

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

*SCHMERZARTEN UND DEREN HÄUFIGKEITEN BEI PATIENTEN MIT
MULTIPLER SKLEROSE*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lisa Grimm

2021

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

*SCHMERZARTEN UND DEREN HÄUFIGKEITEN BEI PATIENTEN MIT
MULTIPLER SKLEROSE*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lisa Grimm

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Norbert Wodarz
Tag der mündlichen Prüfung:	04.04.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Epidemiologie.....	5
1.2 Pathogenese	6
1.3 Verlaufsformen.....	8
1.4 Diagnostik und Symptome	10
1.4.1 Symptome	10
1.4.1.1 Schmerz	11
1.4.2 Untersuchungen bei Verdacht auf MS.....	17
1.4.3 Diagnosestellung.....	19
1.5 Therapie	22
1.5.1 Schubtherapie	22
1.5.2 Verlaufsmoifizierende Therapie.....	22
1.6 Zielsetzung der Arbeit	24
2. Material und Methoden.....	25
2.1 Vorstellung des Patientenkollektivs	25
2.2 Erhebung zusätzlicher Patientendaten.....	25
2.3 Fragebogen.....	26
2.4 Statistische Software SPSS	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Patientenkollektiv	29
3.1.1 Alter und Geschlecht	30
3.1.1.1 „Pain Group“	30
3.1.1.2 „No Pain Group“	31
3.1.2 Verteilung der Verlaufsformen.....	32
3.1.2.1 Verlaufsformen in der Pain Group	32
3.1.2.2 Verlaufsformen in der No-Pain-Group.....	33
3.1.3 Anzahl der Krankheitsjahre	33
3.1.3.1 Krankheitsjahre der Pain Group	34
3.1.3.2 Krankheitsjahre der No-Pain Group	34
3.1.4 Diagnostische Angaben	35
3.1.4.1 Ergebnisse der Pain Group	35
3.1.4.2 Ergebnisse der No-Pain Group	36
3.1.5 Quantifizierung der körperlichen Funktionssysteme.....	37

3.1.5.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	37
3.1.5.1.1 EDSS der Pain Group	37
3.1.5.1.2 EDSS der No-Pain Group.....	38
3.1.5.2 Multiple Sclerosis Functional Composite Scale	39
3.1.5.2.1 MSFC Ergebnisse Pain Group	39
3.1.5.2.2 MSFC Ergebnisse No-Pain Group	41
3.1.6 Verlaufsmodifizierende Therapie.....	43
3.1.6.1 Ergebnisse der Pain Group	43
3.1.6.2 Ergebnisse der No-Pain Group	45
3.1.7 Nebendiagnosen	48
3.1.7.1 Ergebnisse der Pain und No-Pain Group	48
3.1.8 Zusammenfassende Gegenüberstellung Pain- und No-Pain Group.....	51
3.2 Arten und Häufigkeiten von Schmerz – Auswertung des Fragebogens	52
3.2.1 Schmerzlokalisierung	52
3.2.2 Schmerzqualität.....	53
3.2.3 Schmerzintensität.....	54
3.2.4 Dauer und weitere Verlaufsbeschreibung des Schmerzes.....	55
3.2.5 Schmerzauslöser.....	57
3.2.6 Schmerzmedikation.....	58
4. Diskussion.....	60
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	60
4.2 Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Forschungsliteratur.....	60
4.2.1 Ergebnisse der Pain Group und der No-Pain Group	60
4.2.1.1 Alter und Geschlecht	60
4.2.1.2 Verlaufsformen	61
4.2.1.3 Verteilung der Krankheitsjahre	62
4.2.1.4 Liquor- und kernspintomographische Untersuchung	62
4.2.1.5 Visuell und motorisch evozierte Potentiale	63
4.2.1.6 Ergebnisse zur körperlichen Funktionsprüfung	63
4.2.1.7 Diskussion der verlaufsmodifizierenden Therapien	65
4.2.1.8 Diskussion der Nebendiagnosen.....	65
4.2.2 Ergebnisse der Schmerzauswertung.....	67
4.2.2.1 Schmerzprävalenz und Risikofaktoren	67
4.2.2.2 Diskussion der Schmerzlokalisierung	68
4.2.2.3 Diskussion der Schmerzintensität und -dauer	69

4.2.2.4 Klassifizierung der Schmerzen	71
4.2.2.5 Diskussion der Schmerzmedikation	72
4.3 Limitationen der Studie.....	74
4.3.1 Querschnittsstudiendesign	74
4.3.2 Einschlusskriterien des Patientenkollektivs	74
4.3.3 Information Bias	75
4.3.4 Selection Bias.....	75
4.3.5 Anwendbarkeit auf andere Systeme.....	75
4.3.6 Das Fehlen gezielter weiterführender Diagnostik	75
4.4 Stärken der Studie.....	76
4.4.1 Umfang und Aufbau des Fragebogens.....	76
4.4.2 Umfangreiche Datenerhebung eines in Deutschland in geringem Maße untersuchten Themengebietes	76
4.5 Ausblick.....	77
4.5.1 Weitere Forschungsmöglichkeiten basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit.....	77
4.5.1.1 Erweiterung der Diagnostik zur Klassifizierung der Schmerzen	77
4.5.1.3 Rolle der immunmodulatorischen Therapien	77
4.5.1.2 Untersuchung und Überprüfung der aktuellen Schmerzmedikation	78
5. Zusammenfassung.....	79
6. Anhang.....	83
6.1 Schmerzfragebogen	83
7. Literaturverzeichnis	86
8. Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis:

cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EDSS	Expanded Disability Status Scale
IgG	Immunglobulin G
IL-17	Interleukin 17
IL-22	Interleukin 22
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
MBP	basisches Myelinprotein
Mdn	Median
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Scale
MSIF	internationale MS-Gesellschaft
MVD	mikrovaskuläre Dekompression
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PPMS	primary progressive multiple sclerosis
RIS	radiologisch isoliertes Syndrom
RRMS	relapsing – remitting multiple sclerosis
SD	Standardabweichung
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis
TN	Trigeminusneuralgie
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UVB	Sonnenlicht
VAS	visuelle Analogskala
VEP	visuell evozierte Potentiale
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der zahlreiche Entzündungsreaktionen in der weißen und auch der grauen Substanz von Gehirn und Rückenmark auftreten. Mit ca. 200 000 deutschlandweit aufgeführten MS-Diagnosen unter den Versicherten der gesetzlichen Krankenkasse zählt die MS zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen unter jungen Erwachsenen in Deutschland (1). Sie manifestiert sich vorwiegend in einem Alter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei Frauen im häufiger in einem Verhältnis von ca. 3:1 erkranken (2,3). Der MS-Atlas, ein gemeinsames Projekt der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der internationalen MS-Gesellschaft (MSIF), zählte in einer 2013 durchgeführten Datenerhebung von weltweit 112 Ländern 2,3 Millionen MS-Patienten. In der ersten Untersuchung vom Jahr 2008 belief sich diese Anzahl noch auf 2,1 Millionen Patienten. Als mögliche Erklärungsansätze für den Prävalenzanstieg gelten eine gesteigerte Lebenserwartung, neue Methoden in der Diagnostik mit einer verbesserten Früherkennung, sowie ein dichteres Netzwerk an Neurologen (4). Auch in Deutschland wurde ein Anstieg der Diagnoseprävalenz von 0,25% aus dem Jahr 2009 auf 0,32% von 2015 verzeichnet, welche sich aus einer deutschlandweiten und krankenkassenübergreifenden Datenerhebung ergab (5). Diese Daten verdeutlichen den wachsenden Stellenwert der MS im Formenkreis neurologischer Erkrankungen. Im Hinblick auf die globale Verteilung der Prävalenz ordnet sich Deutschland in der höchsten Kategorie mit mehr als 100 MS-Patienten pro 100 000 Einwohner ein. Ebenso zu dieser Kategorie zählen das restliche Europa, Nordamerika und Australien (4). Des Weiteren konnte in Deutschland eine heterogene räumliche Verteilung der Erkrankungsprävalenz mit einem West-Ost-Gefälle verzeichnet werden (5).

1.2 Pathogenese

Die MS ist durch eine chronische Entzündung im ZNS gekennzeichnet, welche eine Demyelinisierung und Schädigung der Axone, sowie eine reaktive Gliose zur Folge hat (6). Der genaue Auslöser, der zu dieser Veränderung führenden Prozesse ist bisher noch ungeklärt. Belegt ist, dass eine multifaktorielle genetische Prädisposition vorliegt, wobei mehr als 100 Genloki identifiziert wurden, welche in Assoziation mit MS auftreten (7). Das HLA-DRB1*15- Gen, welches für den HLA-II-Komplex kodiert und somit die T-Zell-Aktivierung beeinflusst, weist darunter die höchste Signifikanz auf (8,9). Des Weiteren ist bekannt, dass ein Zusammenhang mit bestimmten Infektionen besteht. Das Epstein-Barr-Virus spielt hierbei die größte Rolle. Abdelrahman et al. (2014) konnten nachweisen, dass MS-Patienten häufiger EBNA-IgG positiv waren als die Vergleichsgruppen und dazu einen höheren EBNA-IgG-Serumspiegel aufwiesen (10). Eine Infektion mit EBV gilt daher als Trigger für die Entwicklung einer MS bei entsprechendem Genotyp, nicht aber als Voraussetzung für eine Manifestation. Dies wäre erst dann der Fall, wenn durch eine Vakzination gegen die Viren, der Ausbruch der Erkrankung verhindert werden könnte (11). Des Weiteren gilt der Vitamin D Stoffwechsel als Umweltfaktor im Zusammenhang mit der Entstehung und dem Verlauf der MS. Zu niedrige 25-Hydroxy-Vitamin D- Spiegel begünstigen Beobachtungsstudien nach die Manifestation der Erkrankung, wohingegen normal hohe Vitamin D-Konzentrationen im Serum und Sonneneinstrahlung einen protektiven Effekt zeigen (12–14). 25-Hydroxy-Vitamin D ist ein Maß für den Vitamin D-Status im Serum, allerdings auch ein Marker für kürzliche Sonnenlichtexposition (UVB) (12). Aktuell wird untersucht, ob sich eine alleinige Phototherapie ohne zusätzliche Vitamin D-Substitution positiv auf den Vitamin D-Serumspiegel bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) auswirkt. Dies könnte einen möglichen neuen Ansatz bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Vitamin D Stoffwechsel und der Erkrankung darstellen (12).

Als weiterer Risikofaktor für das Entstehen und den Verlauf der MS ist der Tabakkonsum zu nennen. Die durch das Rauchen vorgeschädigte und damit Infekt anfälligere Lunge und die Luftverschmutzung gelten hierbei als begünstigende Faktoren für ein Schubereignis (15,16). Aus Studien geht hervor, dass MS-Patienten von einer Tabakkarenz profitieren und dies den Verlauf ihrer Erkrankung positiv beeinflusst (17). Aber nicht nur auf aktives Rauchen sollte verzichtet werden, der negative Einfluss

von Tabak konnte ebenfalls beim Passivrauchen festgestellt werden (17).

All die genannten Faktoren begünstigen das Entstehen einer Autoimmunreaktion, welche durch eine aktive Entzündung die Myelinscheiden sowie Axone und Glia schädigt, dadurch Reparaturmechanismen und eine postinflammatorische Gliose auslöst und letztendlich im Zusammenspiel mit neurodegenerativen Prozessen zu den MS-typischen Läsionen führt (18,19). Die Autoimmunreaktion beginnt mit der verstärkten Einwanderung autoreaktiver T-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn (19). Diese konnten zuvor über das Fehlschlagen der positiven und negativen Selektion im Thymus in den Blutkreislauf gelangen (20). Für die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen sind das Phänomen des molekularen Mimikry und die Bystander-Aktivierung von Bedeutung (21,22). Infektiöse und körpereigene Antigene besitzen in einigen Fällen strukturelle Ähnlichkeit. Bei einer Infektion mit dem strukturähnlichen Antigen kann es zu einer Kreuzreaktion der T-Zellen kommen, wodurch die ausgelöste Immunantwort gegen die Selbstantigene gerichtet wird. Dies bezeichnet man als molekulares Mimikry (21). Bei der Bystander-Aktivierung werden autoreaktive T-Zellen bei einer Infektion durch Antigen-präsentierende Zellen oder durch Proteine, die aufgrund von Gewebeschädigung freiliegen, unspezifisch aktiviert (21,23). Als enzephalitogenes Autoantigen, auf welches autoreaktive T-Zellen spezifisch reagieren, konnte unter anderem das basische Myelinprotein (myelin basic protein, MBP) detektiert werden (24). Andere Myelinproteine, zum Beispiel das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) oder das axogliale Contactin-2-Antigen können ebenfalls eine spezifische T-Zell-Antwort auslösen (25,26). Die Identifizierung weiterer relevanter spezifischer Autoantigene ist aktuell noch nicht abgeschlossen und weiterhin im Fokus von Forschungsarbeiten.

Die Kontrollmechanismen der peripheren Toleranz verhindern im Normalfall, dass autoreaktive aktivierte T-Zellen ihr Zielorgan erreichen (20). Zu diesen Kontrollmechanismen zählen unter anderem CD4⁺ und CD25⁺ regulatorische T-Zellen. Allerdings zeigten Untersuchungen bei MS-Patienten eine verringerte Effektorfunktion dieser Zellen, was zur Abnahme der immunologischen Selbsttoleranz führt (27).

Durch solche Regulationsdefekte gelangen die autoreaktiven T-Zellen ins Gehirn, wobei es sich vor allem um einen bestimmten T-Zell-Subtyp, die Th17-Zelle, handelt. Diese produziert Interleukin 17 (IL-17), welches zusammen mit Interleukin-22 (IL-22) die Tight Junctions der Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke zerstört und somit die Emigration von Th17-Zellen vom Blut ins Gehirn ermöglicht. Außerdem sind die

Th17-Zellen in der Lage CD4+ T-Zellen zu rekrutieren (28). Somit setzt die Immigration der autoreaktiven T-Zellen eine immunologische Kaskade in Gang, bei der viele verschiedene Mechanismen zu einer B-Zell-, Makrophagen- und zytotoxischer T-Zell-Immigration ins ZNS führen und dies letztendlich im Zusammenspiel mit Antikörperproduktion, Komplementaktivierung und der Entstehung freier Radikale eine aktive Entzündung hervorruft. Doch eine Entzündung allein führt nicht zwangsläufig zu Entmarkungsherden und axonalem Schaden, weshalb weitere Mechanismen als Ursache in Betracht gezogen werden müssen, beispielsweise das Vorhandensein demyelinisierender Antikörper. Wie bereits erwähnt, wurden einige potenzielle Autoantigene detektiert, gegen welche sich die T-Zell-Antwort richtet. So wird als mögliches Autoantigen für Antikörper vermittelte Reaktionen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) diskutiert (25). Es zählt wie das MBP zu den Myelinproteinen und kommt ausschließlich im ZNS an der äußeren Oberfläche des Myelins vor. Neben Antikörpern gegen MOG fanden sich noch weitere Antikörper, die gegen verschiedene Myelinproteine, Oligodendrozyten oder Kaliumkanäle gerichtet sind (21,29). Allerdings werden die Antikörper auch bei Gesunden beschrieben, weshalb deren Spezifität noch umstritten ist. Jedoch ist das Ansprechen von Patienten auf Plasmapherese ein Indiz für deren Rolle in der Pathogenese der MS (30–32). So wie die Frage der Antikörperspezifität bleiben noch viele weitere Themen offen, weshalb die Ergründung der genauen Mechanismen der Pathogenese der MS auch in den kommenden Jahren ein hochaktives Forschungsgebiet bleiben wird.

1.3 Verlaufsformen

Bei der Multiplen Sklerose kann ein schubförmiger von einem chronisch progredienten Verlauf unterschieden werden. Des Weiteren ist die Aktivität der Erkrankung kennzeichnend für die Verlaufsform (33). So bildet die schubförmige MS (RRMS) mit einer Häufigkeit von ca. 74% laut MS-Register in Deutschland die größte Gruppe unter den Verlaufsformen (34). Die RRMS kann sich in einem aktiven oder nicht-aktiven Stadium befinden, welches sich einerseits radiologisch anhand neuer kontrastmittelanreichernder Läsionen in der MRT oder andererseits klinisch mit Symptomen eines akuten Schubes festlegen lässt (33). Wie der Name verweist, sind Schubereignisse für den schubförmigen Verlauf kennzeichnend, welche Residuen hinterlassen oder vollständig remittieren können. In der Kategorie des chronisch progredienten

Verlaufs ist zwischen der primären (PPMS) und sekundären (SPMS) Form zu unterscheiden. Bei der primär chronisch-progrediente MS stellt sich von Beginn an eine fortlaufende Verschlechterung der Erkrankung dar, wobei gelegentliche Verbesserungen oder Stillstand der Progression nicht ausgeschlossen sind (35). Die sekundär chronisch-progrediente MS zeichnet sich durch einen schubförmigen Beginn mit Übergang in eine progrediente Krankheitsphase aus, in welcher weiterhin Schübe auftreten und Remissionen oder Plateaus vorhanden sein können (35). Dieser Übergang von schubförmig remittierendem zu progredientem Verlauf tritt Untersuchungen zufolge bei ca. 30-40% der Patienten mit einer Krankheitsdauer von ungefähr 10 Jahren auf (36). In Deutschland ergab eine Datenerhebung vom MS-Register im Jahr 2018 bezüglich der Häufigkeiten der Verlaufsformen einen Anteil von 16% für die sekundär chronisch-progrediente MS und einen Anteil von 5,5% für die primäre Form bei Erstdiagnosestellung (34).

Als weitere Unterformen der MS sind das Klinisch isolierte und das Radiologisch isolierte Syndrom zu nennen (33,35). Das Klinisch isolierte Syndrom (KIS) bezeichnet das erstmalige Auftreten von Symptomen, die auf eine mögliche entzündliche ZNS-Erkrankung zurückzuführen sind. Dabei können bildmorphologisch stumme ZNS-Läsionen zu erkennen sein, wobei allerdings die zeitliche Dissemination fehlt, weshalb die McDonald-Kriterien zur Diagnosestellung einer anderen Verlaufsform der MS nicht erfüllt sind (37). Patienten mit einem KIS und einem Nachweis cerebraler Läsionen entwickeln mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eine Multiple Sklerose (37,38). Das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) ist durch den Nachweis cerebraler Läsionen ohne das Auftreten klinischer Symptome gekennzeichnet. Aus einer retrospektiven Studie ging hervor, dass einige Patienten mit RIS klinische Symptome und somit eine MS entwickelten. Dabei galten das männliche Geschlecht, junges Alter bei Diagnosestellung und spinale Läsionen als Risikofaktoren (39).

1.4 Diagnostik und Symptome

1.4.1 Symptome

Die MS präsentiert sich mit einer vielgestaltigen Symptomatik, welche auf die unterschiedlich lokalisierten Läsionen im ZNS zurückzuführen ist. Deshalb können keine spezifischen, sondern eher MS-typische Symptome benannt werden. Es können sowohl das motorische, sensible und autonome System betroffen sein, als auch Hirnstamm- und Hirnnerven-, sowie neuropsychologische Symptome auftreten (19). Zu den motorischen Störungen zählen die Muskelschwäche der Extremitäten, Spastiken und tonische Krämpfe. Für das sensorische System sind Par-, Dys- und Pallesthesien an Händen und Füßen, sowie ein sensibleres Temperaturempfinden typisch (40,41). Unter den Hirnnerven ist der N. opticus im Rahmen einer Optikusneuritis häufig betroffen. Bei ca. 20% der Patienten präsentiert sich die Optikusneuritis als Initialsymptom der MS (42). Dabei tritt meist unilateral ein Visusverlust auf, welcher zum Teil mit Schmerzen einhergehen kann (42).

Oft beschreiben MS-Patienten eine Gleichgewichtsstörung oder eine Gangunsicherheit. Die Ursache dafür können sowohl das beschriebene sensorische Defizit und die Muskelschwäche, als auch eine cerebelläre Funktionsstörung, eine vestibuläre Dysfunktion oder ein Zusammenspiel dieser Faktoren sein (40).

Neuropsychologisch sind vor allem kognitive Defizite, depressive Symptome und Fatigue charakteristisch. Kognitive Beeinträchtigungen finden sich vor allem beim konzeptionellen Denken, bei der anhaltenden, komplexen Aufmerksamkeit, sowie in der visuell-räumlichen Wahrnehmung und in der Flüssigkeit der Sprache (43). Depressive Episoden sind mit einer Prävalenz von 50% unter MS-Patienten ungefähr zwei- bis dreimal so häufig als in der Normalbevölkerung (44). Kennzeichnend sind dabei Interessenverlust, eine gedrückte bis gleichgültige Stimmungslage und Antriebsarmut. Somit ist das klinische Bild der depressiven Störung dem der Fatigue sehr ähnlich. Denn diese wird mit dem Gefühl fehlender Energie beschrieben, welches im Zusammenspiel mit einer Muskelschwäche ebenfalls zu einer Antriebsminderung führt (40). Dieses den Alltag sehr beeinträchtigende Symptom tritt mit einer ermittelten Prävalenz von über 50% sehr häufig auf (45). Abschließend erfolgt die Betrachtung der vegetativen Symptome, wozu Blasen- und Darmentleerungsstörungen, sowie Sexualfunktionsstörungen zählen. Die häufigste Form der

Blasenentleerungsstörung ist die sogenannte „überaktive Blase“ mit einer Hyperreflexie und Hyperaktivität des M. detrusor. Dies führt zu häufigerem Wasserlassen, erhöhtem Harndrang und zum Teil zu Inkontinenz (40,46). Sexualfunktionsstörungen sind multifaktoriell bedingt und sehr komplex. Es können primäre Störungen, welche durch einen direkten Nervenschaden verursacht werden, von sekundären, durch körperliche Behinderung hervorgerufene Beeinträchtigungen und tertiären, also emotional und sozial bedingten Störungen unterschieden werden (47). Am häufigsten wurden erektile Dysfunktion bei Männern und Verlust der Libido bei Frauen mit einer Prävalenz von bis zu 70% beobachtet (48).

Die kurze, überblicksartige und keineswegs vollständige Beschreibung des abwechslungsreichen Bildes an Symptomen im Rahmen einer MS-Erkrankung untermauert den umgangssprachlich etablierten Namen der MS als „Krankheit der tausend Gesichter“.

1.4.1.1 Schmerz

Schmerz ist ein wichtiges Symptom bei Patienten mit MS, welches negative Auswirkungen auf den beruflichen Alltag, Freizeitaktivitäten und den Gemütszustand der Betroffenen hat und somit einen bedeutsamen Faktor zur Einschätzung der Lebensqualität darstellt (49). Eine Metaanalyse von 17 Studien aus dem Jahr 2012 ermittelte eine durchschnittliche Prävalenz von 63% unter den Befragten, wobei Prävalenzwerte aus anderen Studien eine Spanne von ca. 30-90% aufwiesen (50–52). Mögliche Ursachen für die Differenz dieser Ergebnisse sind eine bis dato noch fehlende einheitlich anerkannte Kategorisierung und unterschiedliche Einschlusskriterien bezüglich der Dauer und dem Zeitpunkt (z.B. aktuell oder jemals) von Schmerzen (53). Dadurch resultieren große Unterschiede in der Methodik und in den Auswahlkriterien der Stichproben der Studien (50,54). Aber nicht nur die Zahlen zur Prävalenz weisen durch das unterschiedliche Studiendesign große Schwankungen auf, auch über die möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung von Schmerzen im Krankheitsverlauf herrscht keine Klarheit. So berichten einige Studien, die Schmerzprävalenz steige mit zunehmendem Alter, dem weiblichen Geschlecht, erhöhter Krankheitsdauer und erhöhtem EDSS (55,56), andere wiederum konnten dahingehend keinen Zusammenhang detektieren (57).

Zur Einteilung der Schmerzen unterscheidet die DGN in der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS vier Gruppen, welche im Folgenden erläutert werden.

Eine Kategorie umfasst „Zentrale neuropathische Schmerzen oder Missempfindungen, kontinuierlich oder intermittierend, deren Ursache in erster Linie in der Grunderkrankung selbst zu suchen ist“, wozu Extremitätenschmerzen, Trigeminusneuralgie, Lhermitte-Zeichen und Augenbewegungsschmerz bei Optikusneuritis aufgelistet werden. Neuropathische Schmerzen entstehen durch Läsionen im Bereich des somatosensorischen Systems (58). Kennzeichen des neuropathischen Schmerzes können eine stechende oder brennende Schmerzqualität, das Einsetzen von Schmerzattacken ohne Auslöser, die schmerzhafte Empfindung bei leichter Berührung der Haut, sowie ein sensorisches Defizit und das Fehlen einer anderen Erklärung für die Schmerzen sein (59). Durch die Schädigung eines Nerven entwickeln die verletzten und unverletzten Afferenzen der innervierten Region eine spontane Aktivität und eine erhöhte Sensibilität gegenüber mechanischen Reizen, es wird eine Immunantwort induziert und es bildet sich an der Schädigungsstelle ein Neurom. Infolgedessen kommt es zu einer sekundären Hyperalgesie, welche vermutlich durch Mechanismen der zentralen Sensibilisierung hervorgerufen wird (59). Ein solcher Mechanismus wird durch die „intakte Nozizeptor-Hypothese“ beschrieben, welche besagt, dass unbeschädigte Nozizeptoren, die den Bereich des verletzten Nervs innervieren, mit einer Spontanaktivität agieren, wodurch anhaltende Schmerzen generiert werden können (60). Einen weiteren Mechanismus stellt die „verletzte Afferenz-Hypothese“ dar, welche die spontane Aktivität und erhöhte Empfindlichkeit des durch die Verletzung entstandenen Neuroms als Ursache der Hyperalgesie beschreibt (61). Die Hyperalgesie zeigt sich bei den Betroffenen vor allem gegenüber thermischen Reizen, wohingegen die Sensibilität für Vibrations- und Tastempfinden verringert sein können. Diese Beobachtung legt nahe, dass das Spinothalamische System die ursächliche Läsionslokalisation zur Entstehung neuropathischer Schmerzen darstellt (62). Auch der Immunreaktion wird bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen eine entscheidende Rolle zugeordnet (63,64). Experimente zeigen, dass vor allem die Aktivierung der Mikroglia, die Phagozytosezellen des ZNS, und deren Ausschüttung von IL-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor α (TNF α) zur Generierung von Schmerzen führen (65,66). Doch inwieweit welche Bestandteile des zentralen und peripheren Immunsystems die Schmerzentstehung beeinflussen und zu deren Aufrechterhaltung beitragen, ist noch nicht abschließend geklärt.

In den angegebenen Prävalenzwerten der Schmerzgruppen verzeichnen neuropathische und nozizeptive Schmerzen das häufigste Vorkommen. Auch andere Datenerhebungen ergeben bei neuropathischen Schmerzen eine hohe Prävalenz unter den MS-Patienten (50,67).

Der zum neuropathischen Formenkreis gehörende anhaltende Extremitätenschmerz, welcher als brennendes Gefühl beschrieben wird, weist eine Prävalenz von bis zu 28% auf und tritt im Zusammenhang mit einem progressiven Krankheitsverlauf gehäuft auf (54,68). Bei Betroffenen konnten größtenteils in der MRT Plaques im Rückenmark im Hals- und Brustwirbelsäulenbereich festgestellt werden, diese Läsionen könnten pathophysiologisch die Ursache der Schmerzen darstellen (69). Zudem wurde ermittelt, dass vor allem die untere Extremität und dies zumeist bilateral von den Schmerzen betroffen ist (50,70). Dies könnte daher rühren, dass die somatotopische Gliederung und die Länge der Fasern der unteren Extremität des Tractus spinothalamicus und corticospinalis diese eher für Demyelinisierungsprozesse prädestiniert (69).

Als weiterer neuropathischer Schmerz ist die Trigeminusneuralgie (TN) zu nennen, welche bei ca. 5% der MS-Patienten auftritt (70). Definitionsgemäß handelt es sich um kurze, stromstoßähnliche Schmerzattacken im Gesicht im Bereich der Äste des N. trigeminus, dabei ist die klassische von der sekundären Form zu unterscheiden. Bei der klassischen TN liegt nach Ausschluss anderer Ursachen eine neurovaskuläre Kompression vor. Die sekundäre TN tritt im Zusammenhang mit einer Grunderkrankung auf und geht häufig mit einem sensorischen Defizit einher. Die TN im Rahmen der MS gehört zur Gruppe der sekundären Trigeminusneuralgien und ist auf Läsionen der Pons und/oder der Eintrittsstelle der Trigeminuswurzel zurückzuführen (71,72). Die Behandlung der klassischen TN erfolgt nach Nichtansprechen auf eine medikamentöse Therapie chirurgisch z.B. mittels mikrovaskulärer Dekompression (MVD) mit guten Resultaten (73). Die Anwendung der MVD bei MS assoziierter TN zeigt ebenfalls eine Schmerzlinderung, diese ist allerdings von kurzer Dauer und weist ein hohes Schmerzrezidiv auf, wodurch die chirurgische Behandlung der MS assoziierten TN als ungeeignete Maßnahme eingestuft wurde (74–76). Das kurze Ansprechen auf den chirurgischen Eingriff weist allerdings darauf hin, dass die neurovaskuläre Kompression ebenfalls ursächlich für die Schmerzen bei MS-Patienten sein kann. Es wird davon ausgegangen, dass die MS die Auswirkungen der neurovaskulären Kompression zudem noch verstärken kann (71,72).

Des Weiteren ist das Lhermitte-Phänomen mit einer Prävalenz von ca. 15% zu nennen (77). Es beschreibt ein kurzes elektroshockähnliches Gefühl bei Inklination des Kopfes, welches sich die Wirbelsäule entlang bis in die Extremitäten hinein fortlaufend ausbreitet (19). Durch eine Demyelinisierung im Bereich des cervikalen Marks kann es in den Axonen zu spontanen Entladungen kommen, dies wird anschließend als kurzes elektrisierendes Gefühl wahrgenommen (19,69). So konnte bei vielen MS-Patienten mit positivem Lhermitte-Phänomen cervikalen Läsion in der MRT nachgewiesen werden (77).

Neben den neuropathischen Schmerzen werden in der Leitlinie die nozizeptiven Schmerzen als weitere Gruppe aufgeführt. Hierunter werden „muskuloskelettale Schmerzen, bei denen entweder eine primäre (z.B. Spastik, schmerzhaft tonische Spasmen) oder eine überwiegend sekundäre oder reaktive Genese (Rückenschmerzen) anzunehmen ist“ zusammengefasst (53). Nozizeptiven Schmerzen entstehen durch eine Aktivierung der Nozizeptoren nach tatsächlich oder potenziell schädlichen Reizen auf ein nicht-neurales Gewebe. So zählen die Spastik, tonische Spasmen, Muskelschmerzen und Rückenschmerzen zu dieser Schmerzform. Über Rückenschmerzen klagen ca. 16% der MS-Patienten (55), wobei zentrale Entzündungsmechanismen und durch Muskelschwäche oder Spastik hervorgerufene Haltungsanomalien als Ursache diskutiert werden (69).

Der Muskelschmerz aufgrund tonischer Muskelkrämpfe entsteht durch die Ausschüttung schmerzauslösender Faktoren wie z.B. ATP und der Senkung des pH-Wertes in Folge der Muskelischämie (78). Bis zu 15% der MS-Patienten beklagen tonische Muskelkrämpfe (55,67,79). Die meist kurz anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktion wird vermutlich durch eine spontane Entladung, bedingt durch Berührung, Hyperventilation, Emotionen und Bewegung, eines oder mehrerer Axone in einer demyelinisierten Läsion ausgelöst und breitet sich durch ephaptische Aktivierung radial aus (80,81). Aufgrund dieses Entstehungsmechanismus können die tonischen Krämpfe durch Natriumkanalblocker wie Lidocain, welche die Übertragung der Aktionspotentiale blockieren, unterbrochen werden (82). Bei der Spastik handelt es sich um eine Erhöhung des Muskeltonus, welche durch eine Läsion des ersten Motoneurons hervorgerufen wird. Die Verletzung des ersten Motoneurons führt zu einer abnormen motorischen Muskelreaktion auf sensorische Reize und verstärkt den Dehnungsreflex (83). Dadurch geht die Spastik oft mit Schmerzen einher und kann Kontraktionen und Haltungsanomalien verursachen, welche wiederum ebenfalls

Schmerzen auslösen können (69). Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass bis zu 80% der MS-Patienten betroffen sind (84).

Als weitere Schmerzart werden Kopfschmerzen von der DGN zu den „Schmerzen mit ätiologisch unklarem Zusammenhang“ gezählt (53). In anderen Studien werden Kopfschmerzen als gemischte Schmerzen aufgeführt oder mit zu den nozizeptiven Schmerzen gezählt (54,69). Kopfschmerzen werden oft separiert als Migräne und Spannungskopfschmerz betrachtet. Die Migräne kommt unter MS-Patienten ca. dreimal so häufig vor wie in der Normalbevölkerung und weist eine Prävalenz von ungefähr 24% auf (85). Es wird angenommen, dass die MS das Entstehen einer Migräne begünstigt, da das Vorhandensein von Läsionen im Mittelhirn und der periaquäduktalen grauen Substanz, welche mit der Pathophysiologie der Migräne in Zusammenhang gebracht werden, das Auftreten einer Migräne bei MS-Patienten signifikant um das Vierfache erhöhen (86,87). Spannungskopfschmerzen werden mit einer Prävalenz von ca. 37% angegeben und unterscheiden sich somit nicht zur Normalbevölkerungsprävalenz (88).

Als letzte Kategorie der Schmerzarten führt die DGN „Schmerzen als Nebenwirkung immunmodulatorischer Therapien“ auf (53). Beispielsweise konnte bei der Einnahme von Interferon β eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Kopfschmerzen festgestellt werden (89). Zudem verursachen die Injektionsstellen des Glatirameracetats nachweislich Schmerzen (90) und auch die langzeitliche Kortikosteroidtherapie begünstigt das Entstehen sekundärer Schmerzen, z.B. durch Osteoporose.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Betrachtung der Schmerzen bei MS-Patienten sind die psychogenen Faktoren. Es ist gut untersucht, dass Depressionen häufig bei MS-Patienten auftreten, die dabei angegebenen Prävalenzwerte reichen bis zu 50% und übersteigen das Vorkommen von Depressionen in der Normalbevölkerung um das Zwei- bis Dreifache (44,91,92). Weiterhin konnte unter depressiven Patienten ein verstärktes Auftreten von Schmerzen beobachtet werden (93–95). Aktuell wird davon ausgegangen, dass die Bereiche des zentralen Schmerzmodulationssystems, dazu zählen das periaquäduktale Grau, die rostral ventromediale Medulla und das dorsolaterale pontine Tegmentum, die aus der Peripherie übermittelten Informationen reduzieren oder verstärken kann (94). In dieser Signalverarbeitung spielen die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin eine große Rolle (96). Die Serotonin- und Noradrenalinspiegel sind bei depressiven Patienten erniedrigt, wodurch die Dämpfung der peripheren Schmerzsignale durch das zentrale Schmerzmodulationssystem nicht

mehr gewährleistet werden kann, somit werden alle Signale verstärkter wahrgenommen als üblich (94,97). Zudem kann dadurch die schmerzlindernde Wirkung von Serotonin und/ oder Noradrenalin wiederaufnahmehemmenden Antidepressiva erklärt werden (97,98).

Für die Therapie von Schmerzen im Rahmen der MS liegen derzeit keine, den heutigen Anforderungen entsprechenden kontrollierten, randomisierten Studien vor (53). In der pharmakologischen Schmerztherapie kommen unter anderem Antikonvulsiva, Antidepressiva, Botulinum Toxin, Muskelrelaxantien, Cannabinoide, Opioide und Nicht-Opioid-Analgetika zum Einsatz (99). Nicht medikamentös zeigen Yoga und Gymnastik, Reflextherapie und Akupunktur, Psychotherapie sowie interventionelle Verfahren wie elektrische oder chemische Neurostimulation gewisse Effekte (99). Die untersuchten Effekte der nicht pharmakologischen Therapien sind allerdings noch nicht evidenzbasiert und teils umstritten (100). Ein gemeinsamer Konsens aktueller Studien zur Schmerztherapie bei MS-Patienten findet sich in der Empfehlung einer individualisierten und multimodalen Therapie (99,101).

1.4.2 Untersuchungen bei Verdacht auf MS

Der Verdacht auf eine MS ergibt sich durch eine ausführliche Anamnese und eine neurologische Untersuchung. Im Anamnesegespräch sollten neben der Schilderung der aktuellen Symptomatik auch mögliche Schubereignisse in der Vergangenheit, Autoimmunerkrankungen des Patienten und der Familienmitglieder, die Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktion sowie das Vorhandensein der diskreten Symptome Fatigue, Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmungen erörtert werden. In der anschließenden neurologischen Untersuchung erfolgt die Detektion neurologischer Ausfälle und die Exploration der Körperfunktionen, welche in Form des Expanded Disability Status Scale (EDSS) quantifiziert werden können. Zur weiteren Ermittlung der Körperfunktionen kann die Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) herangezogen werden. Hierbei wird die untere Extremität durch Zurücklegen einer 7,5m langen Gehstrecke auf Zeit, die obere Extremität durch den Steckbretttest und die Konzentrationsfähigkeit durch den Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) geprüft. Als weiterer wichtiger Bestandteil der Untersuchungsbatterie bei Verdacht auf MS gilt die Liquordiagnostik. Zum einen liefert sie Hinweise auf eine chronische Entzündung im ZNS und zum anderen ermöglicht sie die Abklärung wichtiger Differentialdiagnosen wie z.B. der Neuromyelitis optica (102). In einem für die MS typischen Liquorbefund finden sich in 95% der Fälle eine normale bis leicht erhöhte Zellzahl. Im Differenzialbild stellen sich hierbei überwiegend Lymphozyten, sowie Monozyten und Plasmazellen dar. Das Liquoreiweiß und der Albuminquotient zeigen sich bei 90% normal bis leichtgradig erhöht, Glukose und Laktat liegen im Normbereich (11,102). Der Nachweis der intrathekalen IgG-Synthese, ein Kennzeichen für das Vorhandensein antikörperproduzierender Plasmazellen und somit für einen entzündlichen Prozess, gelingt qualitativ mithilfe liquorspezifischer oligoklonaler Banden und quantitativ durch den Liquor-/Serum-Quotienten dargestellt in einem Reiberdiagramm. Oligoklonale Banden können mittels isoelektrischer Fokussierung der Liquor- und Serumproben abgebildet werden und kommen bei bis zu 98% der MS-Patienten vor. Durch Auftragen der Liquor-/Serum- Albumin- und IgG-Quotienten wird die Abbildung des intrathekal produzierten IgG am Gesamt-IgG möglich (102,103). Ein Teil dieser intrathekalen Immunantwort richtet sich gegen virale Antigene, unter anderem gegen das Masern-, das Mumps- und das Varizella-Zoster-Virus. Diese sind hervorzuheben, da bei ca. 90% der MS-Patienten bei mindestens

einem der drei Viren ein erhöhter Antikörperindex nachweisbar ist (102).

Als eine der bedeutsamsten Methoden in der Diagnostik der MS gilt die Magnetresonanztomographie. Sie findet Einzug in die Diagnosekriterien nach McDonald und stellt auch ein wichtiges Mittel zur Verlaufskontrolle und zur Überprüfung des Therapieerfolgs dar. Zur Beurteilung der Aufnahmen des Schädels sind vor allem die T1- und T2-Sequenz von Bedeutung. In der T1 Sequenz ist die Anatomie des Gehirns gut zu erkennen, wodurch ein möglicher Substanzverlust in dieser Wichtung gemessen werden kann (104). Zudem können sich hypointense Läsionen der weißen Substanz darstellen, welche oft durch einen schweren Gewebeschaden hervorgerufen werden. In der T2-Sequenz präsentieren sich die Läsionen hyperintens und weisen bei der MS häufig eine typische Lokalisation, z.B. periventrikulär, auf (104). Erfolgte eine Kontrastmittelgabe, so sind kontrastmittelanreichernde Läsionen ein Zeichen für eine aktive Entzündung, welche zur Störung der Blut-Hirn-Schranke geführt hat (104). Ebenso ermöglicht die Feststellung solch aktiver Läsionen im Beisein „alter“ nicht kontrastmittelaufnehmender Läsionen den Nachweis der zeitlichen Dissemination der Krankheit. Die diffusionsgewichteten Sequenzen können beispielsweise Ödeme und Gewebeschäden gut darstellen und werden zur Ergänzung herangezogen. Die ausführliche Erklärung der Rolle der MRT bei der Diagnosestellung erfolgt im anschließenden Kapitel.

Des Weiteren werden visuell, motorisch und somatosensibel evozierte Potentiale zur Erfassung subklinischer Informationen der axonalen Demyelinisierung aufgezeichnet (105). Die motorisch evozierten Potentiale (MEP) weisen bei der Ableitung über die Beine die höchste Sensitivität auf und geben Aufschluss über den Grad der Demyelinisierung im Tractus corticospinalis und -bulbaris. Mit der nächsthöheren Sensitivität folgen die visuell evozierten Potentiale (VEP), mithilfe dessen die postretinale Leitungsbahn überprüft werden können (11,106). Die somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) untersuchen das lemniskale System und können über einen sensiblen Nerven abgeleitet werden, am häufigsten werden die Nn. Trigeminus, medianus, ulnaris und tibialis gereizt.

1.4.3 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung der Multiplen Sklerose ist ein komplexes Unterfangen, da sich die „Erkrankung der tausend Gesichter“ mit vielfältigen klinischen Symptomen präsentiert, was die Abklärung eines weiten differentialdiagnostischen Spektrums zur Folge hat. 1965 war die MS nach den Schumacher-Kriterien eine rein klinische Diagnose, die sich auf ein objektivierbares neurologisches Defizit stützte, welches auf eine Funktionsstörung an zwei oder mehreren Teilen des ZNS zurückzuführen war und eine zeitliche Dissemination aufwies (107). Im nächsten Schritt wurde die Liquoruntersuchung unter den Poser-Kriterien im Jahr 1984 in die Diagnosefindung mit einbezogen. Dabei handelte es sich um den Nachweis intrathekaler Immunglobulin G-Synthese (IgG) und oligoklonaler Banden (108). Durch das Aufkommen und Fortschreiten der Magnetresonanztomographie-Diagnostik (MRT-Diagnostik) konnten die ZNS-Läsionen nun auch bildmorphologisch gesichert werden, was erstmals 2001 in den McDonald-Kriterien Anwendung fand (109). Durch den ständigen technischen Fortschritt und eine bisherig begrenzte Anwendbarkeit auf eine erwachsene kaukasische Bevölkerung wurden die McDonald-Kriterien über die Jahre mehrmals überarbeitet, um die Diagnosestellung schneller, sowie mit höherer Spezifität und Sensitivität zu gestalten und eine Erweiterung der Anwendbarkeit auf pädiatrische, asiatische und lateinamerikanische Patientengruppen zu ermöglichen (110,111). Die Kriterien eignen sich für Patienten, welche eine typische klinische Symptomatik präsentieren. Eine Übersicht der letzten Erneuerung der Diagnosekriterien von 2017 ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Klinische Befunde	Läsionen	weiteren Befunde
Schubförmige MS (RRMS)		
≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	≥ 2	keine
≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1 und Hinweise aus Krankheitsgeschichte für einen früheren Schub mit eindeutig lokalisierbarer Läsion	keine
≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1	Räumliche Dissemination: <ul style="list-style-type: none"> – ein klinisch nachgewiesener Schub einer zweiten, räumlich getrennten klinisch nachgewiesenen Läsion oder – Nachweis der räumlichen Dissemination im MRT
1 klinisch nachgewiesener Schub	≥ 2	Zeitliche Dissemination: <ul style="list-style-type: none"> – ein weiterer klinisch nachgewiesener Schub oder – Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT oder – oligoklonale Banden im Liquor
1 klinisch nachgewiesener Schub	1	räumliche und zeitliche Dissemination
Primär progrediente MS (PPMS)		
schleichende progrediente neurologische Ausfälle, keine Schubereignisse, Vermutung der Diagnose PPMS		Dauer der Krankheitszeichen ≥ 1 Jahr und zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> – räumliche Dissemination (mind. eine T2-Läsion periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell) – ≥ 2 Läsionen im Rückenmark – positive oligoklonale Banden oder erhöhter IgG-Index im Liquor

Tabelle 1: McDonald-Kriterien der MS (2017)

Um die Kriterien korrekt anzuwenden, muss zunächst die Frage nach der Unterscheidung eines schubförmigen von einem progredienten Verlauf geklärt werden. Laut der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist ein Schub definiert als „neue oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und mindestens 24 Stunden anhalten, mit einem Zeitintervall von 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind“ (105). Für die primär progrediente MS ist eine Krankheitsprogression über mindestens ein Jahr ausschlaggebend (112). Nach Zuordnung der Verlaufsformen erfolgt die neurologische Untersuchung mit Prüfung auf klinisch objektivierbare Befunde, wobei es sich zum einen um den Nachweis der klinischen Symptomatik eines Schubes und zum anderen um progrediente neurologische Ausfälle handeln kann. Anschließend werden die Läsionen, welche die klinischen Symptome verursachen, in der cMRT nach den Kriterien der zeitlichen und räumlichen Dissemination bewertet. Um die Anforderungen der zeitlichen Dissemination zu erfüllen, müssen Kontrastmittel-anreichernde und nicht-anreichernde Läsionen zum gleichen Zeitpunkt vorhanden oder eine neue Gadolinium-anreichernde Läsion oder T2-Läsion in Bezug auf die Basisuntersuchung nachweisbar sein. Für die Charakteristika der räumlichen Dissemination gelten das Vorhandensein einer oder mehrerer T2-Läsionen in zwei oder mehr der folgenden ZNS-Bereiche: periventrikuläre, kortikale, juxtakortikale sowie infratentorielle Region und das Rückenmark. Im Vergleich zu den McDonald-Kriterien von 2010 muss keine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Läsionen mehr vorgenommen werden.

Zudem gilt es mögliche Differentialdiagnosen abzuklären, welche eine MS-ähnliche Symptomatik aufweisen können. Beispielsweise kann sich die Neuromyelitis optica ebenfalls mit einer Optikusneuritis, einem häufigen Initialsymptom der MS, präsentieren (113). Die akute disseminierte Encephalomyelitis ist eine demyelinisierende Erkrankung, welche sich durch multifokale ZNS-Läsionen ebenfalls polysymptomatisch zeigen kann (114). Aber auch Vitamin B12-Mangel, psychiatrische Erkrankungen und grundsätzlich jene Krankheiten, die das ZNS betreffen, sei es cerebrovaskulär (Infarkte), infektiös (Lyme-Krankheit, Neurosyphilis), autoimmun (Lupus erythematoses, Antiphospholipid Antikörper Syndrom), inflammatorisch (Sjögren-Syndrom, Behcet-

Krankheit) oder auch paraneoplastisch (ZNS Lymphom) sollten im Rahmen der Diagnosestellung differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (40,115,116).

1.5 Therapie

Derzeit gibt es noch keinen kurativen Behandlungsansatz für Patienten mit Multipler Sklerose. Dennoch können das Fortschreiten der Krankheit verzögert und die Symptome verbessert werden. Bei der Therapie der MS kann zwischen der Therapie des akuten Schubes, der verlaufsmodifizierenden und symptomatischen Therapie unterschieden werden.

1.5.1 Schubtherapie

Ein akuter Schub ist durch das Auftreten neuer neurologischer Defizite oder einer Reaktivierung vorangegangener Ausfälle gekennzeichnet. Als etablierter Therapiestandard gilt die Behandlung mit Glukokortikoiden (53). So soll laut Leitlinie der DGN möglichst rasch nach Symptombeginn die Therapie mit 500-1000mg/Tag Methylprednisolon für 3-5 Tage eingeleitet werden (53). Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann eine Therapieeskalation in Form von einer Plasmapherese oder einer Immunadsorption erwogen werden (117).

1.5.2 Verlaufsmodifizierende Therapie

Die verlaufsmodifizierenden Therapeutika können durch Modulation und Suppression des Immunsystems das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und das Auftreten von Schubereignissen reduzieren (118).

Bei der schubförmig verlaufenden MS gilt es anhand der Krankheitsaktivität und des dementsprechend voraussichtlichen Krankheitsverlaufes zwischen Immuntherapeutika aus drei Wirksamkeitskategorien zu wählen (siehe Tabelle 3). Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität (nicht hochaktiv/hochaktiv) werden u.a. die Schubfrequenz, die Schwere der bisherigen Schubereignisse und das Ansprechen auf die bisherige Therapie einbezogen (53). Die Einteilung der Wirksamkeitsklassen erfolgt anhand

der Wirkstärke, also wie ausgeprägt der Effekt der Präparate auf die Reduktion der Schubrate ist. Somit sollten bei Patienten mit wahrscheinlich nicht hochaktivem Verlauf vorerst Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 und bei Patienten mit hochaktivem Verlauf Präparate der höheren Wirksamkeitsklassen zum Einsatz kommen. Zudem fließen das Nebenwirkungsspektrum des Medikaments, die Gesamtkonstitution des Patienten und die individuellen Präferenzen des Patienten (z.B. Applikationsform subkutan/oral) mit in die Entscheidungsfindung ein (53).

Die progressiven Verlaufsformen unterscheiden sich in ihren pathophysiologischen Mechanismen von der RRMS, wodurch nur einige der bekannten Medikamente Wirksamkeit zeigen (119). Für Patienten mit PPMS erwies sich der CD-20 positive B-Zell-Antikörper Ocrelizumab als wirksam in der Verlangsamung der Krankheitsprogression.

Bei der SPMS wird zwischen einem aktiven Verlauf mit nachweislicher Schubaktivität oder neuer Läsionslast in der MRT und einem nicht aktiven Verlauf unterschieden. Bei aktiven Krankheitsverlauf können Siponimod, Ocrelizumab und unter bestimmten Voraussetzungen auch Cladribin und Interferon-beta angewendet werden (53,120). Ist der Verlauf nicht aktiv, besteht derzeit keine Empfehlung für eine Immuntherapie.

Therapie bei RRMS	
Wirksamkeitskategorie 1	Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Teriflunomid
Wirksamkeitskategorie 2	Fingolimod, Cladribin, Ozanimod
Wirksamkeitskategorie 3	Natalizumab, Ocrelizumab, Alemtuzumab

Tabelle 2: Übersicht der Therapiemöglichkeiten bei RRMS

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Schmerzen treten bei 30-90% der MS-Patienten auf und können durch Auswirkungen auf den beruflichen Alltag, Freizeitaktivitäten und den Gemütszustand die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen (49).

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die Schmerzprävalenz innerhalb des Patientenkollektivs des Bezirksklinikums Regensburg herauszuarbeiten. Des Weiteren soll den Fragen nach den auftretenden Schmerzarten, deren Häufigkeitsverteilung und möglichen Zusammenhängen zwischen Schweregrad, Mobilität, Befindlichkeit der MS sowie Schmerztherapie und den Schmerzsymptomen nachgegangen werden.

Diese Daten können eine deskriptive Übersicht zum Symptom Schmerz in einem deutschen Patientenkollektiv bieten und somit zur Sensibilisierung für dieses Symptom beitragen.

2. Material und Methoden

2.1 Vorstellung des Patientenkollektivs

Die Befragung der Patienten zum Thema „Schmerzarten und Häufigkeiten bei Patienten mit Multipler Sklerose“ wurde am Bezirksklinikum Regensburg durchgeführt. Die verantwortliche Ethikkommission der Universität Regensburg hat diese Beobachtungsstudie genehmigt (Aktenzeichen: 18-891-101). Es wurden insgesamt 138 MS-Patienten in der neurologischen Ambulanz hinsichtlich des Vorhandenseins von Schmerzen befragt. Konnte dies bejaht werden, erfolgte nach Aufklärung über die Datenerhebung und Unterzeichnung der Einverständniserklärung die Aushändigung des entworfenen Schmerzfragebogens. 55 Patienten wurde schließlich der Fragebogen ausgehändigt und diese bilden die „Pain Group“, die restlichen 83 Patienten bilden die „No-Pain Group“.

2.2 Erhebung zusätzlicher Patientendaten

Für beide Gruppen erfolgte die Erfassung diagnostischer Daten aus den Patientenakten. Für jeden Befragten wurde die beschriebene Verlaufsform und das Jahr der Erstdiagnosestellung festgehalten. Daraus konnte die Anzahl der Krankheitsjahre als Zeitraum zwischen dem Jahr der Erstdiagnose und dem Jahr der Datenerhebung 2019 ermittelt werden. Zudem erfolgte eine Prüfung der initialen cMRT Befunde bei Erstdiagnosestellung hinsichtlich der McDonald-Kriterien. Des Weiteren wurde analysiert, ob die Patienten im Liquor positiv auf oligoklonale Banden getestet wurden. Hinsichtlich neurophysiologischer Untersuchungen wurden die Befunde der visuell und motorisch evozierten Potentiale auf pathologische Veränderungen geprüft. Außerdem wurde der aktuelle Expanded Disability Status Scale (EDSS), welcher zur Beschreibung der körperlichen Einschränkungen dient, aus den Patientenakten ermittelt. Zur Prüfung weiterer Funktionssysteme erfolgte einerseits die Erfassung neuropsychologischer Untersuchungen und zum anderen die Verzeichnung von Testergebnissen des Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) mit Ausnahme des Pasat-Tests.

zusätzliche Patientendaten	
Jahr der Erstdiagnose	Jahreszahl
Krankheitsdauer	Jahr der Erstdiagnose bis 2019
Verlaufsform	schubförmig remittierender Verlauf, primär chronisch progredienter Verlauf, sekundär chronisch progredienter Verlauf, KIS, RIS
EDSS	Punktwert 0-10
Gehstrecke 7,5m	Gehhilfe ja/nein Zeit
Steckbretttest	Zeit linker Arm, Zeit rechter Arm
cMRT- Anforderungen bei Erstdiagnose	erfüllt/ nicht erfüllt
oligoklonale Banden (Liquor)	positiv/ negativ
visuell evozierte Potentiale	ohne pathologischen Befund/ path. Befund
motorisch evozierte Potentiale	ohne pathologischen Befund/ path. Befund
Neuropsychologische Testung	auffällig/ unauffällig

Tabelle 3: Auflistung zusätzlich erhobener Patientendaten

2.3 Fragebogen

Zur Durchführung der Schmerzanamnese diente ein eigens entworfener Fragebogen mit 8 Fragen. Als Grundlage der Gestaltung orientiert sich am Schmerzfragebogen der deutschen Schmerzgesellschaft e.V. (<https://www.schmerzgesellschaft.de/schmerzfragebogen>). Nach der Erstellung eines groben Grundgerüsts erfolgte in umfassender Recherche und wiederholter Reevaluation die Anpassung der Inhalte an die speziellen Aspekte der MS. So entstand ein speziell auf MS-Patienten zugeschnittener Schmerzfragebogen, der durch seine Gestaltung mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten zum Auswählen, freien Bereichen für eigene Ausführungen und visuellen Veranschaulichungen eine ausführlich Schmerzcharakterisierung sicherstellen soll.

Zu Beginn werden das Datum, sowie Name, Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten erfragt. Der erste Unterpunkt handelt von der Schmerzlokalisierung, wobei den

Patienten verschiedene Körperregionen zum Auswählen aufgezählt wurden. Dabei handelt es sich um die Bereiche Muskulatur, Arme, Beine, Bauchregion, Brustregion, Leistenregion, Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule, Lendenwirbelsäule, Gesichtsregion, Kopf, sowie Empfindungsstörungen auf der Haut. Zusätzlich können die betroffenen Körperregionen an einer menschlichen Figur eingezeichnet werden, was zum einen die Bestimmung der Lokalisation vereinfacht und zum anderen als Abgleich zwischen gesetztem Kreuz und eingezeichneter Region dient. Fielen dabei große Unstimmigkeiten auf, konnte diesbezüglich genauer nachgefragt und gegebenenfalls angeglichen werden. Anschließend erfolgt eine Beschreibung der Schmerzqualität. Dabei stehen die Adjektive dumpf, drückend, pochend, klopfend, stechend, ziehend, heiß und brennend zur Auswahl. Anschließend erfolgt das Eintragen der empfundenen Schmerzstärke auf einer Skala von 0 bis 10, wobei die Bereiche 0-3 als gering, 4-6 als mittelgradig, 7-9 als stark und 10 als stärkster vorstellbarer Schmerz ausgeschrieben sind. Diese Einteilung richtet sich nach der visuellen Analogskala (VAS), welche im klinischen Alltag häufig Anwendung findet. Der nächste Abschnitt bezieht sich auf die Schmerzdauer, welche in Sekunden, Minuten, Stunden, Tagen, Wochen, Monaten oder Jahren angegeben werden kann. Weiterhin stehen 6 verschiedene Arten des Schmerzverlaufs zur Auswahl, welche jeweils mit einem Diagramm veranschaulicht werden. Dabei sind Dauerschmerzen mit schmerzfreien Intervallen von Dauerschmerzen ohne schmerzfreie Unterbrechungen, sowie Schmerzattacken mit schmerzfreien Intervallen von solchen ohne zwischenzeitliche Schmerzfreiheit zu unterscheiden. Des Weiteren erfolgt eine Einteilung in einen stetig, langsam ansteigenden Schmerz und in sehr kurze, äußerst starke Schmerzattacken. Um die angegebenen Schmerzen auf mögliche Auslöser zu untersuchen, wird den Patienten eine Auswahl an bestimmten Gegebenheiten beschrieben. Diese umfassen einerseits Formen der Aktivität, die von moderater Bewegung über vermehrte körperliche Aktivität bis hin zur Belastung reichen. Andererseits erfassen sie ebenfalls das Spektrum von Phasen verminderter Aktivität bis zur Inaktivität. Zusätzlich werden die äußeren Einflüsse Wärme und Kälte, sowie Nervosität bzw. Aufregung und bestimmte Nahrungsmittel, vor allem Schokolade und Kaffee betrachtet. Der anschließende Unterpunkt handelt von weiteren Diagnosen und Vorerkrankungen der Patienten. Zur Auswahl standen hierbei Hypertonus, Depressionen, Osteoporose, Spinalkanalverengung, Bandscheibenvorfälle, Tendinitis, Diabetes mellitus und Arachnoidalzysten. Zusätzlich konnten die Patienten in einem weiteren freien Feld

Diagnosen eintragen, die nicht Bestandteil der vorgegebenen Auswahl waren. Die Nebendiagnosen der Befragten sind insofern wichtig, um eine bessere Differenzierung der schmerzauslösenden Ursachen zu ermöglichen. Der letzte Abschnitt des Fragebogens dient zur Erfassung der Einnahme von Schmerzmedikamenten. Die Patienten werden aufgefordert laut ihres Medikamentenplanes die Medikamente mit Einnahmezeitpunkt einzutragen, welche ihnen zur Schmerzbehandlung verschrieben wurden. Die Angaben zu den Nebendiagnosen und den Schmerzmedikamenten wurden anschließend in den Patientenakten überprüft und gegebenenfalls ergänzt.

2.4 Statistische Software SPSS

Die Verwaltung und statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 25. Nach gezielter Untersuchung einzelner Variablen auf Normalverteilung mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte keine Normalverteilung der Werte festgestellt werden, woraufhin auf die Anwendung nicht parametrischer Tests zurückgegriffen wurde. In diesem Sinne erfolgte die Betrachtung der zwei unabhängigen Gruppen „Schmerzmedikation“ und „keine Schmerzmedikation“ hinsichtlich eines signifikanten Unterschieds in Bezug auf die empfundene Schmerzintensität und den EDSS durch den Mann-Whitney-U-Test. Das dabei festgelegte Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$. Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen bestimmten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient Kendall-Tau-b ermittelt, da es sich bei den zu untersuchenden Größen entweder um ordinalskalierte Variablen handelte oder keine Normalverteilung der Werte vorlag. Die Korrelation wird bei einem Koeffizienten $< 0,3$ als gering, bei $< 0,5$ als mittelstark und bei $\geq 0,5$ als stark beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden 138 MS-Patienten, die sich am Bezirksklinikum Regensburg in Behandlung befinden, bezüglich des Vorhandenseins von Schmerzen befragt. 55 Patienten (39,9%) gaben an, schon einmal oder aktuell an Schmerzen im Rahmen ihrer Erkrankung gelitten zu haben bzw. zu leiden. Diese Patienten stimmten der Aushändigung des Schmerzfragebogens zu und bilden das Patientenkollektiv der „Pain Group“.

Die verbleibenden 83 Patienten (ca. 60,1%) bilden die Vergleichsgruppe „No-Pain Group“. Im Folgenden werden diese beiden Gruppen unter den genannten Gesichtspunkten vorgestellt.

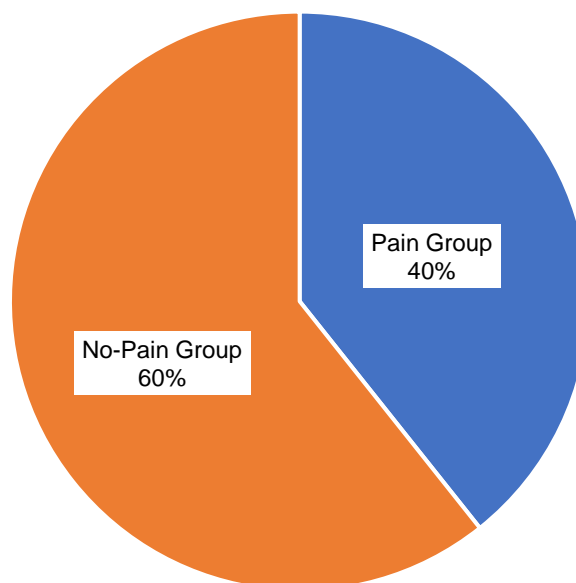


Abb. 1: Kreisdiagramm Übersicht der Patientengruppen

3.1.1 Alter und Geschlecht

3.1.1.1 „Pain Group“

Unter den Befragten befanden sich 37 Frauen (67%) und 18 Männer (33%). Das Durchschnittsalter lag bei 47 Jahren, wobei der jüngste Patient 21 Jahre und der älteste Patient 81 Jahre alt waren.

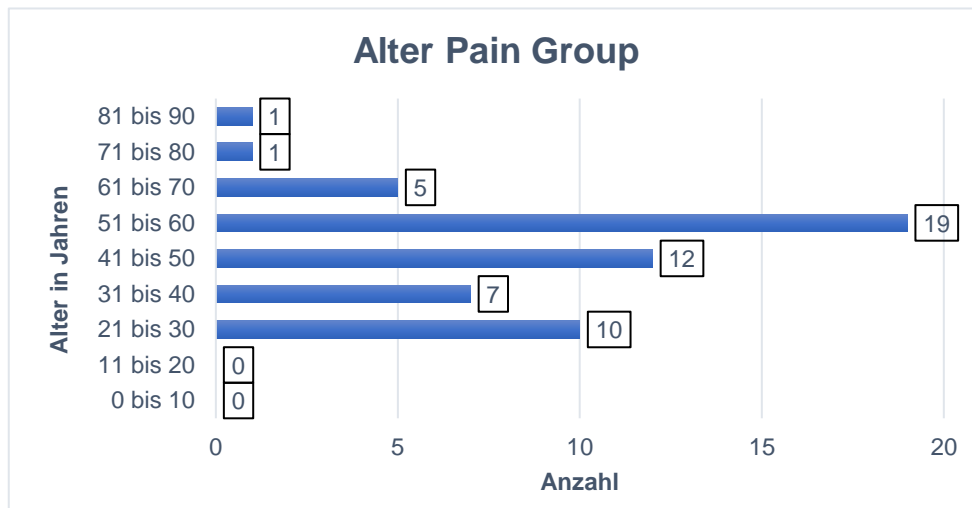


Abb.2: Diagramm zur Verteilung des Patientenalters

Die Variable „Alter“ wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht, dabei ergab sich eine Signifikanz von $p=0,049$, wodurch keine Normalverteilung vorliegt.

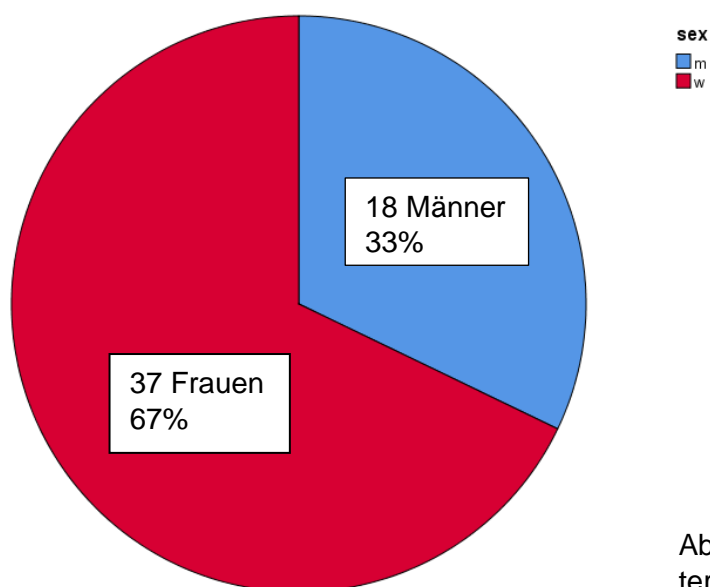


Abb. 3: Kreisdiagramm Geschlechterverteilung Pain Group; w= weiblich, m= männlich

3.1.1.2 „No Pain Group“

Die Altersspanne der No-Pain Group erstreckt sich von 21 bis 66 Jahren, dabei liegt der Median bei einem Alter von 44 Jahren. Zudem befinden sich in dieser Gruppe 28 Männer (34%) und 55 Frauen (66%).

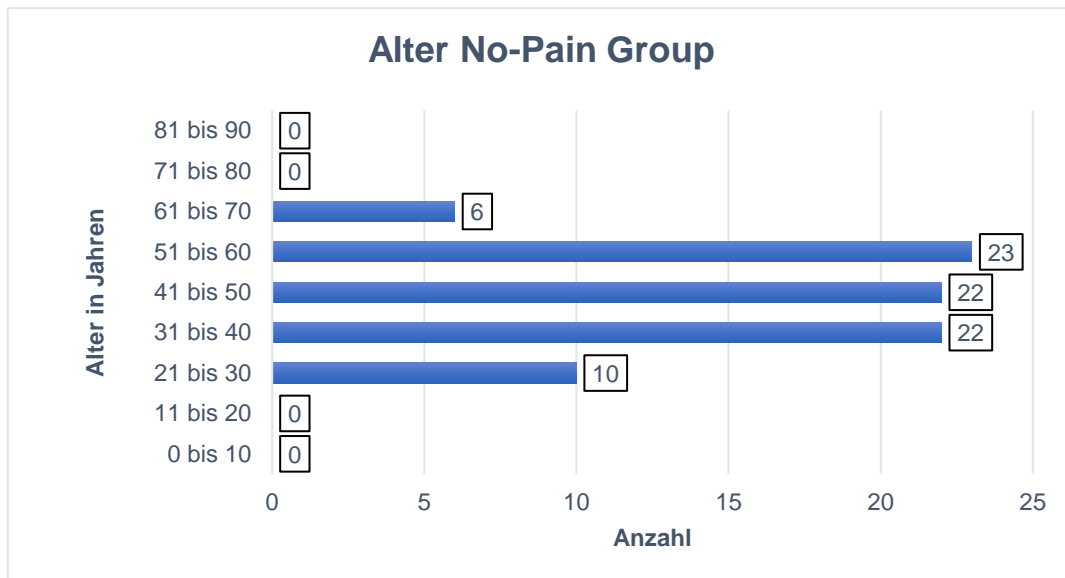


Abb. 4: Diagramm zur Verteilung des Alters der No-Pain Group

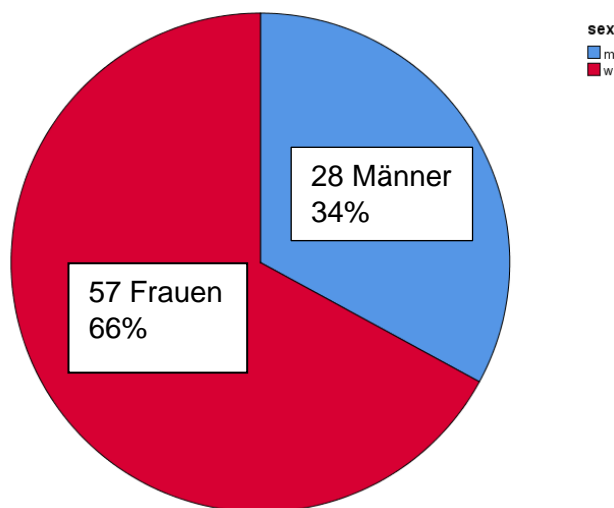


Abb. 5: Kreisdiagramm Geschlechterverteilung No-Pain Group; w= weiblich, m= männlich

Die Variable „Alter“ wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht, dabei ergab sich eine Signifikanz von $p= 0,034$, wodurch keine Normalverteilung vorliegt.

3.1.2 Verteilung der Verlaufsformen

3.1.2.1 Verlaufsformen in der Pain Group

Im untersuchten Patientenkollektiv weisen 40 Patienten (73%) einen schubförmig remittierenden Verlauf auf, gefolgt von der sekundär chronisch progredienten Form mit einem Anteil von 14%. Des Weiteren traten der primär chronisch progrediente Verlauf mit 7%, das klinisch isolierte Syndrom mit 4% sowie das radiologisch isolierte Syndrom mit 2% auf.

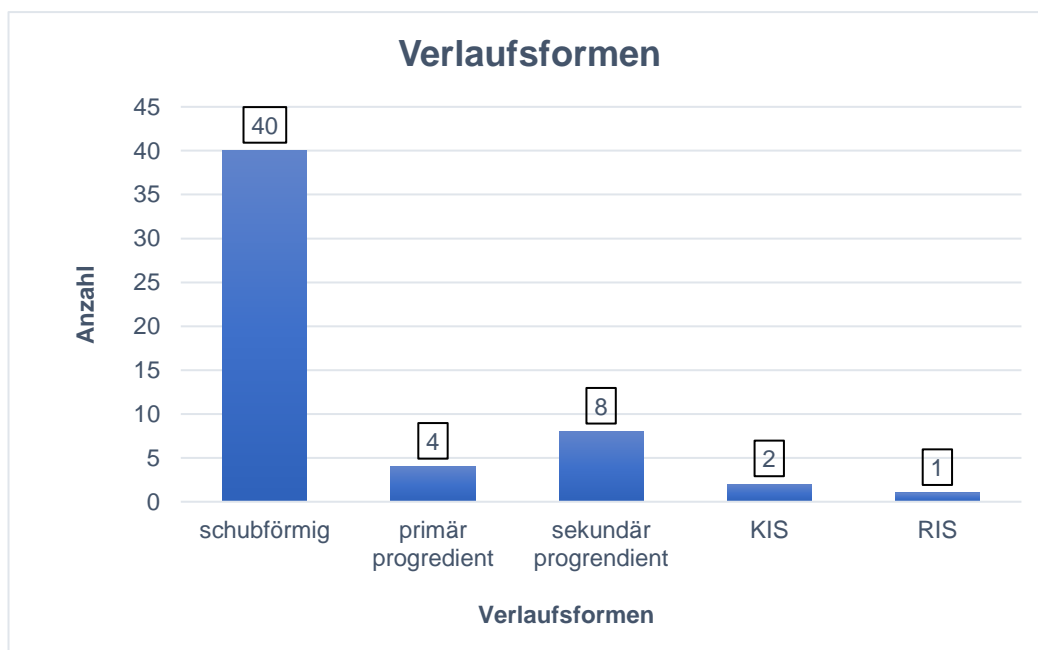


Abb.6: Verteilung der Verlaufsformen der Pain Group; KIS= klinisch isoliertes Syndrom; RIS= radiologisch isoliertes Syndrom

3.1.2.2 Verlaufsformen in der No-Pain-Group

Bei 78% der Patienten verläuft die Krankheit schubförmig, 10% weisen einen sekundär progredienten Verlauf und 8% einen primär progredienten Verlauf auf. Lediglich 4% der Befragten sind von einem klinisch isolierten Syndrom betroffen. Das radiologisch isolierte Syndrom konnte nicht verzeichnet werden.

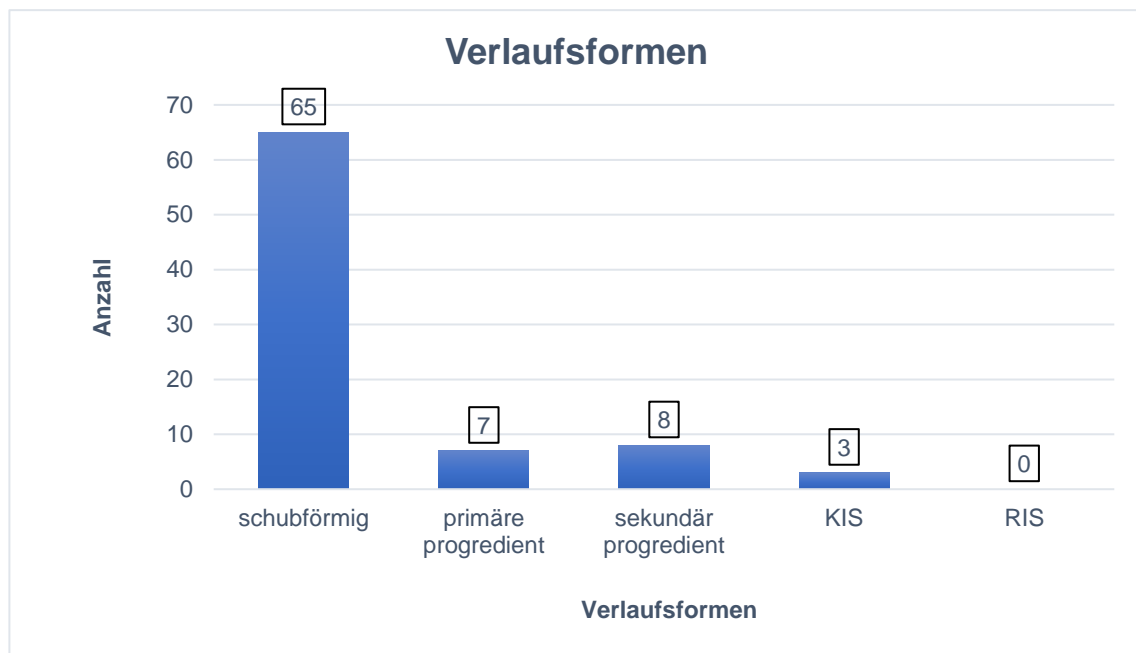


Abb. 7: Verteilung der Verlaufsformen der No-Pain Group; KIS= klinisch isoliertes Syndrom; RIS= radiologisch isoliertes Syndrom

3.1.3 Anzahl der Krankheitsjahre

Die Anzahl der Krankheitsjahre beschreibt die Zeit zwischen dem Jahr der Erstdiagnosestellung und dem Zeitpunkt der Datenerhebung im Jahr 2019. Die Diagnosestellung richtete sich nach den zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen Diagnosekriterien und erfolgte am Bezirksklinikum Regensburg oder in einem auswärtigen Krankenhaus. Zur übersichtlichen Auswertung der Verteilung der Krankheitsjahre wurden diese in Kategorien (siehe Diagramm) eingeteilt. Die Anzahl der Kategorien und deren Größe wurde an der Spanne des niedrigsten bis zum höchsten Wert bemessen und anschließend in gleichgroße Bereiche eingeteilt.

3.1.3.1 Krankheitsjahre der Pain Group

Die Datenerhebung ergab eine mittlere Krankheitsdauer von ca. 10 Jahren (Standardabweichung $SD=9,6$), wobei sich die Werte über eine Dauer von einem Jahr bis hin zu 42 Jahren erstreckten. Den größten Anteil verzeichnet die Kategorie 1 mit einem bis 5 Krankheitsjahren mit ca. 43%.

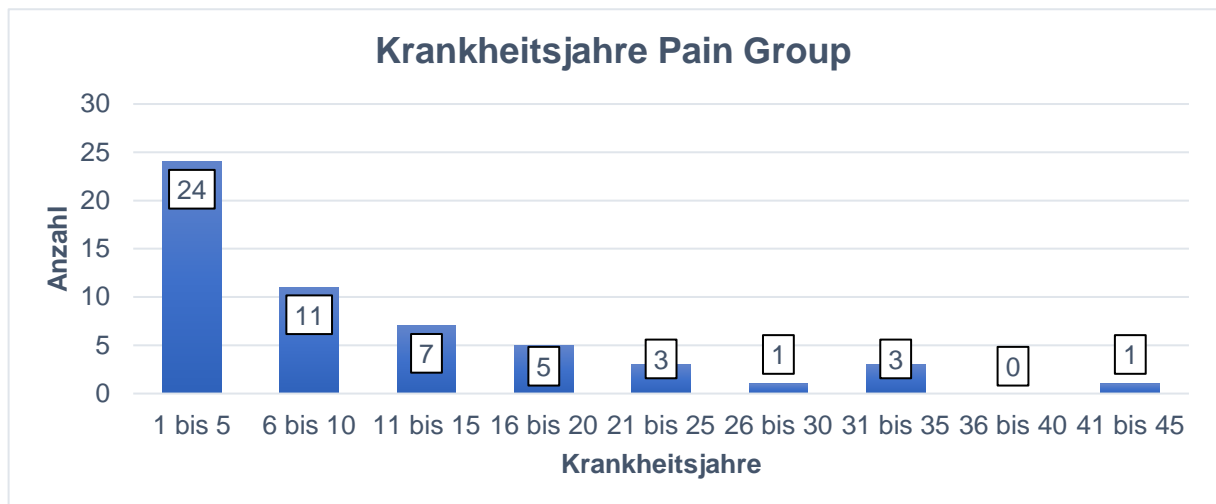


Abb.8: Verteilung der Krankheitsjahre der Pain Group

3.1.3.2 Krankheitsjahre der No-Pain Group

Die mittlere Krankheitsdauer der No-Pain Group beläuft sich auf 10 Jahren (Standardabweichung $SD=8,1$). Darunter beträgt die kürzeste Krankheitsdauer ein Jahr und die längste 33 Jahre. Auch in dieser Gruppe nimmt die erste Kategorie mit 40% den größten Anteil ein.

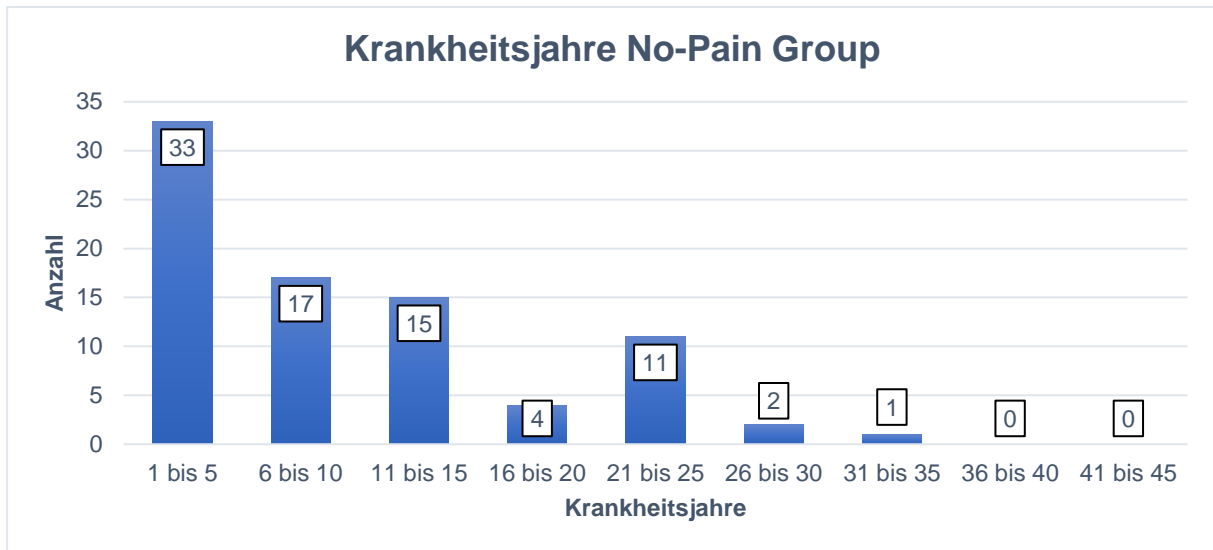


Abb. 9: Verteilung der Krankheitsjahre der No-Pain Group

3.1.4 Diagnostische Angaben

3.1.4.1 Ergebnisse der Pain Group

Bei 49 Patienten (89%) wurde der Liquor cerebrospinalis laborchemisch untersucht, dabei ergab sich bei 44 Patienten (80%) ein positives Ergebnis der oligoklonalen Banden. Bei 54 Patienten (98%) wiesen die cMRT Befunde MS-typische Läsionen mit zeitlicher und örtlicher Dissemination auf.

	Oligoklonale Banden		cMRT-Anforderungen*	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
nein	5	9,1	0	0,0
ja	44	80,0	54	98,2
keine Angabe	6	10,9	1	1,8
Gesamt	55	100,0	55	100,0

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung mit Angaben in Prozent in Bezug auf das Vorhandensein oligoklonaler Banden im Liquor und das Erfüllen der cMRT-Anforderungen (* McDonald-Kriterien 2010 der räumlichen und zeitlichen Dissemination)

Bei den elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgten bei 51 Patienten (93%) die Aufnahme visuell evozierter Potentiale (VEP) und bei 47 Patienten (86%) die Aufnahme motorisch evozierte Potentiale (MEP). 65% der VEP wurde im Befund als pathologisch eingestuft, bei den MEP gilt dies für 46%.

VEP			MEP		
	Häufigkeit	Prozent		Häufigkeit	Prozent
Normalbefund	15	27,3	Normalbefund	22	40,0
pathologischer Befund	36	65,4	pathologischer Befund	25	45,5
keine Angaben	4	7,3	keine Angaben	8	14,5
Gesamt	55	100,0	Gesamt	55	100,0

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung pathologischer Befunde und Normalbefunde bei VEP und MEP

3.1.4.2 Ergebnisse der No-Pain Group

93% der Patienten wiesen bei der Liquoruntersuchung oligoklonale Banden auf. Bei den cMRT-Kriterien der zeitlichen und räumlichen Dissemination erfüllten 92% der Patienten diese Anforderungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

	Oligoklonale Banden		cMRT-Anforderungen*	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
nein	5	6	6	7,2
ja	77	92,8	76	91,6
keine Angabe	1	1,2	1	1,2
Gesamt	83	100,00	83	100,0

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung mit Angaben in Prozent in Bezug auf das Vorhandensein oligoklonaler Banden im Liquor und das Erfüllen der cMRT-Anforderungen (* McDonald-Kriterien 2010 der räumlichen und zeitlichen Dissemination)

Bei den visuell evozierten Potentialen wurden 31% als normal und 59% als pathologisch befundet. Für die motorisch evozierten Potentiale lag der Anteil der Normalbefunde bei 52% und der, der pathologischen Befunde bei 30%.

VEP			MEP		
	Häufigkeit	Prozent		Häufigkeit	Prozent
Normalbefund	26	31,3	Normalbefund	43	51,8
pathologischer Befund	49	59	pathologischer Befund	25	30,1
keine Angaben	8	9,6	keine Angaben	15	18,1
Gesamt	83	100,0	Gesamt	83	100,0

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung pathologischer Befunde und Normalbefunde bei VEP und MEP

3.1.5 Quantifizierung der körperlichen Funktionssysteme

3.1.5.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

3.1.5.1.1 EDSS der Pain Group

Bei den Patienten wurde zur Quantifizierung der klinischen Symptome der Expanded Disability Status Scale (EDSS) erhoben. Der dabei ermittelte Median liegt bei 3,0 mit einer Standardabweichung von $SD= 2,4$. In der Verteilung werden Häufigkeitsgipfel sichtbar, welche sich bei 10 Patienten (18%) bei einem EDSS von 0 sowie bei 9 Patienten (16%) bei einem EDSS von 6,5 abzeichnen. Der höchste EDSS von 8,5 konnte bei einem Patienten ermittelt werden.

Um zu untersuchen, ob die Höhe der Punktwerte des EDSS mit der Anzahl der Krankheitsjahre korreliert, wurde der Kendall-Tau-b-Korrelationskoeffizient bestimmt. Das Ergebnis von $r(\text{Kendall})=0,43$ beschreibt eine mittelstarke positive Korrelation der beiden Variablen. Bei einer Signifikanz von $p= 0,01$ ist davon auszugehen, dass diese Korrelation auch stichprobenunabhängig in der Grundgesamtheit besteht.

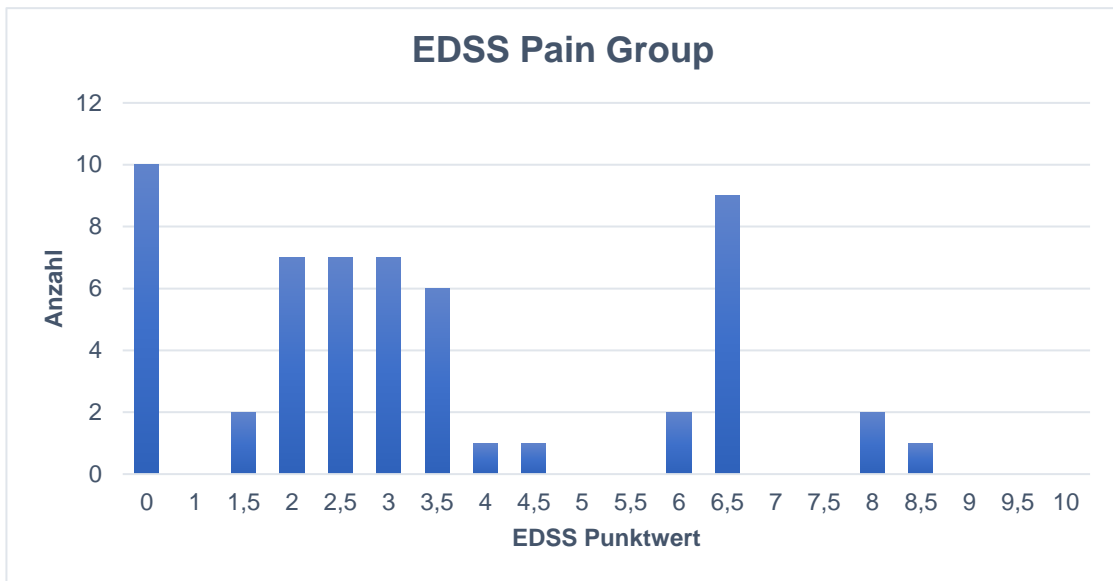


Abb.10: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der ermittelten EDSS-Punkte

3.1.5.1.2 EDSS der No-Pain Group

Der für die No-Pain Group ermittelte Median liegt bei 2,5 Punkten mit einer Standardabweichung von 1,9 Punkten. Der höchste erfasste EDSS-Wert beträgt 8,5 und betrifft einen Patienten dieser Gruppe. 77% der Patienten weisen einen EDSS ≤ 3 Punkte auf.

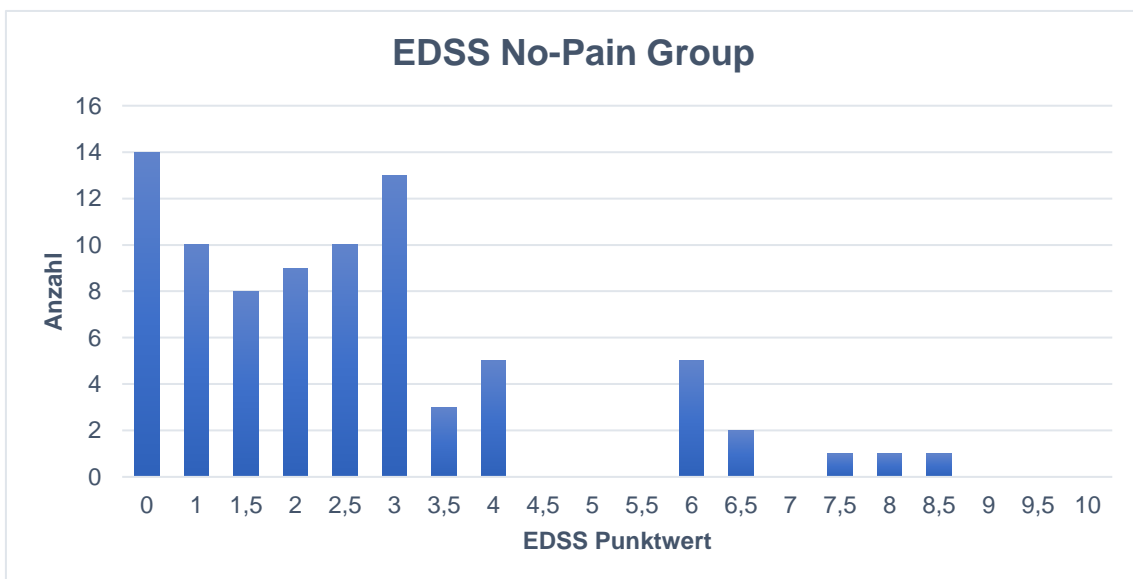


Abb.11: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der ermittelten EDSS-Punkte

Um auch in der No-Pain Group der Frage nach einem Zusammenhang der Variablen EDSS und Krankheitsjahren nachzugehen, wurde der Kendall-Tau-b-Korrelationskoeffizient bestimmt. Das Ergebnis von $r(\text{Kendall})=0,22$ beschreibt eine schwache positive Korrelation der beiden Variablen mit einer Signifikanz von $p=0,01$. Somit ist bei einer hohen Krankheitsdauer ein erhöhter EDSS Punktwert wahrscheinlich.

3.1.5.2 Multiple Sclerosis Functional Composite Scale

3.1.5.2.1 MSFC Ergebnisse Pain Group

Des Weiteren wurden die Untersuchungen des Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) mit Ausnahme des Pasat-Tests durchgeführt. Die Untersuchung einer Gehstrecke von 7,5m auf Zeit gibt Aufschluss über die Funktion der unteren Extremität der MS-Patienten.

Dabei konnten 45 Patienten (82%) die Distanz ohne Gehhilfe zurücklegen. 89% dieser Patienten gingen die Distanz in weniger als 10s, die mittlere Gehgeschwindigkeit für die ganze Gruppe betrug ca. 6s (SD= 6).

7 Patienten benötigten für die Strecke eine Gehhilfe. Unter diesen Patienten streuten die Zeiten weit von minimal 8s bis maximal 170s.

3 Patienten konnten den Test aufgrund der Benutzung eines Rollstuhls nicht durchführen.

Gehstrecke 7,5m ohne Gehhilfe			Gehstrecke 7,5m mit Gehhilfe		
Zeit in s	Häufigkeit	Prozent in %	Zeit in s	Häufigkeit	Prozent in %
4	9	20,0	8	1	14,3
5	14	31,1	10	2	28,6
6	3	6,8	18	1	14,3
7	8	17,8	22	1	14,3
8	5	11,1	43	1	14,3
9	1	2,2	170	1	14,3
13	1	2,2			
15	1	2,2			
17	1	2,2			
30	1	2,2			
31	1	2,2			
Gesamt	45	100,0	Gesamt	7	100,0

Tabelle 8: Übersicht der benötigten Zeiten zum Zurücklegen der Gehstrecke, zum einen mit Gehhilfe und zum anderen ohne Gehhilfe

Der Steckbretttest, auch Nine-Hole-Peg-Test genannt, dient zur Untersuchung der Armfunktion. 52 Patienten (94,5%) gelang es den Test mit dem rechten und dem linken Arm durchzuführen. Drei Patienten konnten den Test nur auf jeweils einem Arm erfolgreich abschließen. Die mittlere Geschwindigkeit lag dabei bei 25s (SD=17,6) für den rechten Arm und bei 28s (SD= 44,4) für den linken Arm. Anhand der angegebenen Standardabweichungen lässt sich die große Streuung der Werte erkennen. Bei dem Versuch mit dem rechten Arm erzielten die Patienten Werte von minimal 12s bis maximal 110s und für die linke Seite Werte von 15s bis 350s.

Deutlich zu erkennen sind die beiden ausgeprägten Häufigkeitsgipfel für die Zeitspanne 16-30s mit 77% aller gewerteten Zeiten für den rechten Arm und mit 85% für den linken Arm. Somit gliedern sich mehr als dreiviertel der Patienten im Bereich der jeweiligen Durchschnittsgeschwindigkeiten ein und die Streuung der restlichen Werte macht nur einen geringen Teil der Gesamtheit aus.

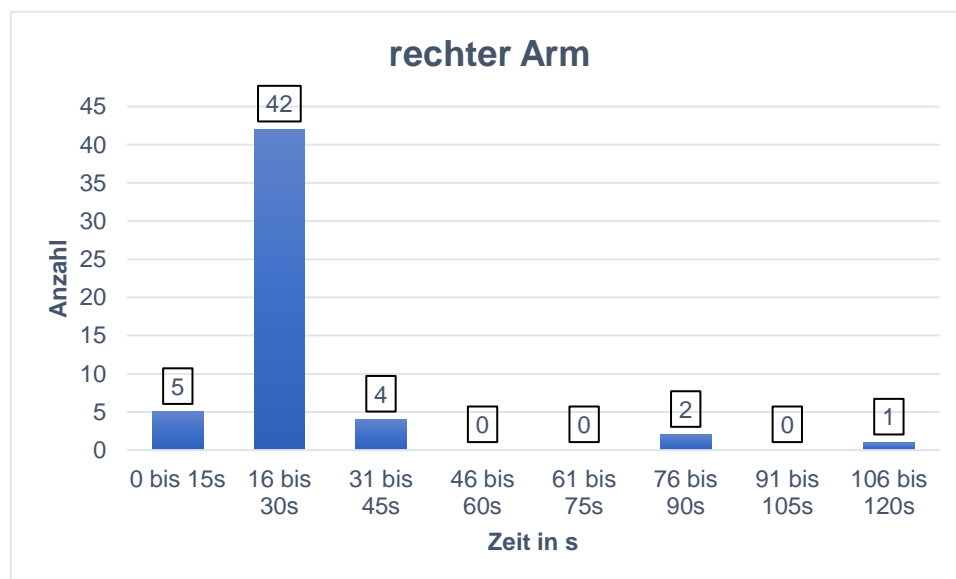


Abb.12: Darstellung der benötigten Zeiten in Zeitintervallen im Steckbretttest mit dem rechten Arm

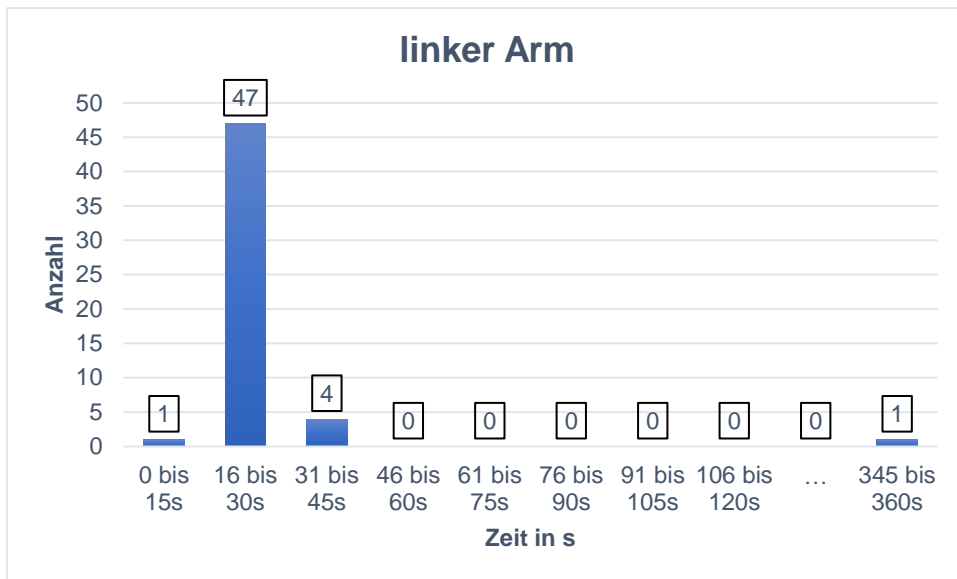


Abb.13: Darstellung der benötigten Zeiten in Zeitintervallen im Steckbretttest mit dem linken Arm

3.1.5.2.2 MSFC Ergebnisse No-Pain Group

Bei der Untersuchung der Gehfähigkeit konnten 72 (87%) Patienten die Strecke ohne Gehhilfe bewältigen. Die Patienten benötigten minimal 3s und maximal 9s, die mittlere Geschwindigkeit betrug dabei 5s (SD=1,2s).

6 Patienten konnten den Test nur mit Gehhilfe bestehen. Die dabei erzielten Zeiten erstrecken sich von 8s bis 120s, wodurch sich eine Durchschnittsgeschwindigkeit von 37s mit einer Standardabweichung von SD=43,6s ergab.

5 Patienten war es aufgrund der Nutzung eines Rollstuhls nicht möglich den Test durchzuführen.

Gehstrecke 7,5m ohne Gehhilfe			Gehstrecke 7,5m mit Gehhilfe		
Zeit in s	Häufigkeit	Prozent in %	Zeit in s	Häufigkeit	Prozent in %
3	1	1,4	8	1	16,6
4	15	20,8	12	2	33,3
5	36	50	21	1	16,6
6	10	13,8	53	1	16,6
7	7	9,7	120	1	16,6
8	1	1,4			
9	2	2,8			
Gesamt	72	100,0	Gesamt	6	100,0

Tabelle 9: Übersicht der benötigten Zeiten zum Zurücklegen der Gehstrecke, zum einen mit Gehhilfe und zum anderen ohne Gehhilfe

Beim Nine-Hole-Peg-Test gelang es 80 (96%) Patienten den Test mit beiden Armen durchzuführen, lediglich 3 Patienten konnten den Test nicht erfolgreich absolvieren. Als mittlere Geschwindigkeit wurden 19s (SD=8,8s) für den rechten Armen und 20s (SD=9,8s) für den linken Arm ermittelt. Mit minimalen Werten von 14s und maximalen Werten von 90s bilden sich sowohl beim rechten als auch beim linken Arm Häufigkeitsgipfel in der Kategorie 16 bis 30s aus. Diese Kategorie nimmt in beiden Gruppen einen Anteil von 82% an der Gesamtheit ein.

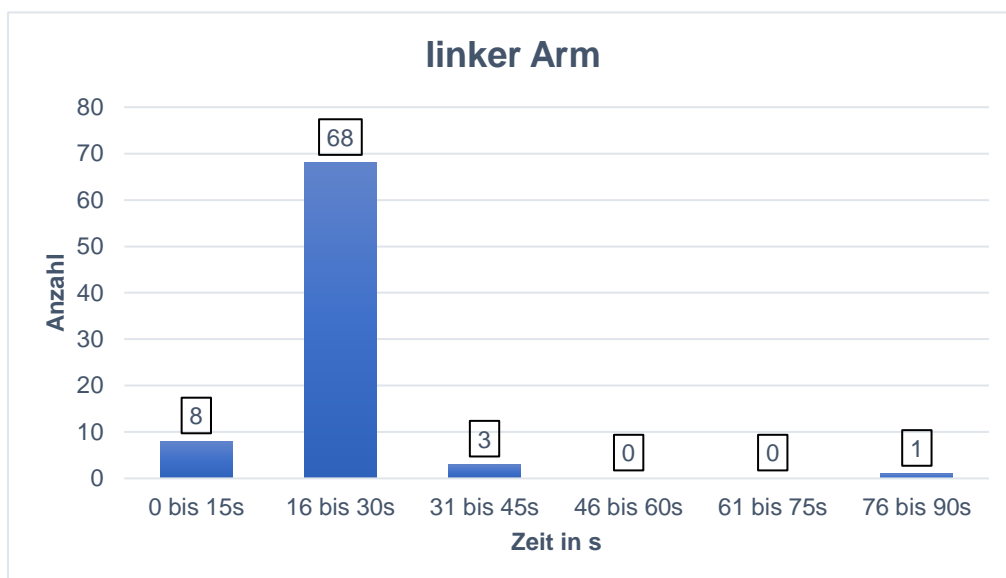
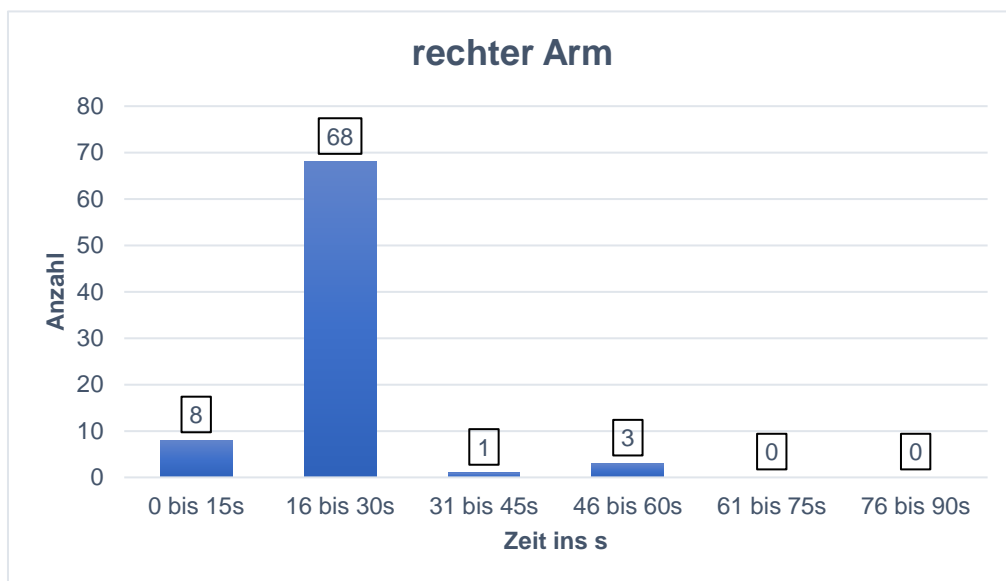


Abb.14 und 15: Darstellung der benötigten Zeiten in Zeitintervallen im Steckbretttest mit dem rechten (Abb.14) und dem linken (Abb.15) Arm

3.1.6 Verlaufsmodifizierende Therapie

3.1.6.1 Ergebnisse der Pain Group

Aktuell erhalten 45 Patienten (82%) eine verlaufsmodifizierende Therapie. Darunter verzeichnet Fingolimod mit 18% den größten Anteil, gefolgt von Glatirameracetat (14,5%) und Ocrelizumab (13%).

Präparat	Anzahl	Prozent
Alemtuzumab	0	0,0%
Cladribin	2	3,6%
Daclizumab	2	3,6%
Dimethylfumarat	3	5,4%
Fingolimod	10	18,2%
Glatirameracetat	8	14,5%
Interferone	5	9,1%
Mitoxantron	2	3,6%
Natalizumab	1	1,8%
Ocrelizumab	7	12,7%
Rituximab	1	1,8%
Teriflunomid	4	7,3%
keine Therapie	10	18,2%
	55	100,0%

Tabelle 10: Übersicht der eingesetzten Präparate in der Pain Group

Des Weiteren erfolgt eine Aufstellung der verschiedenen Präparate in Bezug auf die Verlaufsform der MS.

RRMS		
Präparate	Anzahl	Prozent
Interferone	5	12,5%
Glatirameracetat	6	15,0%
Cladribin	2	5,0%
Dimethylfumarat	2	5,0%
Mitoxantron	1	2,5%
Natalizumab	1	2,5%
Fingolimod	10	25,0%
Alemtuzumab	0	0,0%
Ocrelizumab	7	17,5%
Daclizumab	1	2,5%
Rituximab	0	0,0%
Teriflunomid	4	10,0%
keine Therapie	1	2,5%
Insgesamt	40	100,0%
KIS		
Präparate	Anzahl	Prozent
Glatirameracetat	2	100,0%
Keine Therapie	0	0%
Insgesamt	2	100,0%
SPMS		
Präparate	Anzahl	Prozent
Dimethylfumarat	1	12,5%
Daclizumab	1	12,5%
Rituximab	1	12,5%
Keine Therapie	5	62,5%
Insgesamt	8	100,0%

PPMS		
Präparate	Anzahl	Prozent
Mitoxantron	1	25,0%
Keine Therapie	3	75,0%
Insgesamt	4	100,0%
RIS		
Präparate	Anzahl	Prozent
Keine Therapie	1	100,0%
Insgesamt	1	100,0%

Tabelle 11: Übersicht der Medikamente aufgliedert nach Verlaufsformen

3.1.6.2 Ergebnisse der No-Pain Group

In der No-Pain Group werden aktuell 71% der Patienten mit einer verlaufsmoifizierenden Therapie behandelt. Mit jeweils 13,25% wurden Fingolimod, Glatirameracetat und Interferone am häufigsten verabreicht.

Präparat	Anzahl	Prozent
Alemtuzumab	2	2,4%
Cladribin	1	1,2%
Daclizumab	1	1,2%
Dimethylfumarat	5	6,0%
Fingolimod	11	13,25%
Glatirameracetat	11	13,25%
Interferone	11	13,25%
Mitoxantron	0	0,0%
Natalizumab	2	2,4%
Ocrelizumab	10	12,0%
Rituximab	1	1,2%
Teriflunomid	4	4,8%

keine Therapie	24	28,9%
	83	100,0%

Tabelle 12: Übersicht der Medikamente der No-Pain Group

Anschließend erfolgt eine Aufstellung der verschiedenen Präparate in Bezug auf die Verlaufsform der MS.

RRMS		
Präparate	Anzahl	Prozent
Interferone	11	16,9%
Glatirameracetat	11	16,9%
Dimethylfumarat	5	7,7%
Teriflunomid	4	6,15%
Mitoxantron	0	0,0%
Natalizumab	2	3,0%
Fingolimod	11	16,9%
Alemtuzumab	2	3,0%
Ocrelizumab	4	6,15%
Daclizumab	1	1,5%
Rituximab	1	1,5%
Cladribin	1	1,5%
keine Therapie	12	18,5%
Insgesamt	65	100,0%

KIS		
Präparat	Anzahl	Prozent
	0	0%
Keine Therapie	3	100,0%
Insgesamt	3	100,0%

SPMS		
Präparat	Anzahl	Prozent
Ocrelizumab	3	37,5%
Keine Therapie	5	62,5%
Insgesamt	8	100,0%

PPMS		
Präparat	Anzahl	Prozent
Ocrelizumab	3	42,9%
Keine Therapie	4	57,1%
Insgesamt	7	100,0%

Tabelle 13: Übersicht der Medikamente aufgegliedert nach Verlaufsformen

3.1.7 Nebendiagnosen

Unter diesem Punkt wurden weitere Diagnosen, welche zu chronischen Erkrankungen zählen, eine Dauermedikation notwendig machen, andauernde Schäden verursachen oder die Schmerzwahrnehmung beeinflussen können, zusammengefasst. Sie wurden in der Pain Group im Schmerzfragebogen abgefragt und anschließend durch Sichtung der Patientenakten überprüft und gegebenenfalls ergänzt. Für die Patienten der No-Pain Group wurden die Nebendiagnosen alleinig anhand der Patientenakten ermittelt.

3.1.7.1 Ergebnisse der Pain und No-Pain Group

Die Analyse der Daten ergab, dass 32% der Patienten der Pain Group an keiner zusätzlichen Erkrankung leiden. In der No-Pain Group belief sich dieser Anteil doppelt so hoch auf 64%. In absteigender Reihenfolge folgten in beiden Gruppen die Kategorie „eine weitere Diagnose“ und anschließend die Patienten mit mehreren Komorbiditäten.

Anzahl der Nebendiagnosen		
	Pain Group	No-Pain Group
Keine weiteren Diagnosen	32%	64%
Eine weitere Diagnose	39%	23%
Zwei oder mehr weitere Diagnosen	29%	13%

Tabelle 14: Anzahl der Nebendiagnosen der Pain und No-Pain Group

Das Spektrum der Nebendiagnosen umfasste insgesamt 28 Erkrankungen, dabei zeigten sich in der Pain Group 23 unterschiedliche und in der No-Pain Group 20 verschiedene Krankheitsbilder. In beiden Gruppen verzeichneten der Hypertonus und die Depression die meisten Ergebnisse. Als Drittes folgte in der Pain Group der Bandscheibenvorfall und in der No-Pain Group maligne Erkrankungen sowie die Hypothyreose.

Zudem konnten in der Pain Group bei 6% und in der No-Pain Group bei 7% der Patienten eine zusätzliche Autoimmunerkrankung verzeichnet werden, wobei es sich um Autoimmunhepatitis, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sjögren-Syndrom, Diabetes mellitus Typ 1 und Morbus Basedow handelte.

Zur besseren Übersicht erfolgt die ausführliche Darstellung in Form einer Tabelle.

Auflistung Nebendiagnosen				
	Pain Group		No-Pain Group	
Erkrankung	Anzahl	Prozent in %	Anzahl	Prozent in %
Asthma bronchiale	1	1,2	2	2,1
Autoimmunhepatitis	1	1,2	0	0
Bandscheibenvorfall	8	9,4	0	0
Bipolare Störung	1	1,2	1	1,0
Colitis ulcerosa	0	0	1	1,0
Depressionen	11	12,9	5	5,2
Diabetes mellitus Typ 1	1	1,2	0	0
Diabetes mellitus Typ 2	2	2,4	2	2,1
Epilepsie	1	1,2	2	2,1
Hashimoto-Thyreoiditis	1	1,2	2	2,1
Hüftkopfnekrose	1	1,2	0	0
Hypertonus	13	15,3	8	8,2
Hyperthyreose	0	0	1	1,0
Hypothyreose	3	3,5	4	4,1
Karpaltunnelsyndrom	3	3,5	1	1,0
keine	18	21,2	53	54,6
Maligne Erkrankungen	2	2,4	4	4,1
Migräne	5	5,9	3	3,1
Morbus Basedow	1	1,2	0	0
Morbus Crohn	1	1,2	1	1,0
Neuromyelitis optica	0	0	1	1,0
Osteoporose	4	4,7	0	0
Restless Legs Syndrom	0	0	2	2,1

Spannungskopfschmerz	2	2,4	0	0
Sjögren Syndrom	0	0	2	2,1
Spina bifida	0	0	1	1,0
Spinalkanalverengung	4	4,7	1	1,0
Trigeminusneuralgie	1	1,2	0	0
Gesamt	85	100,0	97	100,0

Tabelle15: Auflistung der zusätzlichen Erkrankungen der Pain und No-Pain Group

3.1.8 Zusammenfassende Gegenüberstellung Pain- und No-Pain Group

	Pain Group	No-Pain Group
Alter	Ø 47 Jahre	Ø 44 Jahre
Geschlecht	37 Frauen (67%) 18 Männer (33%)	55 Frauen (66%) 28 Männer (34%)
Verlaufsform	RRMS 73% SPMS 14% PPMS 7% KIS 4% RIS 2%	RRMS 78% SPMS 10% PPMS 8% KIS 4% RIS 0%
Krankheitsjahre	Ø10 Jahre SD= 9,6	Ø 10 Jahre SD=8,1
cMRT-Anforderungen* erfüllt	98%	92%
oligoklonale Banden im Liquor cerebrospinalis	80% positiv	93% positiv
VEP	65% pathologisch	52% pathologisch
MEP	45% pathologisch	30% pathologisch
EDSS	Mdn= 3,0 SD= 2,4 Minimum= 0 Maximum= 8,5	Mdn= 2,5 SD= 1,9 Minimum= 0 Maximum= 8,5
MSFC	<u>Gehstrecke 7,5m</u> 82% ohne Gehhilfe Ø 6s (SD= 6) <u>Nine-Hole-Peg-Test</u> <i>rechter Arm</i> Ø 25s (SD=17,6) <i>linker Arm</i> Ø 28s (SD= 44,4)	<u>Gehstrecke 7,5m</u> 87% ohne Gehhilfe Ø 5s (SD= 1,2) <u>Nine-Hole-Peg-Test</u> <i>rechter Arm</i> Ø 19s (SD=8,8s) <i>linker Arm</i> Ø 20s (SD=9,8s)
verlaufsmodifizierende Therapie	82%	71%
Nebendiagnosen	keine ND: 32% 1 weitere ND: 39% ≥ 2 weitere ND: 29%	keine ND: 64% 1 weitere ND: 23% ≥ 2 weitere ND: 13%

Tabelle 16: zusammenfassende Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen

* McDonald-Kriterien 2010 der räumlichen und zeitlichen Dissemination bei initialer cMRT-Untersuchung bei Erstdiagnose

Mdn= Median; ND= Nebendiagnosen; SD= Standardabweichung

3.2 Arten und Häufigkeiten von Schmerz – Auswertung des Fragebogens

3.2.1 Schmerzlokalisierung

Die Patienten konnten zwischen 12 verschiedenen Lokalisationen wählen, 40 Patienten (77%) tätigten dabei Mehrfachnennungen. Am häufigsten wurde die Beinregion (36 Patienten/ 64%) als Lokalisation des Schmerzes angegeben, gefolgt von der Muskulatur (29 Patienten/ 52%) und dem Kopfbereich (24 Patienten/ 43%). Die weitere Verteilung erfolgt im anschließend aufgeführten Diagramm.

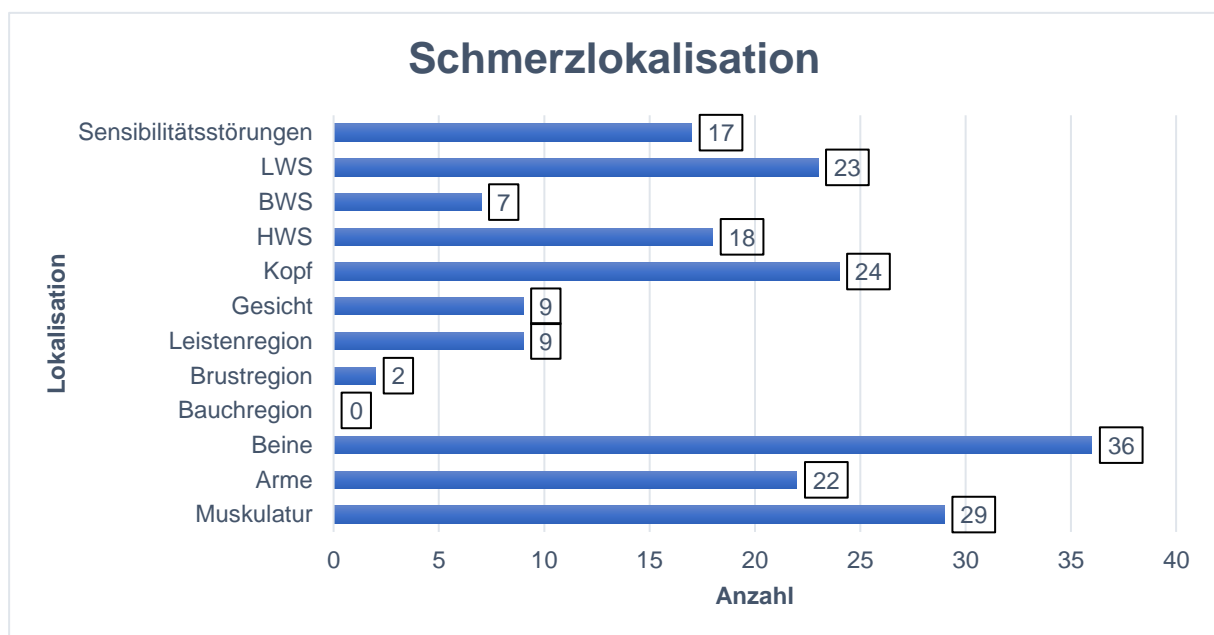


Abb. 16: Verteilung der Schmerzlokalisierungen

Für eine größer gefasste Einteilung der zwölf Lokalisationen erfolgte eine Zuteilung der Kategorien zu Kopfbereich, Rumpf und Extremitäten.

Die meisten Befragten (ca.30%) lokalisieren ihren Schmerz an den Extremitäten (Arme, Beine). Anschließend folgt die Kopfregion mit 26%, unter welcher die Lokalisationen Kopf, Gesicht und Halswirbelsäule zusammengefasst sind. Abschließend bilden die Lokalisationen Lenden- und Brustwirbelsäule, sowie Leisten-, Brust- und Bauchregion die Kategorie „Rumpf“ mit einem Anteil von 21%. Die Lokalisationen Muskulatur und Sensibilitätsstörungen sind nicht auf eine spezielle Körperregion bezogen und somit generalisiert betrachtet.

3.2.2 Schmerzqualität

Im Unterpunkt Schmerzqualität konnten die Befragten zwischen 8 beschreibenden Qualitäten wählen. Für die Kategorie „ziehend“ wurde der größte Anteil mit 34 Stimmen (28%) verzeichnet. Darauf folgen die Qualitäten „stechend“ (23 Stimmen, 19%) und „drückend“ (22 Stimmen, 18%). Jeweils 11 Patienten (9%) geben den Schmerz als brennend bzw. dumpf und 10 Patienten als pochend (8%) an. Als heißer oder klopfender Schmerz wird der geringste Anteil mit jeweils einer Anzahl von 6 (5%) beschrieben. 34 Patienten (60%) wählten hierbei mehrere Antwortmöglichkeiten aus.

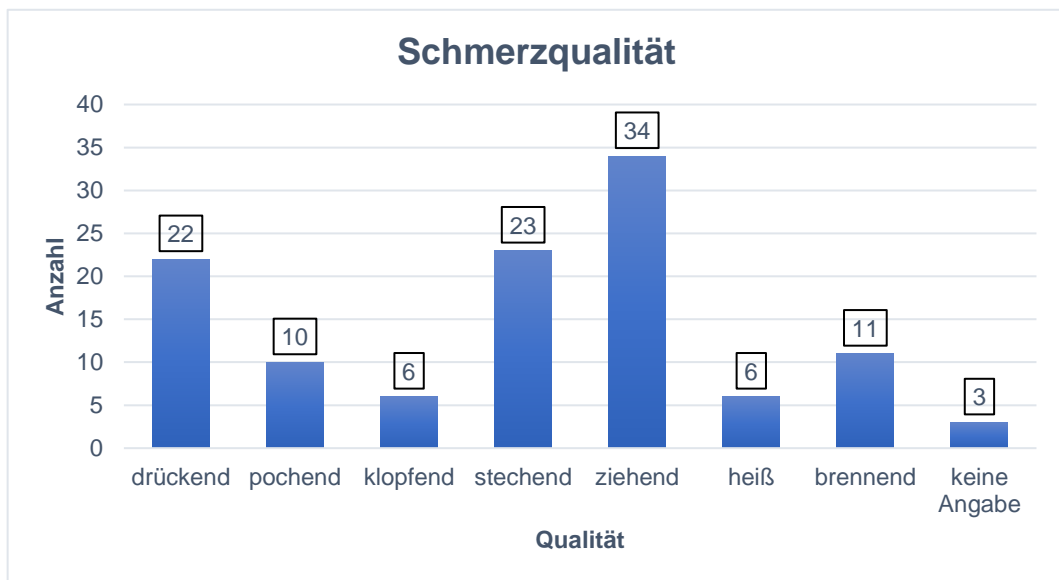


Abb. 17: Diagramm zur Auswertung der Schmerzqualität

3.2.3 Schmerzintensität

Zur Einteilung der Schmerzintensität haben die Patienten zwischen den Kategorien „geringer Schmerz“, „mittlerer Schmerz“, „starker Schmerz“ und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ gewählt. Geringen Schmerz empfanden 3 Patienten (5%), 24 Patienten (44%) stufen ihren Schmerz als mittelgradig und 20 Patienten (34%) als stark ein. Die Kategorie „stärkster vorstellbarer Schmerz“ wurde von einem Patienten (2%) ausgewählt.

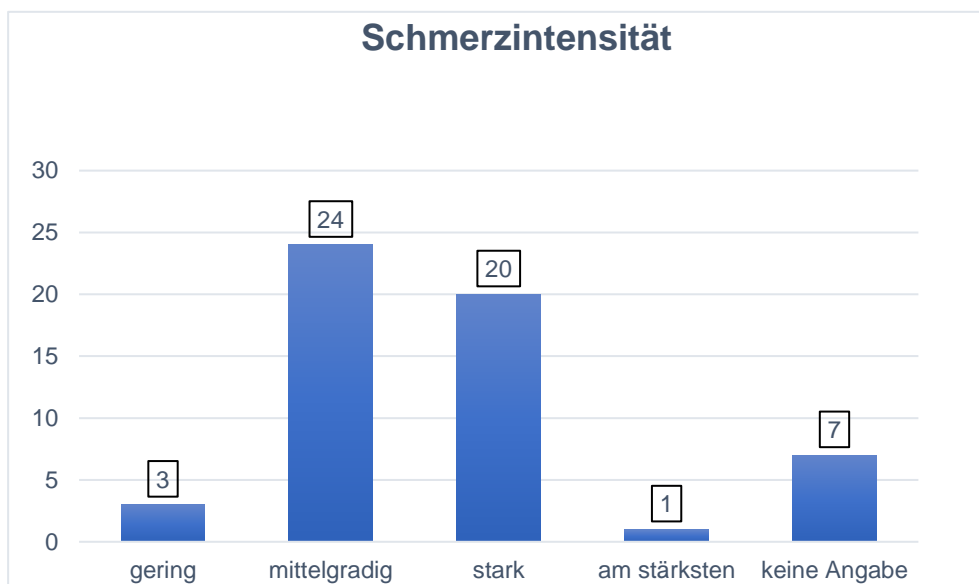


Abb. 18: Verteilung der Schmerzintensität

Die Berechnung des Kendall-Tau-b-Korrelationskoeffizienten lässt eine Aussage zu einer möglichen Korrelation zwischen zwei Variablen zu. Die Variable Schmerzintensität wurde auf einen möglichen Zusammenhang zum EDSS und zum Alter der Patienten untersucht. Für die Korrelation zum EDSS ergab sich ein Korrelationskoeffizient r (Kendall-Tau-b) = 0,18, wodurch in dieser Stichprobe ein schwach positiver Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und EDSS vorliegt. Allerdings ist das Testergebnis nicht signifikant und kann somit nicht auf eine Grundgesamtheit, sondern nur auf diese Stichprobe bezogen werden. Bezüglich des Alters ergaben die Berechnungen keine Korrelation.

3.2.4 Dauer und weitere Verlaufsbeschreibung des Schmerzes

Eine Schmerzdauer über Jahre wurde am häufigsten mit 31% (17 Patienten) gewählt, gefolgt von der Kategorie „Stunden“ mit 22% (12 Patienten). 9 Befragte (16%) wählten die Rubrik „Tage“, jeweils 4 Patienten (7%) „Minuten“ und „Monate“, 3 Patienten (5%) entschieden sich für die Rubrik „Sekunden“ und ein Patient (2%) für „Wochen“.

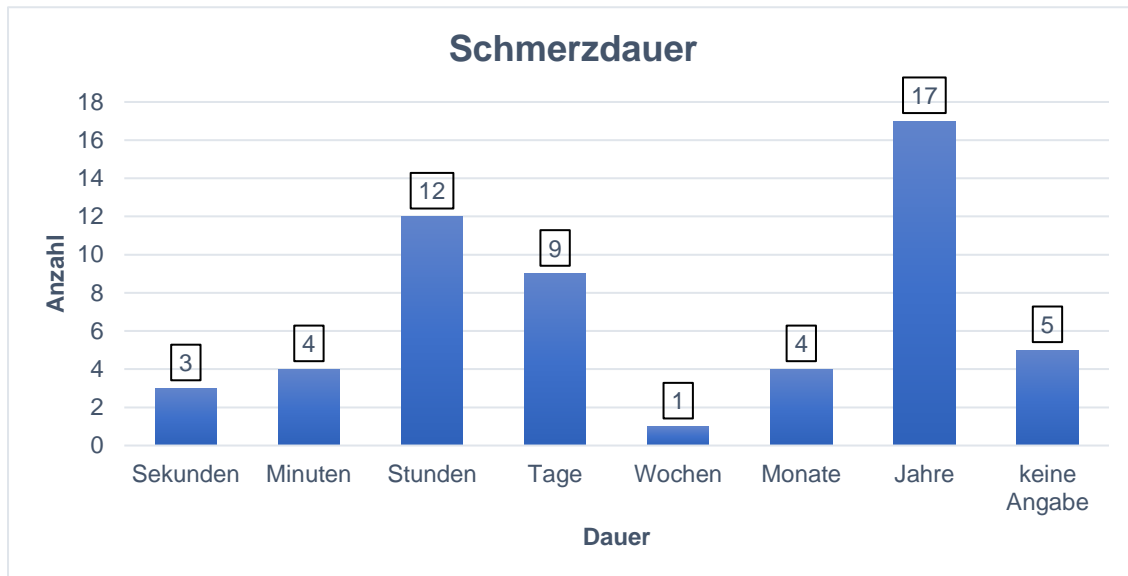


Abb. 19: Verteilung der Schmerzdauer

Anhand des Kendall-Tau-b-Korrelationskoeffizienten wurde geprüft, ob eine Korrelation der Variablen „Schmerzdauer“ und „Schmerzintensität“ besteht. Bei einem Ergebnis von $r(\text{Kendall-Tau-b}) = 0,31$ und einer Signifikanz von $p=0,006$ kann davon ausgegangen werden, dass eine schwache positive Korrelation der beiden Variablen sowohl in der Stichprobe als auch in einer stichprobenunabhängigen Grundgesamtheit besteht.

Im nächsten Unterpunkt erfolgte eine Beschreibung des Schmerzverlaufes über die Zeit. Die Patienten konnten zwischen den in der untenstehenden Tabelle aufgelisteten Kategorien entscheiden, dabei wählten 22 Patienten (40%) von 55 Befragten mehrere Antwortmöglichkeiten aus. Zur übersichtlicheren Darstellung erfolgt die Auflistung der Kategorien mit den Häufigkeitsanzahlen und prozentualen Anteilen in der nachstehenden Tabelle.

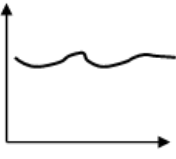
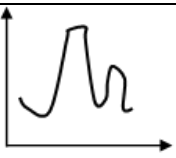
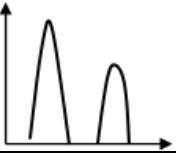
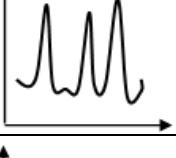
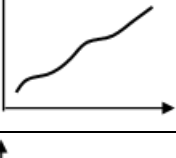
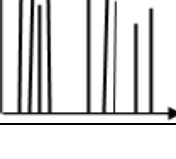
Schmerzverlauf			
Verlaufsbeschreibung	grafische Darstellung	Häufigkeiten	Prozent in %
Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen		22	28
Dauerschmerzen mit starken Schwankungen		14	18
Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei		15	19
Schmerzattacken dazwischen Schmerzen		9	11
Stetig ansteigender Schmerz		11	14
Sehr kurze, starke Schmerzattacken		8	10
Gesamt		79	100

Tabelle 17: nähere Beschreibung des Schmerzverlaufes

3.2.5 Schmerzauslöser

In diesem Abschnitt des Fragebogens wurden ausgewählte Gegebenheiten auf Schmerz triggernde Eigenschaften untersucht. Als häufigster Schmerzauslöser wurde dabei die körperliche Belastung von 36 Patienten (24%) genannt. Die Differenzierungen „vermehrte Aktivität“ und „Bewegung“ reihten sich danach mit 16% (23 Patienten) und 18% (26 Patienten). 21 Befragte (14%) gaben Aufregung als auslösenden Faktor an. Wärme spielt bei 15 Patienten (10%) und Kälte bei 9 Patienten (6%) eine Rolle. 3 Befragte (2%) wählten „verminderte körperliche Aktivität“, 14 Patienten (9%) „Inaktivität“ aus. Zwei Patienten (1,4%) konnten Nahrungsmittel als Schmerzauslöser identifizieren. 38 Patienten (69%) wählten mehrere Antwortmöglichkeiten aus.

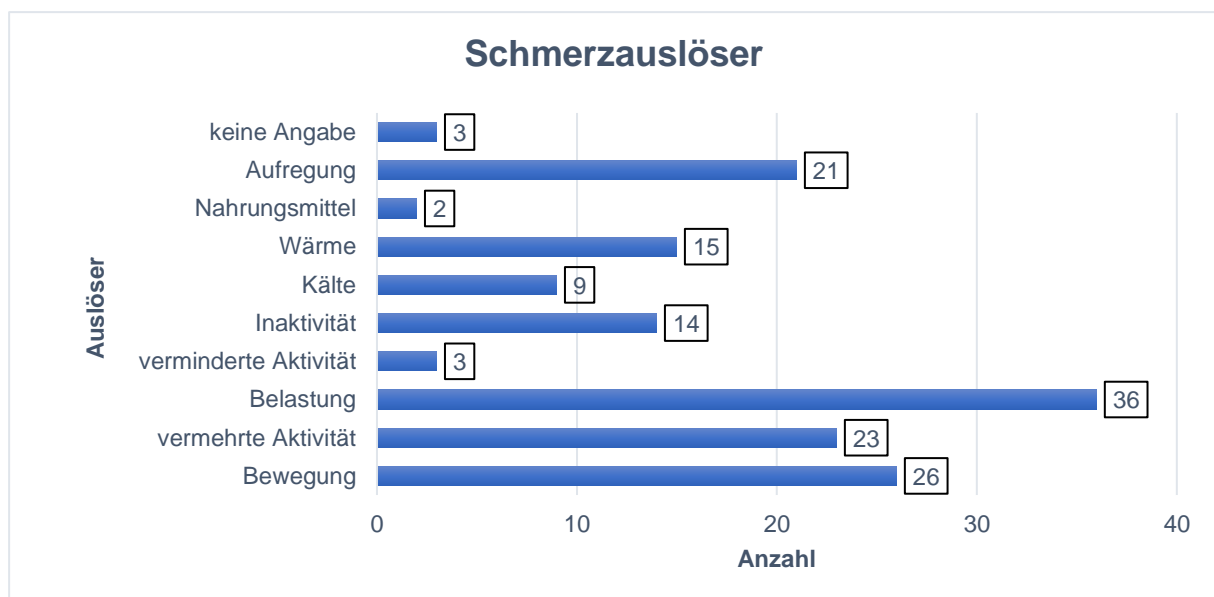


Abb. 20: Verteilung der schmerzauslösenden Faktoren

3.2.6 Schmerzmedikation

47% der Patienten gaben die Einnahme von Schmerzmedikamenten an.

Die Leitlinie der DGN „Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose“ verweist zum Thema Schmerzmedikation auf das WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie und auf die Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ (DGN), sodass in Anlehnung derer eine Einteilung der Präparate in Nicht-Opioid-Analgetika, Opioid-Analgetika, Co-Analgetika erfolgte. Die Gruppe der Co-Analgetika umfasst Substanzen, welche die Analgesie unterstützen und beinhaltet im Folgenden Antikonvulsiva, Antidepressiva, Cannabinoide, Muskelrelaxantien und Triptane.

Schmerzmedikamente

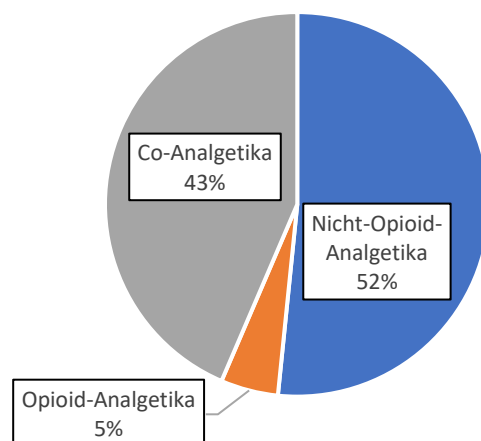


Abb. 21: Verteilung der Schmerzmedikamente

Präparate Nicht-Opioid-Analgetika	Anzahl	Prozent
Ibuprofen	21	33,9%
Metamizol	7	11,3%
Diclofenac	2	3,2%
Paracetamol	2	3,2%
Präparate Opioid-Analgetika		
Tramadol	1	1,6%
Codein	1	1,6%
Tilidin	1	1,6%

Medikamentengruppen der Co-Analgetika		
Antikonvulsiva	9	14,5%
Antidepressiva	6	9,7%
Cannabinoide	2	3,2%
Muskelrelaxantien	7	11,3%
Triptane	3	4,8%
	62	100,0%

Tabelle 18: Aufschlüsselung der Medikamentengruppen

Zudem zeigte sich, dass 29% der Befragten zwei oder mehr Medikamente gleichzeitig einnahmen und dass es sich 25% der Patienten um eine feste, tägliche Medikamenteneinnahme handelte.

Anschließend wurde die Pain-Group in zwei Untergruppen „Schmerzmedikation“ und „keine Schmerzmedikation“ eingeteilt und bezüglich der Schmerzintensität, Schmerzdauer und des EDSS verglichen. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden die Gruppen auf signifikante Unterschiede geprüft. Die Signifikanz lag bei p (Schmerzintensität)=0,14, p (EDSS)=0,49 und p (Schmerzdauer)=0,9, wodurch keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich der genannten Variablen festgestellt werden konnten.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Datenerhebung zeigten, dass mehr als ein Drittel der Befragten von Schmerzen betroffen sind (39,9%).

Die Schmerzen präsentierten sich in der näheren Beschreibung sehr heterogen.

Es konnte dargelegt werden, dass der Schmerz bei der Mehrzahl der Betroffenen in mehreren Körperregionen lokalisiert war, wobei sich eine Häufung für die untere Extremität und die Muskulatur als solche abzeichnete. Zudem wurde deutlich, dass die Schmerzintensität überwiegend als mittelstark eingestuft und mit steigendem EDSS oder steigender Schmerzdauer stärker angegeben wurde. Es konnten vor allem verschiedene Arten der körperlichen Bewegung als Schmerzauslöser identifiziert werden.

Außerdem ergab die Analyse der Daten, dass 47% der Betroffenen Schmerzmedikamente einnahmen. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Nicht-Opioid-Analgetika und Co-Analgetika. Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Medikamenteneinnahme und Nichteinnahme in Bezug auf die empfundene Schmerzintensität.

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Forschungsliteratur

4.2.1 Ergebnisse der Pain Group und der No-Pain Group

4.2.1.1 Alter und Geschlecht

Die Verteilung von Frauen und Männern belief sich sowohl in der Pain Group als auch in der No-Pain Group auf ein Verhältnis von 2:1. Somit zeigt sich kein Geschlechtertrend in Bezug auf die Schmerzprävalenz. In dieser Stichprobe verzeichnen die Frauen einen etwas geringeren Anteil als in dem von der Literatur beschriebenen Geschlechterverhältnis von 3:1 unter MS-Patienten (2).

Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass das Durchschnittsalter der MS-Patienten zwischen 40 und 59 Jahren liegt (121). Die in beiden Patientenkollektiven ermittelten Mediane ergaben zum einen für die Pain Group 47 Jahre und zum anderen für die No-Pain Group 44 Jahre und befinden sich somit in der von der Literatur beschriebenen Altersspanne.

In beiden Gruppen sind die Werte nicht normalverteilt und es lassen sich Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr erkennen. Im Diagramm der Pain Group ist der Balken dieser Altersgruppe deutlich am größten und die Höchstwerte des Alters liegen ebenfalls höher als in der No-Pain Group, woraus sich ein allgemeiner Trend zu einem höheren Alter in dieser Gruppe vermuten lässt. In der No-Pain Group sind die Alterskategorien von 30 bis 60 Jahren annähernd gleich häufig, wodurch sich ein gleichmäßigeres Bild der Altersverteilung ergibt. Jedoch weisen die beiden Gruppen laut Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,22$) hinsichtlich der Altersverteilung auf. Somit kann für die Pain Group keine signifikante Tendenz zum erhöhten Alter festgestellt werden, wodurch die Hypothese einer Abhängigkeit der Schmerzprävalenz vom zunehmenden Alter aus vorangegangenen Studien nicht gestützt werden kann (55).

4.2.1.2 Verlaufsformen

Sowohl in beiden untersuchten Patientengruppen als auch in den epidemiologischen Studien der aktuellen Forschungsliteratur treten die verschiedenen Verlaufsformen in absteigender Häufigkeit wie folgt auf: schubförmig remittierend, sekundär progredient, primär progredient und klinisch sowie radiologisch isoliertes Syndrom.

Der in dieser Studie ermittelte prozentuale Anteil des schubförmigen Verlaufs belief sich in beiden Gruppen auf über 70% und liegt somit deutlich höher als der vom deutschen MS-Register ermittelte Wert von 55% (122). Dadurch verzeichnete die sekundär progrediente Form in dieser Stichprobe lediglich einen Anteil von bis zu 14% und liegt somit noch unterhalb der Hälfte der ermittelten 32% des MS-Registers. Für den primär progredienten Verlauf ergab die Datenerhebung einen Anteil unter 10%, welcher sich mit den Angaben der aktuellen Literatur deckt (122).

Die in der Pain Group vorliegende Verteilung der Verlaufsformen gleicht derer der No-Pain Group. Folglich lässt sich kein Zusammenhang zwischen einer Verlaufsform und der Schmerzprävalenz feststellen.

4.2.1.3 Verteilung der Krankheitsjahre

Mit einer Spannweite der ermittelten Krankheitsjahre von einem bis zu 42 Jahren umfasst dieses Patientenkollektiv alle Krankheitsstadien vom Beginn bis hin zum langjährigen Fortwähren der MS. Die mittlere Krankheitsdauer liegt sowohl in der Pain Group als auch in der No-Pain Group bei 10 Jahren. Die Standardabweichung beträgt in der Pain Group neun Jahre und in der No-Pain Group acht Jahre, welche die große Spannweite der ermittelten Krankheitsdauern widerspiegelt.

Die Verteilung der Krankheitsjahre ergab in beiden Gruppen für die Krankheitsdauer von einem bis zu fünf Jahren den größten Anteil mit ca. 40%. Zudem zeigen sich bei zunehmender Krankheitsdauer abnehmende Häufigkeiten.

Somit lässt sich keine Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der Schmerzprävalenz ableiten.

4.2.1.4 Liquor- und kernspintomographische Untersuchung

Erwartungsgemäß weist bei über 80% der MS-Patienten und bei über der Hälfte der Patienten mit KIS der Liquor cerebrospinalis oligoklonale Banden auf (123). In der Pain Group fanden sich 80% der Patienten mit positiven oligoklonalen Banden, in der No-Pain Group betrug dieser Anteil sogar 98%. Somit erzielten beide Gruppen ein erwartungsgerechtes Ergebnis.

Bei den cMRT-Anforderungen der zeitlichen und räumlichen Dissemination sollten beinahe alle Patienten bis auf diese mit einem klinisch isolierten Syndrom die Kriterien erfüllen, da durch sie die Diagnose Multiple Sklerose erst gestellt werden kann. Bei den Patienten der Pain Group fanden sich 98% MS-typische cMRT Befunde. In der No-Pain Group belief sich dies auf 91%. Setzt man diese Werte ins Verhältnis mit dem Anteil der KIS-Patienten und mit dem Anteil, bei dem keine Angaben zu den Befunden zu verzeichnen waren, so zeigt sich auch hierbei ein erwartungsgerechtes Ergebnis.

Zusammenfassend zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Pain- und No-Pain-Group.

4.2.1.5 Visuell und motorisch evozierte Potentiale

Bei der Auswertung der visuell evozierten Potentiale zeigten die Befunde in beiden Gruppen mindestens 60% pathologische Ergebnisse. Bei den motorisch evozierten Potentialen unterschieden sich die Gruppen jedoch. In der Pain Group war der Anteil an pathologischen Befunden und Normalbefunden ungefähr ausgeglichen bei etwas mehr als 40%. In der No-Pain Group hingegen überwiegen deutlich die Normalbefunde mit 50% im Vergleich zu den pathologischen Ergebnissen mit 30%. Somit lässt sich feststellen, dass in dieser Stichprobe die Wahrscheinlichkeit für ein pathologisches MEP in der Pain Group höher ist als in der No-Pain Group.

4.2.1.6 Ergebnisse zur körperlichen Funktionsprüfung

Für den EDSS ergaben sich für beide Gruppen Werte von 0 bis 8,5, womit in der Stichprobe vom neurologischen Normalbefund bis hin zu schwerster körperlicher Behinderung mit Bettlägerigkeit nahezu alle Grade des EDSS vertreten waren.

In beiden Gruppen wiesen die Werte keine Normalverteilung auf, wodurch der Median nicht in der Mitte der EDSS-Skala angesiedelt war, sondern in der Pain Group bei 3 Punkten und in der No-Pain Group bei 2,5 Punkten und somit deutlich in das erste Drittel der Skala verschoben. Obwohl für beide Gruppen dieser Trend zu beobachten war, zeigten sich in der Pain Group im Schnitt höhere EDSS Werte. Denn 25% der Punktwerte in der Pain Group lagen bei einem EDSS ≥ 6 Punkten, wo hingegen in der No-Pain Group sich nur 13% in diesem Bereich befanden. Dies macht einen Zusammenhang zwischen Schmerzprävalenz und hohem EDSS Punktwert vorstellbar. Allerdings zeigen fast 50% der Patienten der Pain Group einen EDSS $\leq 2,5$, somit weisen diese Patienten Schmerzen trotz keiner oder minimaler Einschränkung auf. Folglich stützen diese Ergebnisse die Vermutung, dass ein hoher EDSS Punktwert die Wahrscheinlichkeit an Schmerzen zu leiden erhöht, jedoch nicht den Umkehrschluss, dass ein niedriger EDSS Wert die Schmerzprävalenz senkt.

Die Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen EDSS und den Krankheitsjahren ergab eine signifikante mittelstarke positive Korrelation für die Pain Group und eine schwache positive Korrelation für die No-Pain Group. Somit steigt der EDSS mit fortschreitender Krankheitsdauer. Diesen Zusammenhang stellten Cree et. al (2016)

in ihrer Langzeitbeobachtungsstudie zur Entwicklung der Behinderung unter MS-Patienten ebenfalls fest (124).

Des Weiteren wurde der Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) mit Ausnahme des Pasat-Tests erhoben. Dieser dient durch das Zurücklegen einer Gehstrecke von 7,5m auf Zeit der Untersuchung der Funktion der unteren Extremität und durch den Nine-Hole-Peg-Test zur Untersuchung der Armfunktion.

Bei der Gehprüfung der Patienten schnitt die No-Pain Gruppe durchschnittlich besser ab. Obwohl 89% der Patienten der Pain-Group die Distanz in weniger als 10s zurücklegen konnten, waren dies in der No-Pain Group 100%. Nur 13% der No-Pain Patienten benötigten eine Gehhilfe oder konnten den Test nicht durchführen, wohingegen dies 18% der Patienten der Pain Group betraf. Weiterhin lag die maximale Zeit bei der Zurücklegung der Strecke ohne Gehhilfe in der No-Pain Group bei 9s, bei der Pain Group bei mehr als dem Dreifachen, nämlich bei 31s.

Beim Nine-Hole-Peg-Test dagegen ergaben sich in beiden Gruppen ähnliche Ergebnisse, mit einer Häufung der Ergebnisse bei einer Zeit von 16 bis 30s. Hierbei wurde in beiden Gruppen erwartungsgemäß eine etwas höhere Geschwindigkeit des rechten Armes im Vergleich zum linken Arm verzeichnet. Dieses Ergebnis kann mit der statistisch höheren Anzahl an Rechtshändern in Deutschland erklärt werden (125). Somit ist festzustellen, dass die Patienten der No-Pain Group hinsichtlich des Gehens in besserer körperlicher Verfassung erscheinen als die Schmerzpatienten. Eine mögliche Erklärung dafür liefern die EDSS Werte der beiden Gruppen als Ausdruck der körperlichen Beeinträchtigung. Denn diese weisen in beiden Gruppen ebenfalls einen Trend zu den niedrigeren Punktwerten auf, was sich gleichermaßen dem sehr hohen Anteil an Gehzeiten ≤ 10 s verhält. Die vereinzelt langen Gehzeiten oder der vereinzelt Gebrauch von Gehhilfen könnte demnach die höheren EDSS-Werte und somit die größere körperliche Beeinträchtigung widerspiegeln. Die hier vermutete negative Korrelation des EDSS mit der Gehgeschwindigkeit, was bedeutet, dass mit steigendem EDSS die Gehgeschwindigkeit abnimmt, findet sich auch in der aktuellen Forschungsliteratur wieder (126).

4.2.1.7 Diskussion der verlaufsmodifizierenden Therapien

In der Pain Group erhielten 82% der Patienten eine verlaufsmodifizierende Therapie, in der No-Pain Group belief sich dieser Anteil auf 71%. Somit erhält in beiden Gruppen die Mehrheit eine verlaufsmodifizierende Therapie.

Unter den Befragten mit RRMS erhielten die meisten Patienten in beiden Gruppen Substanzen aus der Wirksamkeitsklasse 1 (Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Teriflunomid). Zudem wurde unter allen Präparaten Fingolimod in der Pain Group und zu gleichen Anteilen Fingolimod, Interferone und Glatirameracetat in der No-Pain Group am häufigsten verabreicht.

Beide Gruppen weisen hinsichtlich der verlaufsmodifizierenden Therapien keine signifikanten Unterschiede und somit keine Korrelation zwischen Therapie und Schmerzprävalenz auf.

4.2.1.8 Diskussion der Nebendiagnosen

Im Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte sich ein wesentlicher Unterschied. Während in der Pain Group über die Hälfte der Patienten an weiteren Erkrankungen erkrankt sind, verhält sich dies in der No-Pain Group entgegengesetzt, denn hier sind über die Hälfte der Patienten von keiner weiteren Erkrankung betroffen. Somit erweist sich die Pain Group als die Gruppe mit deutlich höherer Komorbidität.

Bei der detaillierten Betrachtung der einzelnen Nebendiagnosen verzeichnet der Hypertonus in beiden Gruppen den größten Anteil. Dass eine erhebliche Anzahl der Befragten eine arterielle Hypertonie aufwies, zeigt sich erwartungsgemäß, da die deutschlandweite Hypertonieprävalenz bei bis zu 50% liegt (127).

An zweiter Stelle folgte in beiden Gruppen das Auftreten von Depressionen. Der Anteil belief sich in der Pain Group auf 13% und in der No-Pain Group auf 5%. In der aktuellen Forschungsliteratur finden sich Prävalenzwerte von Depressionen unter MS-Patienten von bis zu 50% (44,91). Somit gliedern sich die Ergebnisse dieser Untersuchung gut in die aktuelle Datenlage ein. Zudem wurde bereits in vorangegangenen Studien ein gehäuftes gleichzeitiges Vorkommen von Schmerzen und Depressionen unter MS-Patienten beschrieben (95). Auch in dieser Stichprobe überwiegt das parallele Auftreten von Schmerzen und Depressionen deutlich gegenüber dem

alleinigen Auftreten von Depressionen, denn unter den 16 an Depressionen leidenden Patienten, sind 11 Patienten (70%) davon von Schmerzen betroffen und gehören somit der Pain Group an. Eine weitere Übereinstimmung zu bereits durchgeführten Schmerzstudien konnte hinsichtlich der empfundenen Schmerzintensität beobachtet werden, denn diese wurde von den 11 Patienten fast ausschließlich als stark beschrieben. Bair et al. (2003) haben in der von ihnen durchgeführten Studie die Prävalenz einer höheren Schmerzintensität im Zusammenhang mit Depressionen ebenfalls beobachten können (94).

Des Weiteren sind 6% der Patienten der Pain Group und 7% der Patienten der No-Pain Group an einer weiteren Autoimmunerkrankung erkrankt. Einen Erklärungsansatz für diese Beobachtung bieten Ergebnisse aus genetischen Studien, welche genetisch kausale Zusammenhänge verschiedener Autoimmunerkrankungen detektierten und somit ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer Autoimmunerkrankung eine Weitere zu entwickeln feststellten (128).

Eine weitere interessante Beobachtung liefert das unterschiedliche Krankheitsspektrum der beiden Gruppen. Während die beiden Patientenkollektive in Bezug auf Stoffwechselerkrankungen (z.B. Hypothyreose), die bereits erwähnten Autoimmunerkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Hypertonus) sehr ähnliche Fallzahlen zeigen, überwiegen in der Pain Group Krankheitsbilder, die eine Nervenreizung oder -kompression hervorrufen. 20% der Patienten in der Pain Group wiesen Bandscheibenvorfälle, Karpaltunnelsyndrome, Spinalkanalverengungen und Trigeminusneuralgien auf, wohingegen dies nur 2% der Befragten in der No-Pain Group betraf. Da die genannten Krankheitsbilder fast immer mit Schmerzen einhergehen, muss dies als Faktor für die Schmerzprävalenz der jeweiligen Gruppe mit berücksichtigt werden. Zusammenfassend zeigt die Pain Group folglich einen höheren Anteil an depressiven Patienten und an Patienten mit Nervenkompressions- oder Nervenreizungssyndromen und somit an Krankheitsbildern, welche mit einer erhöhten Schmerzprävalenz einhergehen. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass neben der Hauptdiagnose Multiple Sklerose auch die weiteren Diagnosen der Patienten Einfluss auf das Auftreten von Schmerzen haben.

4.2.2 Ergebnisse der Schmerzauswertung

4.2.2.1 Schmerzprävalenz und Risikofaktoren

Rund 40% der befragten Patienten gaben an schon einmal oder aktuell an Schmerzen im Rahmen ihrer Erkrankung gelitten zu haben bzw. zu leiden. Somit deckt sich die Schmerzprävalenz dieser Stichprobe mit Angaben aus der Forschungsliteratur. Beispielsweise ermittelten Solaro et. al (2004) eine Schmerzprävalenz von rund 43% in dem von ihnen befragten Patientenkollektiv (55). Weiterhin stellten diese einen signifikanten Altersunterschied zwischen der schmerzpositiven und schmerznegativen Patientengruppe fest, wobei die schmerzpositiven Patienten im Schnitt vier Jahre älter waren (55). Folglich wurde ein Zusammenhang zwischen steigendem Alter und der Schmerzprävalenz vermutet. In dieser Stichprobe beträgt das Durchschnittsalter der von Schmerzen geplagten Patienten 47 Jahre und das der schmerzfreien Patientengruppe 43 Jahre. Somit sind die Patienten der Pain Group, wie bei Solaro et al. (2004) beschrieben, tatsächlich im Schnitt vier Jahre älter, allerdings gestaltet sich die Altersverteilung und somit auch der Anteil an jungen Patienten in beiden Gruppen sehr ähnlich, weshalb man in dieser Stichprobe nicht von einem signifikanten Altersunterschied sprechen kann. Somit können die Ergebnisse dieser Untersuchung die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Schmerzprävalenz und steigendem Alter nicht stützen.

Das weibliche Geschlecht wird als weiterer Risikofaktor für eine erhöhte Schmerzprävalenz diskutiert (56). In dieser Stichprobe wurde ein höherer Frauenanteil in der Pain Group verzeichnet, allerdings konnte in der No-Pain Group das gleiche Frauen-Männer-Verhältnis von 2:1 ermittelt werden. Das errechnete Frauen-Männer-Verhältnis deckt sich mit den epidemiologischen Angaben aus der Forschungsliteratur bezüglich des häufigeren Erkrankens von Frauen an Multipler Sklerose und zeigt sich somit erwartungsgerecht. Folglich lässt sich keine Auffälligkeit des Frauenanteils unter den Schmerzpatienten feststellen, wodurch die Annahme des weiblichen Geschlechts als Risikofaktor nicht gestützt werden kann.

4.2.2.2 Diskussion der Schmerzlokalisierung

Für die Patienten standen zwölf verschiedene Lokalisationen zur Auswahl, 77% der Befragten entschieden sich dabei für mehrere Antwortmöglichkeiten. Dass der Schmerz bei vielen MS-Patienten in mehreren Regionen gleichzeitig auftritt, konnte bereits in vorangegangenen Studien festgestellt werden (50).

In der Häufigkeitsverteilung der zwölf wählbaren Lokalisationen gaben die Befragten die untere Extremität als häufigste Schmerzlokalisierung an. In anderen Studien zur Untersuchung von Schmerzen bei Patienten mit MS konnte die Beinregion ebenfalls als häufigste Lokalisation ermittelt werden (49,50,70).

Betrachtet man die zwölf Lokalisationen eingeteilt in Kopfbereich, Rumpf und Extremitäten ergibt sich folgende Reihenfolge der Kategorien in absteigender Häufigkeit: Extremitäten, Kopfbereich und Rumpf. Somit zeigt sich in dieser Stichprobe eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Schmerzen in der Peripherie.

Für die Kategorie „Extremitäten“ erfolgte zur Ursachendifferenzierung eine Analyse des Nebendiagnosenspektrums, welches eine ausgeglichene Verteilung mit fehlender Häufung bestimmter Krankheitsbilder ergab. So gaben beispielsweise nur ca. die Hälfte der Patienten mit einem Bandscheibenvorfall Extremitätenschmerzen an, während wiederum zahlreiche Patienten mit einem Hypertonus als einziger weiterer Diagnose von Schmerzen in Armen oder Beinen berichteten. Somit ist durch die Nebendiagnosen der betroffenen Patienten die Schmerzlokalisierung nicht ausreichend erklärt.

In der Kategorie „Kopfbereich“, bestehend aus den Lokalisationen Kopf, Gesicht und HWS, berichteten 43% der Patienten von Kopfschmerzen. Dieses Ergebnis deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen Kopfschmerzprävalenz unter MS-Patienten von ca. 50% (129). Um auch in dieser Kategorie eine Ursachendifferenzierung durchzuführen, erfolgte eine Analyse des Nebendiagnosenspektrums der Patienten. Hierbei zeigte sich, dass ein Drittel der Kopfschmerzpatienten eine Migräne, einen Spannungskopfschmerz oder die Trigeminusneuralgie als Vorerkrankung aufwiesen. Für die anderen zwei Drittel der Kopfschmerzpatienten zeigte sich das Spektrum der Nebendiagnosen regelmäßig und nicht zugunsten bestimmter Krankheitsbilder verteilt und erscheint somit nicht wegweisend ursächlich für die Schmerzlokalisierung. Zur abschließenden Kategorie Rumpf zählen Lenden- und Brustwirbelsäule, sowie Leisten-, Brust- und Bauchregion. Es zeigte sich, dass die Schmerzen im Rumpf am

häufigsten im unteren Rücken, genauer im Lendenwirbelsäulenbereich auftraten. Andere Schmerzstudien berichteten über ähnliche Auftretenswahrscheinlichkeiten für Schmerzen des unteren Rückens (50,55).

Des Weiteren berichteten ca.9% der Befragten von Sensibilitätsstörungen. In der Literatur werden schmerzhaft Sensibilitätsstörungen zum größten Teil in Verbindung mit Extremitätenschmerzen angegeben (54,55). Dieser Zusammenhang spiegelte sich in dieser Stichprobe wider und zeigte bei 94% der Patienten mit Sensibilitätsstörungen das gleichzeitige Auftreten von Extremitätenschmerzen.

Zusammenfassend zeigt sich ein multifokales Schmerzaufreten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung der unteren Extremität.

4.2.2.3 Diskussion der Schmerzintensität und -dauer

Hinsichtlich der Schmerzintensität teilen viele Studien diese anhand der visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 ein, wobei die drei Unterkategorien „mild“, „mittelgradig bzw. moderat“ und „stark“ gebildet wurden (49,70,130). Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der drei Unterkategorien wiesen die Studien einige Schwankungen auf, wobei sich ein Trend in Richtung mittelgradiger bis starker Schmerzen erkennen ließ (49,70). In dieser Datenerhebung verzeichnen die mittelgradigen Schmerzen den größten Anteil, danach folgten dicht die starken Schmerzen. Zusammen machen die beiden Kategorien einen Anteil von über 90% aus und weisen somit den obengenannten Trend auf. Die verwiesenen Studien fanden einen hohen EDSS-Wert, eine lange Schmerzdauer, das Vorliegen einer Depression und das Auftreten der Schmerzen an mehreren Lokalisationen als Assoziationen zu einer hohen Schmerzintensität (49). Bei der Überprüfung einer Korrelation von Intensität und EDSS, sowie Intensität und Schmerzdauer wurden jeweils schwach positive Zusammenhänge detektiert, alle Befragten mit zwei oder mehr Schmerzlokalisationen empfanden diese zu annähernd gleichen Anteilen als moderat oder stark und die Patienten mit Depressionen gaben beinahe ausschließlich eine starke Schmerzintensität an. Somit weisen die Daten dieser Untersuchung ebenfalls die obengenannten Assoziationen auf und können so die Ergebnisse der hohen Schmerzstärke erklären.

Bei der Analyse der Schmerzdauer waren in dieser Studie die Zeitangabe gestaffelt

von Sekunden bis Jahren und die Kontinuität der Schmerzen von Interesse. So wählten die Befragten eine Schmerzdauer über Jahre am häufigsten aus. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus anderen Studien, welche ebenfalls am häufigsten eine Schmerzdauer über Jahre ermittelten (50,70). Bei dem in dieser Stichprobe verzeichneten Nebendiagnosenprofil mit Erkrankungen, die irreversible Folgeschäden inklusive Schmerzen nach sich ziehen, könnte dies als ein Erklärungsansatz herangezogen werden.

Bezüglich der Kontinuität waren den Patienten sechs verschiedene Verlaufstypen mit visueller Veranschaulichung in Form von Diagrammen vorgegeben. Knapp die Hälfte der Befragten fanden zwei oder mehr Antwortmöglichkeiten für sich zutreffend. Auf Nachfrage hin erklärten sich einige Patienten so, dass sie Schmerzen unterschiedlicher Lokalisationen mit verschiedenen Verlaufstypen in Verbindung brachten. Andere wiederum beschrieben eine Veränderung ihres Schmerzes im Verlauf. Insgesamt wurde die Kategorie „Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen“ am häufigsten gewählt. Ferraro et. al (2018) fanden in ihrer Schmerzstudie ebenfalls am häufigsten ein Vorkommen von Dauerschmerzen über einen Zeitraum von Jahren (50).

Wenn man nun den Schmerzverlauf in Bezug auf die Schmerzdauer betrachtet ergeben sich für vier von sechs Typen eine durchschnittliche Dauer von Jahren und für die restlichen zwei Verlaufstypen eine durchschnittliche Dauer von Stunden. Mit Jahren waren die Kategorien „Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen“, „Dauerschmerzen mit starken Schwankungen“, „Schmerzattacken dazwischen Schmerzen“ und „stetig ansteigender Schmerz“ assoziiert. Der Unterschied dieser Verlaufstypen zu den übrigen zwei Kategorien „Schmerzattacken mit schmerzfremen Intervallen“ und „kurze starke Schmerzattacken mit schmerzfremen Intervallen“ ist das schmerzfremde Intervall, wodurch sich zwei grundsätzliche Schmerzverläufe voneinander unterscheiden lassen. Zum einen liegt ein andauernder Schmerz vor, welcher Schwankungen aufweisen kann oder sich zeitweise in Attacken präsentiert. Zum anderen zeigt sich ein kurz andauernder Schmerz, welcher attackenförmig auftritt und durch schmerzfremde Intervalle gekennzeichnet ist.

4.2.2.4 Klassifizierung der Schmerzen

Bis dato liegt keine weltweite, einheitlich anerkannte Klassifizierung von Schmerzen im Rahmen einer MS vor. Bisher durchgeführte Studien orientierten sich bei der Schmerzklassifizierung an der Lokalisation (49), den vermuteten Pathomechanismen (69) und der Dauer (50,54). In Deutschland bietet die DGN in der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS eine Einteilung in zentrale neuropathische, muskuloskelettale, therapieassoziierte und ätiologisch unklare Schmerzen (53).

In dieser Datenerhebung wurden in der Befragung keine Schmerzkategorien (z.B. neuropathischer Schmerz) vorgegeben. Der Fragebogen war offen gestaltet, sodass der empfundene Schmerz nach vielen Gesichtspunkten beschrieben werden konnte. Am häufigsten zeigte sich in dieser Stichprobe ein ziehender, drückender oder stechender, andauernder oder in Attacken auftretender Schmerz der unteren Extremität von mittlerer bis zu starker Intensität, welcher durch körperliche Aktivität und Anstrengung begünstigt wurde. Diese Schmerzform lässt sich anhand der beschriebenen Merkmale dem Extremitätenschmerz zuordnen, welcher den zentralen neuropathischen Schmerzen zugeordnet ist und als eine der am häufigsten auftretenden Schmerzformen bei MS-Patienten gilt (54,69,70).

Als weitere neuropathische Schmerzform wird die Trigeminalneuralgie als attackenartiger, stromstoßähnlich stechender, starker Gesichtsschmerz beschrieben (54,71). Eine übereinstimmende Charakterisierung findet in dieser Datenerhebung. Zudem wurde die Trigeminalneuralgie bei einem Patienten der Stichprobe diagnostiziert. Für die muskuloskelettalen Schmerzen zeichneten sich gehäuft andauernde, bewegungsabhängige Schmerzen des unteren Rückens, von ziehender oder drückender Qualität und von mittelgradiger bis zu starker Intensität, ab. Bezüglich des Pathomechanismus wird davon ausgegangen, dass die geschädigten Motoneurone den Bewegungsumfang reduzieren, zu Muskelschwäche, Krämpfen und zu Haltungsanomalien führen und somit einen andauernden, bewegungsabhängigen Schmerz mit starker Intensität zur Folge haben können (54,69).

Des Weiteren können Spastik und tonische Spasmen ebenfalls muskuloskelettale Schmerzen verursachen. 23% der Schmerzpatienten sind von einer Spastik betroffen, sodass diese Schmerzform ebenfalls in dieser Stichprobe vertreten ist.

43% der Patienten berichteten von Kopfschmerzen. Zum einen erfolgte eine Beschreibung als attackenartige, starke, stechende oder pochende, durch Bewegung aggravierende Schmerzen mit einer Dauer von Stunden bis Tagen. Diese Charakteristik ist vereinbar mit einer Migräne. Zur Verifizierung weisen diese Patienten eine Migräne als Vorerkrankung auf.

Zum anderen wurden die Kopfschmerzen als andauernd, ziehend, drückend und mittelstark bis stark beschrieben, welche mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp vereinbar sind (131).

Zusammenfassend finden sich Schmerzcharakteristiken vereinbar mit neuropathischen Schmerzen wie Extremitätenschmerz und Trigeminalneuralgie, muskuloskelettalen Schmerzen und Kopfschmerzen. Für mehr als zwei Drittel der Befragten zeigten sich multifokale Schmerzen unterschiedlicher Qualität und Dauer und somit ein heterogenes Schmerzbild. Dadurch ist anzunehmen, dass diese Patienten nicht unter einer spezifischen, sondern unter mehreren Schmerzformen leiden.

4.2.2.5 Diskussion der Schmerzmedikation

Die Suche in der aktuellen Forschungsliteratur nach prozentualen Angaben zur Einnahme von Schmerzmedikamenten im Rahmen einer MS ergaben Werte von 20-60% (49,50,130). In dieser Stichprobe wurde ein Anteil von 47% der Patienten ermittelt, die Schmerzmedikamente zu sich nahmen. Somit bewegt sich dieses Ergebnis in der ermittelten Wertespanne aus anderen Studien. Zu den Schmerzmedikamenten in dieser Befragung zählten Nicht-Opioid-Analgetika, Opioid-Analgetika und Co-Analgetika (Antikonvulsiva, Antidepressiva, Cannabinoide, Muskelrelaxantien, Triptane). Am häufigsten wurde Ibuprofen von den Patienten verwendet, gefolgt von Antikonvulsiva und Metamizol. Auch in vorangegangenen Studien wurden die hier genannten Medikamente und -gruppen zur Schmerztherapie erfasst, wobei der Einsatz von Antikonvulsiva im Durchschnitt einen größeren Anteil im Vergleich zu nichtsteroidalen Antirheumatika ausmachte (130,132).

Bei dem Vergleich der Patienten mit und ohne Schmerzmedikation stellte sich heraus, dass in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des EDSS

und der Schmerzdauer vorlagen. Zudem empfanden die Patienten sowohl mit als auch ohne Schmerzmedikation ihren Schmerz im Durchschnitt als moderat bis stark. Somit erreichen die verwendeten Analgetika im Vergleich zur Kontrollgruppe keine suffizientere Schmerzreduktion.

Entscheidend für eine wirksame Analgesie ist die Kenntnis der Schmerzform. So verweist beispielsweise die DGN in der Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ bei neuropathischen Schmerzen als Erstlinientherapie auf die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin. Nicht-Opioid-Analgetika zeigen demgegenüber eine geringe Wirksamkeit und werden zur Behandlung neuropathischer Schmerzen nicht empfohlen (133).

Im Hinblick auf die Annahme, dass viele Patienten nicht einen spezifischen, sondern mehrere Schmerzarten aufweisen, ist die Kenntnis der Schmerzätiologie umso zentraler.

4.3 Limitationen der Studie

Im Folgenden werden die Einschränkungen und Kritikpunkte des Designs und der Methodik dieser Studie erläutert.

4.3.1 Querschnittsstudiendesign

Die Datenerhebung wurde in Form einer deskriptiven Querschnittsstudie durchgeführt, bei der eine Schmerzcharakterisierung der Teilnehmer zum Befragungszeitpunkt erhoben wurde. Jedoch wäre beispielsweise für eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Schmerzprävalenz, Krankheitsdauer und EDSS oder des Therapieerfolgs verschiedener Schmerzmedikamente eine Datenerhebung zu mehreren Zeitpunkten von Interesse, um dies über den zeitlichen Verlauf beobachten zu können.

4.3.2 Einschlusskriterien des Patientenkollektivs

Die MS-Patienten wurden durch das Auftreten von Schmerzen in die Studie eingeschlossen, wobei viele Komorbiditäten und psychiatrische Auffälligkeiten nicht zum Ausschluss aus der Stichprobe führten. Somit bestehen Einflüsse unklaren Ausmaßes auf die Ergebnisse, was bei der Auswertung und Diskussion dieser berücksichtigt werden muss. Vor allem der Einschluss von Patienten mit depressiver Symptomatik erschwert die Einschätzung des beschriebenen Schmerzes, da sich die Signalwege von Depressionen und Schmerz ähneln und sich gegenseitig beeinflussen (97). Zudem wurden Patienten mit Schmerz generierenden Nebendiagnosen, wie z.B. eines Bandscheibenvorfalles nicht ausgeschlossen.

Somit würde ein Ausschluss psychiatrisch erkrankter Patienten und solcher mit Schmerz generierenden Nebendiagnosen die Einschätzung des MS-ursächlichen Schmerzes erleichtern.

4.3.3 Information Bias

Die Aufnahme in den Teilnehmerpool der Studie beruhte auf der persönlichen Wahrnehmung und Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich des Auftretens von Schmerzen. Der Wahrheitsgehalt dieser Aussagen ist nicht prüfbar, womit ein Risiko eines Information Bias vorliegt.

4.3.4 Selection Bias

Ein Selection Bias in Form einer Stichprobenauswahlverzerrung muss angenommen werden, da die Teilnehmer der Studie anhand des Merkmals „Auftreten von Schmerzen“ und nicht zufällig ausgewählt wurden, wodurch eine ausgewogene, repräsentative Verteilung der anderen Variablen und Charakteristika nicht gewährleistet werden kann.

4.3.5 Anwendbarkeit auf andere Systeme

Alle befragten Teilnehmer waren Patienten der neurologischen Abteilung des Bezirkskrankenhauses Regensburg und stammen aus dem bayrischen Raum. Somit weisen alle Patienten die gleichen regionalen, kulturellen Einflüsse bezüglich des Lebensstils und körperlicher Aktivität auf, welche wiederum das subjektive Schmerzempfinden und die Risikofaktoren zur Schmerzentstehung beeinflussen.

4.3.6 Das Fehlen gezielter weiterführender Diagnostik

Vor allem hinsichtlich einer sicheren Klassifizierung von Schmerzen wäre eine weiterführende Diagnostik notwendig gewesen. Unter anderem hätte die Auswertung der Lokalisation der Läsionen in den kranialen und spinalen MRT-Befunden, sowie die differenzierte Untersuchung des Temperatur-, Vibrations- und Tastempfindens an den Extremitäten die Unterscheidung neuropathischen und nozizeptiven Schmerzes ermöglicht. Allerdings war nicht die eindeutige Klassifizierung des Schmerzes das Ziel dieser Studie, sondern wie obengenannt eine deskriptive Analyse der Schmerzcharakteristika.

4.4 Stärken der Studie

Neben den bereits genannten Schwachstellen dieser Studie weist diese ebenso Stärken auf, welche im Folgenden aufgezeigt werden.

4.4.1 Umfang und Aufbau des Fragebogens

Als positiv zu bewerten ist die Gestaltung des Fragebogens, da dieser durch die Anlehnung an Fragebögen der deutschen Schmerzgesellschaft e.V. eine umfassende Charakterisierung ermöglicht, welche sich an deutschen Standards orientiert und somit auch Vergleichbarkeit aufweist. In den acht Fragen werden die Schmerzen ausführlich beleuchtet und durch die vorhandenen Textfelder für freistehende zusätzliche Angaben wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben, gewisse Aspekte individueller und genauer zu beschreiben. Zudem stellt der Verzicht einer vorausgehenden Schmerzklassifizierung sowohl eine neutrale Charakterisierung der Schmerzen durch die Patienten als auch eine unvoreingenommene Auswertung dieser sicher.

4.4.2 Umfangreiche Datenerhebung eines in Deutschland in geringem Maße untersuchten Themengebietes

In Deutschland wird viel auf dem Gebiet der MS geforscht, hinsichtlich der Untersuchung von Schmerzen im Rahmen einer MS finden sich jedoch vorrangig ausländische Studien. Diese Datenerhebung schafft nun einen umfangreichen Überblick über die Schmerzcharakteristik eines deutschen Patientenkollektivs. Zudem können die gesammelten Daten bei der Durchführung neuer Schmerzstudien in Deutschland mit herangezogen werden und somit zur Erforschung dieser wichtigen Thematik beitragen.

4.5 Ausblick

4.5.1 Weitere Forschungsmöglichkeiten basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit

4.5.1.1 Erweiterung der Diagnostik zur Klassifizierung der Schmerzen

In dieser Arbeit wurde den Patienten durch den Fragebogen die Möglichkeit gegeben ihre Schmerzen umfassend zu beschreiben. Um allerdings die Ursachen dieser herauszufinden und die Schmerzarten gezielt zu therapieren, müssen eine ausführlichere Befragung und weitere diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden. Aus vielen aktuellen Schmerzstudien im Rahmen einer MS geht hervor, dass vor allem die Unterscheidung zwischen neuropathischem und nicht neuropathischem Schmerz von hoher Wichtigkeit sei, da sich die Auswahl der Schmerzmedikation auf dieses Wissen beziehe (50,134). Zur Diagnostizierung neuropathischer Schmerzen gibt es spezielle Fragebögen, wie beispielsweise den „neuropathic pain symptom inventory“-Test (NPSI), welche auf die typischen Charakteristiken wie brennende Qualität oder sensible Missempfindungen abzielen (135). Außerdem sind die klinische Untersuchung in Hinsicht auf neurologische Defizite und die Prüfung der ZNS-Läsionen auf eine mögliche Beeinflussung des somatosensorischen System wichtig, um den Schmerz als neuropathisch zu definieren (58).

4.5.1.3 Rolle der immunmodulatorischen Therapien

Einige Studien vermuten einen Zusammenhang zwischen den immunmodulatorischen Therapien und der Kopfschmerzprävalenz (136). Da ein Großteil der Patienten dieser Stichprobe immunmodulatorisch behandelt werden, wäre es durchaus von Interesse in einer neuen Untersuchung diesem Verdacht nachzugehen und herauszufinden inwieweit die Therapien die Schmerzprävalenz beeinflussen, um welche Medikamente es sich handelt und welche Schmerzarten begünstigt werden.

4.5.1.2 Untersuchung und Überprüfung der aktuellen Schmerzmedikation

In engem Zusammenhang mit der Klassifizierung der Schmerzen steht die Überprüfung der Schmerzmedikation, denn diese ist dem zugrundeliegenden Mechanismus anzupassen. Der gezielte Eingriff der Medikamente in den ursächlichen Mechanismus ist ein wesentlicher Bestandteil der Wirksamkeit der Schmerztherapie. So verweist beispielsweise die DGN in der Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ bei neuropathischen Schmerzen als Erstlinientherapie auf die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin. Nicht-Opioid-Analgetika zeigen demgegenüber eine geringe Wirksamkeit und werden zur Behandlung neuropathischer Schmerzen nicht empfohlen (133).

Vor allem die im Durchschnitt angegebene mittelstarke bis starke Schmerzintensität, trotz ermittelter Schmerzmedikation von 47%, gibt Anlass zur Klassifizierung der Schmerzarten, Überprüfung der aktuellen Schmerzmedikation und gegebenenfalls einer Anpassung dieser. Zudem könnte die Schmerzreduktion zu gewissen Zeitpunkten reevaluiert werden, um den Therapieerfolg im zeitlichen Verlauf beobachten zu können.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht das Auftreten von Schmerzen in einem Kollektiv von MS-Patienten. Dabei waren die vorkommenden Schmerzarten, deren Häufigkeiten und die Zusammenhänge zwischen Schweregrad, Mobilität und Befindlichkeit der MS, sowie durchgeführter Schmerztherapien und den Schmerzsymptomen von Interesse.

Hierzu wurden MS-Patienten am Bezirksklinikum Regensburg hinsichtlich des Auftretens von Schmerzen befragt und anschließend in eine Pain- und No-Pain Group eingeteilt. Für beide Patientengruppen wurden Patientendaten erhoben, die Angaben zur Person und zum Verlauf sowie Diagnostik der MS umfassten. Die Patienten der Pain Group erhielten zusätzlich einen Fragebogen, mit welchem die empfundenen Schmerzen umfassend charakterisiert und beschrieben werden konnten.

Bei der Auswertung der Daten wurden deskriptive Häufigkeitsanalysen erstellt, Korrelationen bestimmter Variablen untersucht und die Gruppen „Pain Group“ und „No-Pain Group“ in verschiedenen Gesichtspunkten mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen.

Die Analyse des Patientenkollektivs zeigte ein gleiches Verhalten der Pain und No-Pain Group hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung. In beiden Gruppen überwiegte der Frauenanteil in einem Verhältnis von 2:1 und das Durchschnittsalter lag zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Ebenfalls bei den Verlaufsformen und der durchschnittlichen Krankheitsdauer der Patienten wiesen beide Gruppen gleiche Ergebnisse auf. Dabei verzeichnete der schubförmige Verlauf den größten Anteil und die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 10 Jahren. Des Weiteren wiesen die beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der eingesetzten immunmodulatorischen Therapien auf. Bezüglich der Nebendiagnosen zeigten sich bei den Patienten der Pain Group weitaus häufiger Komorbiditäten als bei den Patienten der No-Pain Group. Zudem unterschied sich das Spektrum der Nebendiagnosen der Pain Group hinsichtlich eines wesentlich größeren Anteils an Patienten mit Nervenkompressions- oder Nervenreizungssyndromen, sowie Depressionen von dem der No-Pain Group. Bei der Auswertung der diagnostischen Befunde erfüllten über 90% der Patienten beider Gruppen die cMRT-Anforderungen der örtlichen und zeitlichen Dissemination in der initialen cMRT Untersuchung bei Erstdiagnose der MS. Jeweils mindestens 80% der Patienten beider Gruppen zeigten oligoklonale Banden im

Liquor cerebrospinalis. Bei der Auswertung der visuell evozierten Potentiale zeigten die Befunde sowohl der Pain- als auch der No-Pain Group mindestens 60% pathologische Ergebnisse. Hinsichtlich der MEP Befunde unterschieden sich beide Patientenkollektive mit einem größeren Anteil an pathologischen Ergebnissen in der Pain Group. Beim Vergleich der EDSS-Werte lagen die ermittelten Mediane eng beieinander bei 3 Punkten in der Pain Group und bei 2,5 Punkten in der No-Pain Group, dennoch zeigten sich in der Pain Group insgesamt höhere EDSS-Werte. Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen EDSS und Krankheitsjahren festgestellt werden, demnach steigt der EDSS-Wert mit fortschreitender Krankheitsdauer an. Abschließend erfolgte die Erfassung der Testergebnisse des Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) mit Ausnahme des Pasat-Tests. Hierbei ergaben sich beim Nine-Hole-Peg-Test nahezu gleiche Ergebnisse in beiden Gruppen, bei der Gehprüfung schnitt die No-Pain Gruppe durchschnittlich besser ab.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser Datenerhebung auf eine Unabhängigkeit der Schmerzprävalenz von Alter, Geschlecht, eingesetzten immunmodulatorischen Therapien, Krankheitsdauer und Verlaufsform der MS hin. Die Ergebnisse des EDSS zeigen, dass ein hoher EDSS Punktwert die Wahrscheinlichkeit an Schmerzen zu leiden erhöht, jedoch nicht den Umkehrschluss, dass ein niedriger EDSS Wert die Schmerzprävalenz senkt.

Die Schmerzprävalenz dieser Stichprobe lag bei 40%. Bei der Auswertung der Schmerzfragebögen zeigte sich ein multifokales Schmerzauftreten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung der unteren Extremität. Die Schmerzintensität wurde hauptsächlich als mittelgradig bis stark beschrieben. Hierbei standen hohe EDSS-Werte, eine lange Schmerzdauer, das Vorliegen einer Depression und das Auftreten der Schmerzen an mehreren Lokalisationen im Zusammenhang zu einer hohen Schmerzintensität. Zudem charakterisierten die meisten Befragten den Schmerz als einen Dauerschmerz mit leichten Schwankungen über einen Zeitraum von Jahren. Als Auslöser der Schmerzen identifizierten die Patienten körperliche Aktivität in Form von normaler Bewegung bis hin zur Belastung und Aufregung.

Bei der Klassifizierung der Schmerzen anhand der beschriebenen Merkmale fanden sich Schmerzcharakteristiken vereinbar mit neuropathischen Schmerzen wie Extremitätenschmerz und Trigeminusneuralgie, muskuloskelettalen Schmerzen und Kopfschmerzen. Für mehr als zwei Drittel der Befragten zeigten sich multifokale Schmerzen unterschiedlicher Qualität und Dauer und somit ein heterogenes Schmerzbild.

Dadurch ist anzunehmen, dass diese Patienten nicht unter einer spezifischen, sondern unter mehreren Schmerzformen leiden.

Hinsichtlich der Schmerzmedikation nahmen 47% der Patienten der Pain Group Schmerzmedikamente ein. Dabei wurde das Nicht-Opioid-Analgetikum Ibuprofen mit Abstand am häufigsten von den Patienten verwendet, gefolgt von Antikonvulsiva. Bei der Unterteilung der Pain Group in eine Gruppe mit und ohne Schmerzmedikation mit anschließendem Vergleich dieser Untergruppen zeigte sich gleiche Verteilungen der EDSS-Werte und der angegebenen Schmerzdauer. Auch hinsichtlich der empfundenen Schmerzintensität wiesen die Gruppen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf und gaben eine moderate bis starke Schmerzintensität an.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die hohe Präsenz von Schmerzen im Alltag der Patienten. Diese deskriptive Datenerhebung kann somit als Grundlage für weitere und spezifischere Studien zur Untersuchung von Schmerzen bei MS-Patienten dienen.

Zusammenfassung (kurz)

Diese Dissertation untersucht die Schmerzprävalenz unter den MS-Patienten des Bezirksklinikums Regensburg. Des Weiteren sollen Antworten auf die Frage nach den auftretenden Schmerzarten, deren Häufigkeitsverteilung und möglichen Zusammenhängen zwischen Schweregrad, Mobilität und Befindlichkeit der MS, sowie durchgeführter Schmerztherapien und den Schmerzsymptomen gefunden werden. Hierzu wurden die Befragten in die Vergleichsgruppen „Pain Group“ und „No-Pain Group“ eingeteilt. Die Charakterisierung der Schmerzen der Pain Group erfolgte mithilfe eines Fragebogens.

Die Pain Group umfasste 55 Patienten und die No-Pain Group 83 Patienten, wodurch sich eine Schmerzprävalenz von 40% in dieser Stichprobe ergab. Beide Gruppen wiesen ein Durchschnittsalter zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, ein Frauen-Männer-Verhältnis von 2:1, eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 10 Jahren und einen durchschnittlichen EDSS ≤ 3 Punkte auf.

Bei der Auswertung der Schmerzfragebögen zeigten sich ein multifokales Schmerzauftreten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung der unteren Extremität, eine durchschnittlich moderate bis starke Schmerzintensität, eine durchschnittliche Schmerzdauer über Jahre und körperliche Aktivität sowie Aufregung als Auslöser. Bei der Klassifizierung der Schmerzen anhand der beschriebenen Merkmale fanden sich Schmerzcharakteristiken vereinbar mit neuropathischen Schmerzen, muskuloskelettalen Schmerzen und Kopfschmerzen. Für mehr als zwei Drittel der Befragten zeigten sich multifokale Schmerzen unterschiedlicher Qualität und Dauer und somit ein heterogenes Schmerzbild. Dadurch ist anzunehmen, dass diese Patienten nicht unter einer spezifischen, sondern unter mehreren Schmerzformen leiden.

47% der Patienten der Pain Group nahmen Schmerzmedikamente ein, dabei am häufigsten Ibuprofen und Antikonvulsiva. Die Patienten mit und ohne Schmerzmedikation wiesen hinsichtlich der Schmerzdauer und der Schmerzintensität gleiche Ergebnisse auf.

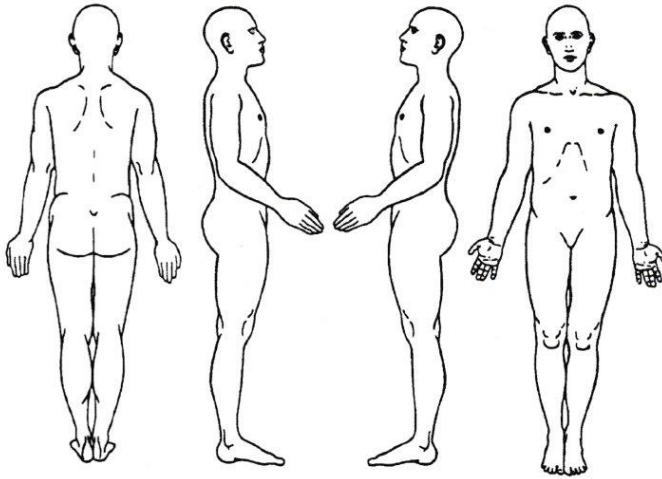
Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser Datenerhebung auf eine Unabhängigkeit der Schmerzprävalenz von Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer der MS hin. Zudem zeigen die verwendeten Analgetika im Vergleich zur Kontrollgruppe keine suffizientere Schmerzreduktion.

6. Anhang
6.1 Schmerzfragebogen

Schmerzfragebogen

Name: _____ Geburtsdatum: _____
Geschlecht: _____ Datum: _____

1. Lokalisation



Bitte zeichnen Sie Schmerzstellen ein und kreuzen betroffene Körperregionen an.

- Muskulatur
- Arme
- Beine
- Bauchregion
- Brustregion
- Leistenregion
- Gesicht
- Kopfschmerzen
- Halswirbelsäule
- Brustwirbelsäule
- Lendenwirbelsäule
- Empfindungsstörungen auf der Haut

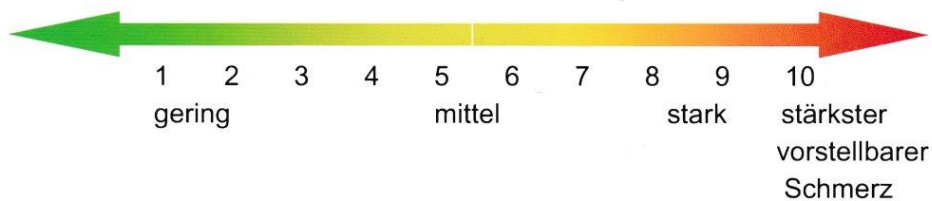
2. Schmerzqualität

Ich empfinde den Schmerz als:

- | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> dumpf | <input type="checkbox"/> klopfend | <input type="checkbox"/> heiß |
| <input type="checkbox"/> drückend | <input type="checkbox"/> stechend | <input type="checkbox"/> brennend |
| <input type="checkbox"/> pochend | <input type="checkbox"/> ziehend | |

3. Schmerzintensität

Geben Sie bitte ihre Schmerzstärke an:

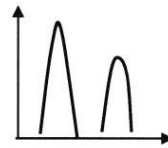


4. Dauer

Bitte kreuzen Sie zutreffendes an:

Sekunden Minuten Stunden Tage Wochen Monate Jahre

5. Weitere Beschreibung

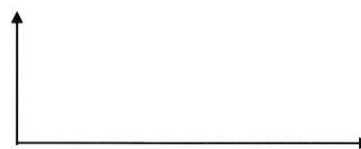
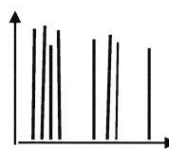
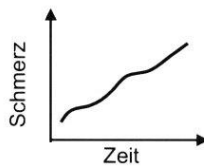


Dauerschmerzen
Mit leichten
Schwankungen

Dauerschmerzen
mit starken
Schwankungen

Schmerzattacken
dazwischen
schmerzfrei

Schmerzattacken
dazwischen
Schmerzen



stetig ansteigender
Schmerz

sehr kurze
starke Schmerz-
attacken

bitte Schmerzverlauf einzeichnen,
falls keines der dargestellten
Diagramme zutrifft

6 Auslöser

Die Schmerzen treten vor allem auf:

- bei Belastung
- bei Bewegung
- bei Inaktivität
- durch Kälte
- durch Wärme

- nach Phasen vermehrter Aktivität
- nach Phasen verminderter Aktivität
- durch bestimmte Nahrungsmittel, z.B. Schokolade,
Kaffee
- durch Aufregung

Name: _____

7. Assoziierte Erkrankungen

Haben sie:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Bluthochdruck | <input type="checkbox"/> Sehnenansatzentzündung/ Tendinitis |
| <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus | <input type="checkbox"/> Bandscheibenvorfälle |
| <input type="checkbox"/> Osteoporose | <input type="checkbox"/> Spinalkanalverengung |
| <input type="checkbox"/> Depressionen | <input type="checkbox"/> Arachnoidalzysten |
| <input type="checkbox"/> Andere: _____ | |

8. Medikamente

Bitte zählen Sie die Medikamente auf, die ie zur Zeit gegen Schmerzen einnehmen:

- | | | | | |
|----------|--|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1. _____ | <input type="checkbox"/> morgens | <input type="checkbox"/> mittags | <input type="checkbox"/> abends | <input type="checkbox"/> nachts |
| | <input type="checkbox"/> andere: _____ | | | |
| 2. _____ | <input type="checkbox"/> morgens | <input type="checkbox"/> mittags | <input type="checkbox"/> abends | <input type="checkbox"/> nachts |
| | <input type="checkbox"/> andere: _____ | | | |
| 3. _____ | <input type="checkbox"/> morgens | <input type="checkbox"/> mittags | <input type="checkbox"/> abends | <input type="checkbox"/> nachts |
| | <input type="checkbox"/> andere: _____ | | | |
| 4. _____ | <input type="checkbox"/> morgens | <input type="checkbox"/> mittags | <input type="checkbox"/> abends | <input type="checkbox"/> nachts |
| | <input type="checkbox"/> andere: _____ | | | |
| 5. _____ | <input type="checkbox"/> morgens | <input type="checkbox"/> mittags | <input type="checkbox"/> abends | <input type="checkbox"/> nachts |
| | <input type="checkbox"/> andere: _____ | | | |
| 6. _____ | <input type="checkbox"/> morgens | <input type="checkbox"/> mittags | <input type="checkbox"/> abends | <input type="checkbox"/> nachts |
| | <input type="checkbox"/> andere: _____ | | | |
| 7. _____ | <input type="checkbox"/> morgens | <input type="checkbox"/> mittags | <input type="checkbox"/> abends | <input type="checkbox"/> nachts |
| | <input type="checkbox"/> andere: _____ | | | |

7. Literaturverzeichnis

1. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D. 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*. 2014;85(8):990–8. ger. doi:10.1007/s00115-014-4097-4 Cited in: PubMed; PMID 25022894.
2. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Béland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128. doi:10.1186/1471-2377-13-128 Cited in: PubMed; PMID 24070256.
3. Weltgesundheitsorganisation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008 [cited 2019 Jun 5]. 51 p. eng.
4. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–4. doi:10.1212/WNL.0000000000000768 Cited in: PubMed; PMID 25200713.
5. Jakob Holstiege, Annika Steffen, Benjamin Goffrier, Jörg Bätzing. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie; 2017.
6. Brück W, Schmied M, Suchanek G, Brück Y, Breitschopf H, Poser S, Piddlesden S, Lassmann H. Oligodendrocytes in the early course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;35(1):65–73. doi:10.1002/ana.410350111 Cited in: PubMed; PMID 8285595.
7. The Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. A meta-analysis of genomic screens in multiple sclerosis. The Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. *Mult Scler*. 2001;7(1):3–11. doi:10.1177/135245850100700102 Cited in: PubMed; PMID 11321191.
8. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:13–25. doi:10.1016/j.jaut.2015.06.010 Cited in: PubMed; PMID 26142251.
9. Ramagopalan SV, Morris AP, Dymont DA, Herrera BM, Deluca GC, Lincoln MR, Orton SM, Chao MJ, Sadovnick AD, Ebers GC. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis. *PLoS Genet*. 2007;3(9):1607–13. doi:10.1371/journal.pgen.0030150 Cited in: PubMed; PMID 17845076.
10. Abdelrahman HS, Selim HS, Hashish MH, Sultan LI. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *J Egypt Public Health Assoc*. 2014;89(2):90–5. doi:10.1097/01.EPX.0000452287.65133.fc Cited in: PubMed; PMID 25162741.
11. Schmidt RM, Hoffmann FA, Faiss JH. Multiple Sklerose. 7th ed. München: Elsevier; 2018.
12. Hart PH, Lucas RM, Booth DR, Carroll WM, Nolan D, Cole JM, Jones AP, Kermode AG. Narrowband UVB Phototherapy for Clinically Isolated Syndrome: A

- Trial to Deliver the Benefits of Vitamin D and Other UVB-Induced Molecules. *Front Immunol.* 2017;83. doi:10.3389/fimmu.2017.00003 Cited in: PubMed; PMID 28167940.
13. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung H-P, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radü E-W, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306–14. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5993 Cited in: PubMed; PMID 24445558.
 14. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT, Lundqvist M, Simonsen J, Jess T, Cohen A, Stenager E, Ascherio A. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology.* 2017;88(1):44–51. doi:10.1212/WNL.0000000000003454 Cited in: PubMed; PMID 27903815.
 15. Mortaz E, Lazar Z, Koenderman L, Kraneveld AD, Nijkamp FP, Folkerts G. Cigarette smoke attenuates the production of cytokines by human plasmacytoid dendritic cells and enhances the release of IL-8 in response to TLR-9 stimulation. *Respir Res.* 2009;1047. doi:10.1186/1465-9921-10-47 Cited in: PubMed; PMID 19515231.
 16. Pace E, Ferraro M, Siena L, Melis M, Montalbano AM, Johnson M, Bonsignore MR, Bonsignore G, Gjomarkaj M. Cigarette smoke increases Toll-like receptor 4 and modifies lipopolysaccharide-mediated responses in airway epithelial cells. *Immunology.* 2008;124(3):401–11. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02788.x Cited in: PubMed; PMID 18217953.
 17. Zhang P, Wang R, Li Z, Wang Y, Gao C, Lv X, Song Y, Li B. The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. *PeerJ.* 2016;4e1797. doi:10.7717/peerj.1797 Cited in: PubMed; PMID 27014514.
 18. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock J d., Pluchino S. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 2015;01–22. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.02.003 Cited in: PubMed; PMID 25802011.
 19. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet.* 2002;359(9313):1221–31. doi:10.1016/S0140-6736(02)08220-X
 20. Krenger. Fremd und Selbst – Die Herausforderung für das Immunsystem [Internet]: Verlag Hans Huber. 2012 [updated 2012 Dec 20; cited 2019 Apr 23]. Available from: <https://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/1661-8157.96.6.199.de>.
 21. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:683–747. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707 Cited in: PubMed; PMID 15771584.
 22. Fujinami RS, Herrath MG v., Christen U, Whitton JL. Molecular Mimicry, Bystander Activation, or Viral Persistence: Infections and Autoimmune Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):80–94. doi:10.1128/CMR.19.1.80-94.2006 Cited in: PubMed; PMID 16418524.

23. Kasperkiewicz M, d. Zillikens. Mechanismen der Autoimmunität. *Akt Dermatol.* 2006;32(10):413–7. doi:10.1055/s-2006-944623
24. Warren KG, Catz I. Increased synthetic peptide specificity of tissue-CSF bound anti-MBP in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1993;43(1-2):87–96. Cited in: PubMed; PMID 7681451.
25. Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dilitz E, Deisenhammer F, Poewe W, Berger T. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain.* 1999;122 (Pt 11)2047–56. doi:10.1093/brain/122.11.2047 Cited in: PubMed; PMID 10545390.
26. Derfuss T, Parikh K, Velhin S, Braun M, Mathey E, Krumbholz M, Kümpfel T, Moldenhauer A, Rader C, Sonderegger P, Pöllmann W, Tiefenthaller C, Bauer J, Lassmann H, Wekerle H, Karagogeos D, Hohlfeld R, Linington C, Meinl E. Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(20):8302–7. doi:10.1073/pnas.0901496106 Cited in: PubMed; PMID 19416878.
27. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004;199(7):971–9. doi:10.1084/jem.20031579 Cited in: PubMed; PMID 15067033.
28. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, Giuliani F, Arbour N, Becher B, Prat A. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 2007;13(10):1173–5. doi:10.1038/nm1651 Cited in: PubMed; PMID 17828272.
29. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B, Rothhammer V, Chan A, Gold R, Berthele A, Bennett JL, Korn T, Hemmer B. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(2):115–23. doi:10.1056/NEJMoa1110740 Cited in: PubMed; PMID 22784115.
30. Pröbstel A-K, Kuhle J, Lecourt A-C, Vock I, Sanderson NSR, Kappos L, Derfuss T. Multiple Sclerosis and Antibodies against KIR4.1. *N Engl J Med.* 2016;374(15):1496–8. doi:10.1056/NEJMc1507131 Cited in: PubMed; PMID 27074084.
31. Krumbholz M, Meinl E. B cells in MS and NMO: pathogenesis and therapy. *Semin Immunopathol.* 2014;36(3):339–50. doi:10.1007/s00281-014-0424-x Cited in: PubMed; PMID 24832354.
32. Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E. Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):167–73. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.025 Cited in: PubMed; PMID 23357160.
33. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 11–5. doi:10.1159/000367614 Cited in: PubMed; PMID 25278115.
34. Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K, Ellenberger D, Friede T, Haas J, Kleinschnitz C, Pöhlau D, Riehoff O, Stahmann A, Zettl UK. 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.* 2020;88(7):436–50. ger. doi:10.1055/a-0985-4124 Cited in: PubMed; PMID 32717768.
35. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278–86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560 Cited in: PubMed; PMID 24871874.
 36. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112 (Pt 1)133–46. Cited in: PubMed; PMID 2917275.
 37. Neurologienetz. Klinisch isoliertes Syndrom [Internet]: Neurologienetz [cited 2019 Apr 25]. Available from: <https://www.neurologienetz.de/fachliches/erkrankungen/entzuendliche-erkrankungen-des-zns/klinisch-isoliertes-syndrom/> de;de.
 38. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grivé E, Capellades J, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(4):702–6. Cited in: PubMed; PMID 10782781.
 39. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, Keegan BM, Donlon S, Le Hua H, Vidal-Jordana A, Montalban X, Rovira A, Tintoré M, Amato MP, Brochet B, Seze J de, Brassat D, Vermersch P, Stefano N de, Sormani MP, Pelletier D, Lebrun C. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e90509. doi:10.1371/journal.pone.0090509 Cited in: PubMed; PMID 24598783.
 40. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:269–90. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X Cited in: PubMed; PMID 24507522.
 41. Davis FA, Jacobson S. Altered thermal sensitivity in injured and demyelinated nerve. A possible model of temperature effects in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1971;34(5):551–61. doi:10.1136/jnnp.34.5.551 Cited in: PubMed; PMID 5122383.
 42. Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *Int MS J.* 2009;16(3):82–9. Cited in: PubMed; PMID 19878630.
 43. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* 1991;41(5):685–91. doi:10.1212/wnl.41.5.685 Cited in: PubMed; PMID 2027484.
 44. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(5):463–72. doi:10.1080/09540261.2017.1322555 Cited in: PubMed; PMID 28681616.

45. Minden SL, Frankel D, Hadden L, Perloff J, Srinath KP, Hoaglin DC. The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Mult Scler.* 2006;12(1):24–38. doi:10.1191/135248506ms1262oa Cited in: PubMed; PMID 16459717.
46. Sèze M de, Ruffion A, Denys P, Joseph P-A, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007;13(7):915–28. doi:10.1177/1352458506075651 Cited in: PubMed; PMID 17881401.
47. Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, Treadaway K, Lemack GE, Frohman EM. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nat Clin Pract Urol.* 2009;6(2):96–107. doi:10.1038/ncpuro1298 Cited in: PubMed; PMID 19198623.
48. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, Moretti R, Masi R de, Nasuelli D, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci.* 2001;187(1-2):1–5. Cited in: PubMed; PMID 11440738.
49. Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, Cutter G, Vollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain.* 2007;127(1-2):35–41. doi:10.1016/j.pain.2006.07.015 Cited in: PubMed; PMID 16949751.
50. Ferraro D, Plantone D, Morselli F, Dallari G, Simone AM, Vitetta F, Sola P, Primiano G, Nociti V, Pardini M, Mirabella M, Vollono C. Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2018;39(3):445–53. doi:10.1007/s10072-017-3217-x Cited in: PubMed; PMID 29224058.
51. Clifford DB, Trotter JL. Pain in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1984;41(12):1270–2. doi:10.1001/archneur.1984.04050230052017
52. Hirsh AT, Turner AP, Ehde DM, Haselkorn JK. Prevalence and impact of pain in multiple sclerosis: physical and psychologic contributors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(4):646–51. doi:10.1016/j.apmr.2008.10.019 Cited in: PubMed; PMID 19345781.
53. Kommission Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie-Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen Entwicklungsstufe S2k [Internet] [cited 2021 Jul 19]. Available from: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf
54. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137(1):96–111. doi:10.1016/j.pain.2007.08.024 Cited in: PubMed; PMID 17928147.
55. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, Gasperini C, Ghezzi A, Martinelli V, Milanese C, Patti F, Trojano M, Verdun E, Mancardi GL. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology.* 2004;63(5):919–21. Cited in: PubMed; PMID 15365151.
56. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology.* 1988;38(12):1830–4. Cited in: PubMed; PMID 2973568.

57. Beiske AG, Pedersen ED, Czujko B, Myhr K-M. Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2004;11(7):479–82. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00815.x Cited in: PubMed; PMID 15257687.
58. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–5. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59 Cited in: PubMed; PMID 18003941.
59. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006;52(1):77–92. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.021 Cited in: PubMed; PMID 17015228.
60. Wu G, Ringkamp M, Hartke TV, Murinson BB, Campbell JN, Griffin JW, Meyer RA. Early Onset of Spontaneous Activity in Uninjured C-Fiber Nociceptors after Injury to Neighboring Nerve Fibers. *J. Neurosci*. 2001;21(8):RC140-RC140. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-08-j0002.2001
61. Blumberg H, Jänig W. Discharge pattern of afferent fibers from a neuroma. *Pain*. 1984;20(4):335–53. Cited in: PubMed; PMID 6097859.
62. Osterberg A, Boivie J. Central pain in multiple sclerosis - sensory abnormalities. *Eur J Pain*. 2010;14(1):104–10. doi:10.1016/j.ejpain.2009.03.003 Cited in: PubMed; PMID 19359204.
63. Xu J-T, Xin W-J, Zang Y, Wu C-Y, Liu X-G. The role of tumor necrosis factor-alpha in the neuropathic pain induced by Lumbar 5 ventral root transection in rat. *Pain*. 2006;123(3):306–21. doi:10.1016/j.pain.2006.03.011 Cited in: PubMed; PMID 16675114.
64. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):521–32. doi:10.1038/nrn1700 Cited in: PubMed; PMID 15995723.
65. Raghavendra V, Tanga F, Rutkowski MD, DeLeo JA. Anti-hyperalgesic and morphine-sparing actions of propentofylline following peripheral nerve injury in rats: mechanistic implications of spinal glia and proinflammatory cytokines. *Pain*. 2003;104(3):655–64. Cited in: PubMed; PMID 12927638.
66. Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med*. 2005;257(2):139–55. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01443.x Cited in: PubMed; PMID 15656873.
67. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, MacLeod MR, Fallon MT. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154(5):632–42. doi:10.1016/j.pain.2012.12.002 Cited in: PubMed; PMID 23318126.
68. Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(4):514–21. doi:10.1177/1352458507085551 Cited in: PubMed; PMID 18562506.
69. A. Truini, P. Barbanti, C. Pozzilli, G. Cruccu. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol [Internet]*. 2012 [cited

- 2019 Jun 13];(260):351–67. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-012-6579-2>
70. Osterberg A, Boivie J, Thuomas K-A. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain*. 2005;9(5):531–42. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.005 Cited in: PubMed; PMID 16139182.
 71. Steiner TJ. ICHD-3 [Internet] [cited 2019 Jun 24]. Available from: <https://www.ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/10/ICHD-3-Deutsche-%C3%9Cbersetzung-German-Translation-2018.pdf>
 72. Cruccu G, Biasiotta A, Di Rezze S, Fiorelli M, Galeotti F, Innocenti P, Mameli S, Millefiorini E, Truini A. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*. 2009;143(3):186–91. doi:10.1016/j.pain.2008.12.026 Cited in: PubMed; PMID 19171430.
 73. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1013–28. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x Cited in: PubMed; PMID 18721143.
 74. Athanasiou TC, Patel NK, Renowden SA, Coakham HB. Some patients with multiple sclerosis have neurovascular compression causing their trigeminal neuralgia and can be treated effectively with MVD: report of five cases. *Br J Neurosurg*. 2005;19(6):463–8. doi:10.1080/02688690500495067 Cited in: PubMed; PMID 16574557.
 75. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Nazzi V, Farina L, La Mantia L, Milanese C. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery*. 2004;55(4):830-8; discussion 838-9. Cited in: PubMed; PMID 15458591.
 76. Eldridge PR, Sinha AK, Javadpour M, Littlechild P, Varma TRK. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;81(1-4):57–64. doi:10.1159/000075105 Cited in: PubMed; PMID 14742965.
 77. Beckmann Y, Özakbaş S, Bülbül NG, Kösehasanoğulları G, Seçil Y, Bulut O, İncesu TK, Tokuçoğlu F, Ertekin C. Reassessment of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):605–8. doi:10.1007/s13760-015-0466-4 Cited in: PubMed; PMID 25841671.
 78. Mense S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(12):214–9. doi:10.3238/artzebl.2008.0214 Cited in: PubMed; PMID 19629211.
 79. Moulin DE. Pain in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1989;7(2):321–31. Cited in: PubMed; PMID 2725463.
 80. Matthews WB. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975;38(6):617–23. doi:10.1136/jnnp.38.6.617 Cited in: PubMed; PMID 1151430.
 81. Spissu A, Cannas A, Ferrigno P, Pelaghi AE, Spissu M. Anatomic correlates of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Mov Disord*. 1999;14(2):331–5. Cited in: PubMed; PMID 10091629.

82. Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci.* 1999;162(2):162–8. Cited in: PubMed; PMID 10202981.
83. Pappalardo A, Castiglione A, Restivo DA, Calabrese A, Cimino V, Patti F. Pharmacologic management of spasticity in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2006;27(S4):s310-s315. doi:10.1007/s10072-006-0648-1
84. Patejdl R, Zettl UK. Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):925–36. doi:10.1016/j.autrev.2017.07.004 Cited in: PubMed; PMID 28698092.
85. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, Kalina JT, Inglese M, Herbert J, Lipton RB. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain.* 2010;11(5):417–25. doi:10.1007/s10194-010-0237-9 Cited in: PubMed; PMID 20625916.
86. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache.* 2005;45(6):670–7. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05136.x Cited in: PubMed; PMID 15953299.
87. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache.* 2001;41(7):629–37. Cited in: PubMed; PMID 11554950.
88. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009;16(2):262–7. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02406.x Cited in: PubMed; PMID 19138330.
89. Patti F, Nicoletti A, Pappalardo A, Castiglione A, Lo Fermo S, Messina S, D'Amico E, Cimino V, Zappia M. Frequency and severity of headache is worsened by Interferon- β therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(2):91–5. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01532.x Cited in: PubMed; PMID 21649611.
90. Anderson G, Meyer D, Herrman CE, Sheppard C, Murray R, Fox EJ, Mathena J, Conner J, Buck PO. Tolerability and safety of novel half milliliter formulation of glatiramer acetate for subcutaneous injection: an open-label, multicenter, randomized comparative study. *J Neurol.* 2010;257(11):1917–23. doi:10.1007/s00415-010-5779-x Cited in: PubMed; PMID 20953791.
91. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331–41. doi:10.1016/j.jns.2016.11.067 Cited in: PubMed; PMID 28017241.
92. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbu C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology.* 2003;61(11):1524–7. doi:10.1212/01.wnl.0000095964.34294.b4 Cited in: PubMed; PMID 14663036.

93. Katona C, Peveler R, Dowrick C, Wessely S, Feinmann C, Gask L, Lloyd H, Williams ACdC, Wager E. Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. *Clin Med (Lond)*. 2005;5(4):390–5. doi:10.7861/clinmedicine.5-4-390 Cited in: PubMed; PMID 16138496.
94. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433–45. doi:10.1001/archinte.163.20.2433 Cited in: PubMed; PMID 14609780.
95. Alschuler KN, Ehde DM, Jensen MP. Co-occurring depression and pain in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013;24(4):703–15. doi:10.1016/j.pmr.2013.06.001 Cited in: PubMed; PMID 24314687.
96. Stahl SM. Brainstorms: Does Depression Hurt? [Internet] [cited 2019 Jun 27]. Available from: https://www.psychiatrist.com/JCP/article/_layouts/ppp.psych.controls/BinaryViewer.aspx?Article=/JCP/article/Pages/2002/v63n04/v63n0401.aspx&Type=Article
97. Chopra K, Arora V. An intricate relationship between pain and depression: clinical correlates, coactivation factors and therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(2):159–76. doi:10.1517/14728222.2014.855720 Cited in: PubMed; PMID 24295272.
98. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(1):37–43. Cited in: PubMed; PMID 11212592.
99. Aboud T, Schuster NM. Pain Management in Multiple Sclerosis: a Review of Available Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(12):62. doi:10.1007/s11940-019-0601-2 Cited in: PubMed; PMID 31773455.
100. Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12CD012622. doi:10.1002/14651858.CD012622.pub2 Cited in: PubMed; PMID 30567012.
101. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, D'Amico E, Toscano S, Patti F. An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(18):2249–63. doi:10.1080/14656566.2020.1757649 Cited in: PubMed; PMID 32343626.
102. Ruprecht K, Tumani H. Liquordiagnostik bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt*. 2016;87(12):1282–7. doi:10.1007/s00115-016-0220-z
103. Wildemann B, Brettschneider J, editors. *Neurologische Labordiagnostik: 118 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006. (Referenz-Reihe Neurologie: Methoden).
104. Moen SM, Harbo HF, Sowa P, Celius EG, Nygaard GO, Beyer MK. MR-undersøkelser ved multippel sklerose [MRI in multiple sclerosis]. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2016;136(16):1373–6. nor. doi:10.4045/tidsskr.15.1361 Cited in: PubMed; PMID 27637059.
105. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. LL 31 2012 Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose [Internet] [cited 2019 May 1]. Available from: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ocrelizumab/Ocrelizumab-EB.pdf>
106. Inamizu S, Tobimatsu S. Electrophysiological diagnosis of multiple sclerosis. *Nippon Rinsho*. 2014;72(11):1983–8. jpn. Cited in: PubMed; PMID 25518381.

107. SCHUMACHER GA, BEEBE G, KIBLER RF, KURLAND LT, Kurtzke JF, MCDOWELL F, NAGLER B, SIBLEY WA, TOURTELLOTTE WW, WILLMON TL. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;122552–68. doi:10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x Cited in: *PubMed*; PMID 14313512.
108. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, SIBLEY WA, Silberberg DH, TOURTELLOTTE WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227–31. doi:10.1002/ana.410130302 Cited in: *PubMed*; PMID 6847134.
109. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121–7. Cited in: *PubMed*; PMID 11456302.
110. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. doi:10.1002/ana.22366 Cited in: *PubMed*; PMID 21387374.
111. Gaetani L, Prosperini L, Mancini A, Eusebi P, Cerri MC, Pozzilli C, Calabresi P, Sarchielli P, Di Filippo M. 2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *J Neurol.* 2018;265(11):2684–7. doi:10.1007/s00415-018-9048-8 Cited in: *PubMed*; PMID 30196327.
112. 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. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 2018;17(2):162–73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
113. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet.* 2004;364(9451):2106–12. doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-X
114. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, Du Boulay EP, McDonald WI. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain.* 1990;113 (Pt 2)291–302. doi:10.1093/brain/113.2.291 Cited in: *PubMed*; PMID 2328406.
115. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, Godfrey T, Simon MJ, Hughes GR. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be

- distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):57–68. doi:10.1097/00005792-200001000-00006 Cited in: PubMed; PMID 10670410.
116. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007;13(2):57–72. doi:10.1097/01.nrl.0000254705.39956.34 Cited in: PubMed; PMID 17351525.
 117. Michelle Cameron MD. Behandlungen für Multiple Sklerose Rückfälle - Multiple Sklerose Centers of Excellence [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 13]. Available from: https://www.va.gov/MS/Professionals/medications/Treatments_for_Multiple_Sclerosis_Relapses.asp
 118. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545–55. doi:10.12998/wjcc.v3.i7.545 Cited in: PubMed; PMID 26244148.
 119. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742–68. doi:10.1016/j.neuron.2018.01.021 Cited in: PubMed; PMID 29470968.
 120. Baldassari LE, Fox RJ. Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2018;78(15):1549–66. doi:10.1007/s40265-018-0984-5 Cited in: PubMed; PMID 30255442.
 121. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700–22. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x Cited in: PubMed; PMID 16834700.
 122. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(7):113–9. doi:10.3238/arztebl.2008.0113 Cited in: PubMed; PMID 19633761.
 123. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):909–14. doi:10.1136/jnnp-2012-304695 Cited in: PubMed; PMID 23431079.
 124. Cree BAC, Gourraud P-A, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, Büdingen H-C v., Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499–510. doi:10.1002/ana.24747 Cited in: PubMed; PMID 27464262.
 125. Sattler K. Leitlinie Händigkeit- Bedeutung und Untersuchung [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 30]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-017l_S1_Haendigkeit_Bedeutung_Untersuchung_20414-12.pdf
 126. Bethoux FA, Palfy DM, Plow MA. Correlates of the timed 25 foot walk in a multiple sclerosis outpatient rehabilitation clinic. *Int J Rehabil Res*. 2016;39(2):134–9. doi:10.1097/MRR.000000000000157 Cited in: PubMed; PMID 26926380.

127. RKI. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet] [cited 2019 Aug 7]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hypertonie.pdf?__blob=publicationFile
128. Farh KK-H, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, Shores N, Whitton H, Ryan RJH, Shishkin AA, Hatan M, Carrasco-Alfonso MJ, Mayer D, Luckey CJ, Patsopoulos NA, Jager PLD, Kuchroo VK, Epstein CB, Daly MJ, Hafler DA, Bernstein BE. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature international journal of science* [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 7];(513):337–43. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature13835>
129. Putzki N, Katsarava Z. Headache in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14(4):316–20. doi:10.1007/s11916-010-0126-6 Cited in: PubMed; PMID 20514531.
130. Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch-Henriksen N, Bach FW. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch Neurol.* 2003;60(8):1089–94. doi:10.1001/archneur.60.8.1089 Cited in: PubMed; PMID 12925364.
131. Weltgesundheitsorganisation. Neurological disorders: Public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006 [cited 2019 Aug 6]. 218 p. eng.
132. Bagnato F, Centonze D, Galgani S, Grasso MG, Haggiag S, Strano S. Painful and involuntary multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(5):763–77. doi:10.1517/14656566.2011.540239 Cited in: PubMed; PMID 21323633.
133. PD Dr. Tanja Schlereth. 030-114I_S2k_Diagnose-nicht-interventionelle-Therapie-neuropathischer-Schmerzen_2020-04_1 [Internet] [cited 2021 Sep 13]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-114I_S2k_Diagnose-nicht-interventionelle-Therapie-neuropathischer-Schmerzen_2020-04_1.pdf
134. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie "Therapie neuropathischer Schmerzen" [Internet]. 2008 [cited 2019 Aug 12]. Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/ll08kap_064.pdf
135. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain.* 2004;108(3):248–57. doi:10.1016/j.pain.2003.12.024 Cited in: PubMed; PMID 15030944.
136. Beckmann Y, Türe S. Headache characteristics in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27112–6. doi:10.1016/j.msard.2018.09.022 Cited in: PubMed; PMID 30368222.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einen großen Dank an Herr Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert für die hervorragende Betreuung und die Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit aussprechen.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. med. N. Wodarz für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und Motivation während der Verfassung dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.