungen.

Und besonders meinem Freund, für so viel Geduld, Unterstützung und Antworten auf fast alle meine Fragen und für Alles!