

Früherkennung und Diagnostik der Multiplen Sklerose

Tonio Schönfelder, Dieter Pöhlau

- 3.1 Einführung und Übersicht der empfohlenen Untersuchungsmethoden – 24**
- 3.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung bei Verdacht auf Multiple Sklerose – 26**
 - 3.2.1 Expanded Disability Status Scale – 27
 - 3.2.2 Multiple Sclerosis Functional Composite – 30
 - 3.2.3 Magnetresonanztomografie – 31
 - 3.2.4 Evozierte Potenziale – 34
 - 3.2.5 Labordiagnostische Untersuchungen – 34
 - 3.2.6 Optische Kohärenztomografie – 36
- 3.3 Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose – 37**
- 3.4 Verlaufsbeurteilung von Krankheitsaktivität – 40**
- 3.5 Versorgungssituation Diagnosestellung – 42**
 - 3.5.1 Datenlage – 42
 - 3.5.2 Magnetresonanztomografie – 44
 - 3.5.3 Liquoruntersuchung – 46
 - 3.5.4 Evozierte Potenziale – 48
 - 3.5.5 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung – 48
 - 3.5.6 Diagnosedauer – 49
- Literatur – 50**

Zusammenfassung

Das Ziel der Diagnostik bei Multipler Sklerose ist die frühe und sichere Erkennung der Erkrankung, um eine zeitnahe und adäquate Therapie einleiten zu können. Des Weiteren dient sie der Verlaufsbeurteilung der Erkrankung mit dem Ziel einer an die Verlaufsform und Krankheitsaktivität angepassten und konsequenten Therapie. Zum Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination von Entzündungsherden, d.h. dem Vorliegen von Entzündungsherden an mehr als einem Ort im Zentralnervensystem sowie dem zeitlich voneinander unabhängigen Auftreten von Entzündungsherden im Verlauf der Erkrankung, stützt sich die Diagnosestellung auf verschiedene Untersuchungsmethoden. Hierzu zählen die Anamnese und die klinisch-neurologische Untersuchung, die Magnetresonanztomografie, die Aufzeichnung evoked Potentiale und die Liquoruntersuchung. Andere (entzündliche) Erkrankungen des Zentralnervensystems müssen ausgeschlossen werden. Keine dieser Untersuchungsmethoden ist jedoch allein dazu in der Lage, die Diagnose Multiple Sklerose zu stellen. Aus diesem Grund beruht die Diagnosestellung auf definierten Kriterien, die sich aus einer Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden zusammensetzen. Die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlenen McDonald-Kriterien stützen sich sowohl auf klinische als auch auf para-klinische Tests und betonen insbesondere die Bedeutung der Magnetresonanztomografie im Rahmen der Diagnosestellung der Multiplen Sklerose. Auch im Zuge der Entwicklung der Diagnosekriterien hat die Diagnosehäufigkeit der Erkrankung in den letzten Jahren zugenommen, jedoch ist generell ein Anstieg der Inzidenz der Multiplen Sklerose in den letzten Jahrzehnten zu beobachten. Die Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität kann mit dem multifaktoriellen Multiple Sclerosis Decision Model erfolgen, das neben dem Auftreten von Schüben auch die Behinderungsprogression, neuropsychologische Aspekte und MRT-Befunde berücksichtigt. Auf Grundlage der vorhandenen Studien- und Datenlage sind präzise Aussagen zur Versorgungssituation in der Diagnostik der Multiplen Sklerose nur sehr eingeschränkt möglich. Die vorhandene Datenlage gibt Hinweise, dass die Versorgungskapazitäten mit MRT für Patienten mit Verdacht auf Multiple Sklerose ausreichend sind. Um eine exakte Bewertung der Versorgungssituation

bezüglich der MRT-Diagnostik treffen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig, die fallbezogen sowohl stationäre als ambulante Daten berücksichtigen. In den letzten Jahren ist ein Trend zu verkürzten Diagnosezeiten vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung der Multiplen Sklerose zu beobachten. Aktuell beträgt die durchschnittliche Diagnosedauer in Deutschland 2,7 Jahre.

Die Diagnosestellung der Multiplen Sklerose (MS) basiert auf definierten klinischen Kriterien und stützt sich auf verschiedene Untersuchungsmethoden (Wiendl u. Kieseier 2010). Keine dieser Untersuchungsmethoden allein ist dazu in der Lage, die Diagnose MS zu stellen. Die einzelnen Untersuchungsmethoden und aktuellen Diagnosekriterien (McDonald-Kriterien) werden im folgenden Kapitel beschrieben. Abschnitt eins gibt eine Einführung und Übersicht über die derzeit von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlenen Untersuchungen bei MS. In den darauffolgenden Abschnitten werden die vorgeschlagenen Untersuchungsmethoden vertieft beschrieben und der Versorgungsrealität gegenübergestellt.

3.1 Einführung und Übersicht der empfohlenen Untersuchungsmethoden

MS kann sich in in recht typischen Symptomen, wie beispielsweise durch eine Optikusneuritis, erstmalig bemerkbar machen, aber auch durch eine Vielzahl unspezifischer Symptome. Bei den meisten Patienten verläuft die Erkrankung in Schüben, d.h. Episoden mit Symptomen werden von beschwerdefreien Intervallen abgelöst (Remission) (Definition des Schubes ► Abschn. 3.2).

Das Ziel der Diagnostik bei MS ist der Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Streuung (Dissemination) von Entzündungsherden im zentralen Nervensystem (ZNS). Eine räumliche Dissemination bezeichnet das Vorliegen von Entzündungsherden an mehr als einem Ort des ZNS. Eine zeitliche Dissemination bezeichnet das zeitlich voneinander unabhängige Auftreten von Entzündungsherden im Verlauf der Erkrankung (Wiendl u. Kieseier 2010).

■ **Tab. 3.1** Empfohlene Untersuchungen bei Verdacht auf MS und im Verlauf der Erkrankung

| Untersuchung | Bei Verdacht | 3. Monat | 6. Monat | 12. Monat | Halbjährlich | Jährlich | Bei Schub/Progression |
|--|--------------|----------|----------|-----------|--------------|----------|-----------------------|
| Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung | X | X | X | X | X | | X |
| EDSS | X | | X | X | X | | X |
| Gehstrecke ¹ | (X) | | (X) | (X) | | (X) | (X) |
| MSFC | X | | | X | | X | (X) |
| MRT (kraniell) ² | X | | | X | | | (X) |
| MRT (spinal) ^{2,3} | (X) | | | | | | (X) |
| Lumbalpunktion | X | | | (X) | | | |
| Laboruntersuchungen ⁴ | X | | | X | | X | X |
| Urinstatus | X | | X | X | X | | X |
| Serologie | X | | | | | | |
| Evozierte Potenziale | X | | | | | | (X) |

Quelle: IGES – DGN (2014)

(= eingeschränkte Empfehlung, ¹ Bei Angabe von verkürzter Gehstrecke < 1 km, ² MRT bei Schub oder rascher Progression, wenn eine Änderung der immunmodulatorischen Therapie geplant ist, ³ insbesondere dann, wenn die klinische Symptomatik an eine NMO oder an spinale Herde denken lassen oder wenn eine intrathekale Kortisontherapie geplant ist, ⁴ Routinelabor (Blutbild, Serumchemie, C-reaktives Protein, Blutzucker, Elektrolyte)

Auch wenn das klinische Bild, mit dem sich der Patient präsentiert, die Diagnose einer MS nahelegt, sind weitere klinische, labormedizinische und apparative Untersuchungen und Befunde sowie Spezialisten der neurologischen Versorgung notwendig, um die gesicherte Diagnose MS zu stellen. Die Diagnostik der MS basiert dabei auf festgelegten Kriterien. Die McDonald-Kriterien beinhalten Elemente der klinischen Untersuchung in Kombination mit Befunden aus der bildgebenden Diagnostik (► Abschn. 3.3). Eine im Krankheitsverlauf frühe Erkennung der Erkrankung und der frühe Therapiebeginn können einen entscheidenden Einfluss auf das weitere Fortschreiten und die Prognose der Patienten haben (DGN 2014). Des Weiteren ist eine zügige, sichere Diagnosesstellung wichtig, um den Patienten nicht unnötig lange in der Ungewissheit zu belassen, an einer möglicherweise schwerwiegenden neurologischen Erkrankung zu leiden. Außerdem konnte für die schubförmig verlaufende MS

(RRMS) gezeigt werden, dass die Defizite, die aufgrund eines verspäteten Therapiebeginnes aufgetreten sind, im weiteren Verlauf nicht wieder aufgeholt werden können. Offenbar gilt auch für die MS die aus der Schlaganfallbehandlung bekannte Sentenz »time is brain«.

Zu den notwendigen Untersuchungen zählen die Anamnese und die klinisch-neurologische Untersuchung inklusive der Quantifizierung der Funktionseinschränkungen z. B. mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) oder des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Paraklinische Befunde werden durch die Magnetresonanztomografie (MRT), die Liquoruntersuchung (Lumbalpunktion) und durch die Aufzeichnung evozierter Potenziale ermittelt (■ Tab. 3.1) (DGN 2014).

Labormedizinische Untersuchungen von Blut und Urin dienen im Wesentlichen der differenzialdiagnostischen Abklärung von anderen, insbesondere entzündlichen Erkrankungen, die mit ähnli-

chen Symptomen oder Kernspinbildern wie die MS einhergehen können. Die MS selbst kann im Blut oder Urin nicht nachgewiesen werden. Zu den obligaten Untersuchungen im Blut (Serologie) zum Ausschluss von anderen Erkrankungen gehören u.a. die Bestimmung des C-reaktiven Proteins, des Blutzuckerwerts, der Nachweis von Rheumafaktoren und antinukleären Antikörpern und der Ausschluss einer Borreliose, einer HIV-Erkrankung und eines Vitamin B12-Mangels.

Je nach klinischen, paraklinischen und kernspintomographischen Muster der individuellen Erkrankung müssen weitere erregerbedingte oder auch degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems ausgeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für die Neuromyelitis optica (NMO, bzw. Devic-Syndrom), die mittlerweile als eigenständige, humoral vermittelte Autoimmunerkrankung gesehen wird, bei der überwiegend Autoantikörper gegen Aquaporin-4 Kanäle eine Rolle spielen.

Im Krankheitsverlauf soll in regelmäßigen Abständen die Bestimmung eines Routinelabors erfolgen (DGN 2014).

3.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung bei Verdacht auf Multiple Sklerose

Ziel der Anamnese ist es, sowohl die Symptome, die zum Aufsuchen des Arztes geführt haben, sowie weitere Symptome, die auf eine MS hindeuten können, zu erfassen (► Kap. 1). Zu den häufigsten Symptomen zählen Taubheitsgefühle in Armen und Beinen, Sehstörungen, Störungen der Muskelfunktion einhergehend mit Lähmungserscheinungen und Steifheit der Extremitäten, Erschöpfung, Schmerzen, Blasen- und Mastdarmstörungen und Störungen der Sexualfunktion. Je nach Schwere der Erkrankung können auch kognitive Störungen auftreten (DGN 2014; Wiendl u. Kieseier 2010).

Bei Krankheitsbeginn liegt bei einem Großteil der Patienten eine schubförmige Verlaufsform der MS vor (remitting relapsing MS, RRMS). Für die korrekte Einordnung der Symptome des Betroffenen sind daher definierte Kriterien eines Schubes von Bedeutung. Des Weiteren hat die Anzahl (wieder-) aufgetretener Schübe in einem bestimm-

ten Zeitraum Relevanz für die Therapie von Patienten mit MS (► Abschn. 4.1) (DGN 2014; Wiendl u. Kieseier 2010). Insbesondere die rechtzeitige Einleitung einer adäquaten Behandlung im Frühstadium der Erkrankung bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) (► Kap. 1) kann das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung signifikant reduzieren (Freedman 2014).

Definition

Ein Schub ist gemäß der DGN definiert als neue oder 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 oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind (DGN 2014).

Paroxysmale Episoden von kurzer Dauer (Sekunden oder Minuten) erfüllen nicht die Definition eines Schubes (DGN 2014).

Die Patienten sollen auch hinsichtlich zurückliegender Episoden mit neurologischen Ausfällen befragt werden. Diese können Hinweise für einen früheren Erkrankungsbeginn oder schubförmigen Charakter der Erkrankung liefern und wurden eventuell in zurückliegenden Untersuchungen nicht mit einer MS in Zusammenhang gesetzt (DGN 2014). Dies betrifft auch äußerlich unsichtbare Symptome wie Schmerzen, Konzentrationsstörungen, depressive Stimmungen und starke Erschöpfung (Fatigue) sowie Symptome und Beschwerden, welche die Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktion betreffen (DGN 2014).

Weiterer Bestandteil der Anamnese ist die Erfassung vorliegender Autoimmunerkrankungen bei dem Patienten selbst oder bei Familienmitgliedern ersten Grades (DGN 2014). Broadley et al. konnten in einer Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass Autoimmunerkrankungen (wie Hashimoto-Thyreoiditis oder Morbus Basedow) in der Familie bei Patienten mit MS häufiger vorkommen (15,7 % bzw. 27,0 %,

■ **Tab. 3.2** Funktionelle Systeme der EDSS

| Funktionelles System | Beschreibung | Einschränkung |
|------------------------------|---|--|
| Pyramidenbahn | Motorik und Willkürbewegungen | z.B. Lähmungen |
| Kleinhirn | Bewegungskoordination | Ataxie, Tremor |
| Hirnstamm | Funktionen wie Augenbewegungen, Schlucken, Motorik des Gesichts | z.B. Sprachstörungen |
| Sensorium | Eingeschränkter Berührungssinn | z.B. Abschwächung des Vibrationssinns, verminderter Berührungsschmerz |
| Blasen- und Mastdarmfunktion | | z.B. Harn- und Stuhlinkontinenz |
| Sehfunktion | | z.B. eingeschränktes Sichtfeld |
| Zerebrale Funktion | Stimmung, Gedächtnis, Konzentration | z.B. Stimmungsschwankungen, eingeschränkte Orientierung, vermehrte Vergesslichkeit, Demenz |
| Sonstige Funktionen | Andere bisher nicht genannte neurologische Befunde, die auf eine MS zurückzuführen sind | z.B. Schmerzen |

Quelle: IGES – Kurtzke (1983)

wenn zusätzlich mindestens ein Verwandter an MS erkrankt war), als bei Personen ohne MS (11,7 %) (Broadley et al. 2000).

Bei MS-verdächtigen Symptomen in der Anamnese soll eine detaillierte klinisch-neurologische Untersuchung unter Einschluss einer differenzierter Bestimmung der Sehschärfe erfolgen (DGN 2014). Bei der klinisch-neurologischen Untersuchung wird das Funktionieren von Gehirn, Muskeln und Nerven überprüft, um potenzielle Ausfälle und Funktionseinschränkungen des zentralen oder peripheren Nervensystems zu erfassen und damit Hinweise auf weitere Auffälligkeiten in anderen Funktionssystemen zu erhalten. Überprüft werden Reflexe, Bewegung und Koordination, Bewusstsein und Sprache, Sensibilität, Psyche, vegetative- und Hirnnervenfunktionen (Masuhr et al. 2013; Sitzer u. Steinmetz 2011).

Die Quantifizierung von Funktionseinschränkungen soll gemäß den Leitlinien der DGN mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (► Abschn. 3.2.1) und des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (► Abschn. 3.2.2) vorgenommen werden (DGN 2014). Die Leitlinie empfiehlt bei

Verdacht auf MS Funktionseinschränkungen mit beiden Instrumenten und mindestens einmal jährlich zu erheben sowie bei einem erneuten Schub (DGN 2014). Durch mehrmaliges Erfassen von Funktionseinschränkungen kann eine Verlaufsbeurteilung und Evaluation des Therapieerfolges vorgenommen werden. Neben diesen beiden Instrumenten sind weitere verfügbar, (z.B. Illness Severity Scale, Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score, Multiple Sclerosis Impairment Scale), die jedoch aufgrund von methodischen Limitationen und geringerer Verbreitung im Folgenden nicht näher beschrieben werden.

3.2.1 Expanded Disability Status Scale

Mithilfe der EDSS kann der Schweregrad der Behinderung bei Patienten mit MS erhoben und quantifiziert werden (Kurtzke 1983). Der Entwicklung der EDSS liegen Verfahren der klinisch-neurologischen Untersuchung zugrunde. Die Ergebnisse der Untersuchung werden in funktionelle Systeme (FS) klassifiziert (Kurtzke 1983) (■ Tab.

3.2). Grundlage für diese Einteilung waren Daten neurologischer Untersuchungen von Soldaten, die während des Zweiten Weltkriegs aufgrund von Anfällen behandelt worden waren (Kurtzke et al. 1972).

Jedes funktionelle System kann getrennt hinsichtlich möglicher Einschränkungen auf einer Skala von 0 bis 5 bzw. bis 6 bewertet werden. Grad 0 entspricht hierbei einer normalen Funktion, während der höchste Grad einen vollständigen Funktionsverlust innerhalb des funktionellen Systems bedeutet. Im Rahmen der Schweregradbestimmung wird zudem die Gehstrecke ermittelt, die der Patient zurücklegen kann. In die Bewertung fließen hierbei die zurückgelegte Strecke in Metern und die Notwendigkeit von einseitigen oder beidseitigen Gehhilfen ein. Aus der Bewertung der einzelnen funktionellen Systeme und der Gehstrecke wird der EDSS-Gesamtscore ermittelt. Dieser setzt sich aus 20 Punktwerten zusammen und beginnt bei 0,0 (\triangle keine neurologischen Auffälligkeiten) und endet bei 10,0 (\triangle Tod infolge MS) (■ Tab. 3.3).

Viele Untersuchungen haben sich mit den psychometrischen Eigenschaften der EDSS auseinandergesetzt und bescheinigen ihr eine gute Validität (Amato u. Ponziani 1999; Hobart et al. 2000; Sharrack et al. 1999). Einige Studien weisen jedoch auf Limitationen im Bereich der Reliabilität hin; insbesondere bei der Übereinstimmung der Einordnung des gleichen Patienten durch verschiedene Anwender (Interrater-Reliabilität), aber auch durch denselben Anwender (Intrarater-Reliabilität), sind die Ergebnisse heterogen.

Ein statistisches Maß für diese sogenannte Interrater-Reliabilität ist Cohens Kappa. Die Werte dieser Maßzahl zeigen den Grad der Übereinstimmung zwischen zwei Ratern bzw. Anwendern an: je weiter sich Cohens Kappa der 1,0 annähert, umso größer ist die Übereinstimmung der beiden Rater und je weiter sich Cohens Kappa der 0 annähert, umso geringer ist deren Übereinstimmung. Akzeptable Werte liegen zwischen 0,60 und 0,75 (Bortz u. Döring 2006). In verschiedenen Studien wurden Kappa-Werte für die EDSS-Skala zwischen 0,32 bis 0,76 (Francis et al. 1991; Gaspari et al. 2002; Goodkin et al. 1992; Noseworthy et al. 1990) und für die FS zwischen 0,23 bis 0,58 (Cohen et al. 2000; Francis et al. 1991; Gaspari et al. 2002; Goodkin et al. 1992; Noseworthy et al. 1990) ermittelt. Dies kann als eine lediglich leichte bis mittelmäßige Übereinstimmung interpretiert werden (Bortz u. Döring 2006; Grouven et al. 2007). Dies bedeutet, dass es bei Anwendung der EDSS durch zwei oder mehrere Anwender zu einer wesentlich voneinander abweichenden Beurteilung des Schweregrades der MS des Patienten kam. Ein ähnlich heterogenes Bild ergaben Bestimmungen der Intra-Rater-Reliabilität (Untersuchung der Häufigkeit desselben Ergebnisses bei Wiederholung des Tests durch denselben Anwender zu verschiedenen Zeitpunkten) (Goodkin et al. 1992; Sharrack et al. 1999).

Der EDSS ist eine Rangskala. Abstände zwischen den Graden sind nicht exakt bestimmbar und damit auch nicht miteinander vergleichbar (Amato u. Ponziani 1999; Goldman et al. 2010). Ein Patient mit einem EDSS-Wert von beispielsweise 2,0 ist nicht doppelt so »funktionsfähig« wie ein Patient mit einem Wert von 4,0. Eine Veränderung vom EDSS-Wert 1,0 zu 2,0 ist ebenfalls anders zu interpretieren als eine Veränderung des EDSS-Wertes 5,0 in den Wert 6,0. Die häufig geübte Praxis der Bildung von arithmetischen Mittelwerten ist für diese Skala nicht zulässig.

Die Verweildauer der Patienten in den EDSS-Stufen ist zudem nicht gleichmäßig verteilt; die Ska-

■ Tab. 3.3 Einstufung der Funktionseinschränkung auf Basis der EDSS

| Grad | Betroffene Funktionelle Systeme und Schweregrad | Beschreibung |
|------|--|--|
| 0,0 | Grad 0 in allen FS | Normaler neurologischer Befund |
| 1,0 | Grad 1 in einem FS | Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System |
| 1,5 | Grad 1 in mehr als einem FS | Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS |
| 2,0 | Grad 2 in einem FS (übrige FS 0 oder 1) | Minimale Behinderung in einem funktionellen System |
| 2,5 | Grad 2 in mehr als einem 1 FS (übrige FS 0 oder 1) | Minimale Behinderung in zwei funktionellen Systemen |

■ **Tab. 3.3** (Fortsetzung)

| Grad | Betroffene Funktionelle Systeme und Schweregrad | Beschreibung |
|------|--|---|
| 3,0 | Grad 2 in drei oder vier FS oder Grad 3 in einem FS (übrige FS 0 oder 1) | Mäßige Behinderung in einem FS oder leichte Behinderung in drei oder vier FS, jedoch uneingeschränkt gehfähig |
| 3,5 | Grad 3 in einem FS und Grad 2 in einem oder zwei FS oder Grad 3 in zwei FS oder Grad 2 in fünf FS (übrige FS 0 oder 1) | Uneingeschränkt gehfähig, jedoch mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und einem oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 |
| 4,0 | Grad 4 in einem FS (übrige FS 0 oder 1) | Gehfähig für mindestens 500 m ohne Hilfe und Rast, trotz relativ schwerer Behinderung circa 12 Stunden pro Tag aktiv, uneingeschränkte Selbstversorgung |
| 4,5 | Grad 4 in einem FS (übrige FS 0 oder 1) | Gehfähig für mindestens 300 m ohne Hilfe und Rast, ganztägig arbeitsfähig, leichte Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung |
| 5,0 | Grad 5 in einem FS (übrige FS 0 oder 1) oder Kombination niedriger Grad, die jedoch nicht über Grad 4,0 hinaus gehen | Gehfähig für mindestens 200 m ohne Hilfe und Rast, Behinderung erschwert ganztägige Arbeit (z.B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen) |
| 5,5 | Äquivalent zu Grad 5,0 | Gehfähig für 100 m ohne Hilfe und Rast, Behinderung macht normale tägliche Aktivität unmöglich |
| 6,0 | Kombination von Grad 3+ in mehr als zwei FS | Bedarf der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene) intermittierend oder auf einer Seite konstant, um etwa 100 m ohne Rast zu gehen |
| 6,5 | Äquivalent zu Grad 6,0 | Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 20 m ohne Rast zu gehen |
| 7,0 | Kombination von Grad 4+ in mehr als einem FS, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein | Unfähig selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen, weitgehend an den Rollstuhl gebunden, bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe, aktiv im Rollstuhl ca. 12 Stunden täglich |
| 7,5 | Äquivalent zu Grad 7,0 | Unfähig mehr als ein paar Schritte zu gehen, an den Rollstuhl gebunden, benötigt eventuell Hilfe für den Transfer, bewegt einen Standard-Rollstuhl selbst, aber kann nicht den gesamten Tag im Rollstuhl verbringen, benötigt eventuell einen motorisierten Rollstuhl |
| 8,0 | Kombination von Grad 4+ in mehreren FS | Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden, pflegt sich weitgehend selbst, meist nützlicher Gebrauch der Arme |
| 8,5 | Äquivalent zu Grad 8,0 | Weitgehend an Bett gebunden, auch während des Tages; Selbstpflege teilweise möglich, teilweise nützlicher Gebrauch der Arme |
| 9,0 | Kombination von Grad 4+ in den meisten FS | Hilfloser Patient im Bett, kann essen und kommunizieren |
| 9,5 | Kombination von Grad 4+ in fast allen FS | Gänzlich hilfloser Patient, unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren |
| 10,0 | | Tod in Folge der MS |

Quelle: IGES – Kurtzke (1983)

FS = Funktionelles System; EDSS-Werte < 4,0 beschreiben Patienten, die größtenteils uneingeschränkt mobil sind. Zwischen den Werten 6,0 bis 7,5 wird die Einstufung maßgeblich durch die Gehfähigkeit des Patienten bestimmt. Eine Einstufung zwischen Grad 8,0 und 9,0 wird durch den Funktionsverlust der oberen Extremität beeinflusst. Ab Grad 9,5 kommt der Verlust bulbärer Funktionen (Schlucken, Sprechen) hinzu (Goldman et al. 2010).

la zeigt hierbei eine bimodale Häufigkeitsverteilung mit Maximalwerten bei den Stufen 1 und 6 (Weinshenker et al. 1989). Die geringste Zeit verbringen Patienten zwischen den Stadien 3,0 und 6,0 (Amato u. Ponziani 1999; Hohol et al. 1995; Ravnborg et al. 2005; Weinshenker et al. 1991). Dies ist im Kontext von klinischen Studien von Bedeutung, denn die während des Studienzeitraums gemessene Progressionsrate ist vom EDSS-Stadium bei Studieneintritt abhängig und muss entsprechend bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Weitere Untersuchungen zeigen zudem, dass die EDSS insbesondere in den niedrigen und hohen Skalenwerten eine geringe Sensitivität aufweist, Veränderungen in den FS zu erfassen. Diese spiegeln sich in der Skala erst dann wider, wenn die neurologischen Defizite relativ stark ausgeprägt sind, während leichte Veränderungen eher unberücksichtigt bleiben. Eine starke Gewichtung bei der Bewertung hat die Beinfunktion, wodurch Beeinträchtigungen in anderen Funktionssystemen in geringerem Maße zum Ausdruck kommen (Hobart 2003; Kragt et al. 2008; Sharrack et al. 1999; van Winsen et al. 2010).

3.2.2 Multiple Sclerosis Functional Composite

Der MSFC ist ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderung bei MS. Es wurde 1994 von der Task Force on Clinical Outcomes Assessment als Alternative zu bestehenden Skalen entwickelt und für klinische Studien an Patienten mit MS empfohlen (Cutter et al. 1999; Fischer et al. 1999).

Das Instrument ist eine Kombination aus drei Einzeltests (Timed 25-Foot Walk, 9-Hole Peg Test, Paced Auditory Serial Addition Test), die die Funktion der unteren und oberen Extremität sowie des kognitiven Funktionssystems des Patienten messen. Diese drei Tests wurden bereits in der Vergangenheit in verschiedenen Studien angewandt und bei der Entwicklung des MSFC als die geeignetsten Tests für die Beurteilung der Funktionssysteme ausgewählt.

Bei dem Timed 25-Foot Walk (T25-FW) wird zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremität die Laufgeschwindigkeit (in Sekunden) des

Patienten über eine Distanz von circa 7,6 m erfasst. Die Gehstrecke wird zweimal zurückgelegt. Aus beiden gemessenen Zeiten wird der Mittelwert als Ergebnis dieses Tests gebildet (Fischer et al. 2001).

Der 9-Hole Peg Test (9-HPT) dient der Erfassung der Feinmotorik. Die Patienten sollen neun Plastikstifte in ein Steckbrett stecken und anschließend wieder herausziehen. Die hierfür benötigte Zeit (in Sekunden) wird als Indikator für eine potenzielle manuelle Einschränkung betrachtet. Dieser Test wird jeweils zweimal mit der dominanten und der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Als Ergebnis wird der Durchschnittswert der vier Einzelmessungen berechnet (Fischer et al. 2001).

Mithilfe des Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) sollen kognitive Defizite erfasst werden. Dem Teilnehmer wird in einem Abstand von drei Sekunden eine Zahl genannt, die zur vorher gehörten Zahl addiert werden soll. Insgesamt werden 61 Zahlen genannt. Die kognitive Leistungsfähigkeit wird mittels der Anzahl der korrekten Antworten gemessen (Fischer et al. 2001).

Aus den Ergebnissen der Einzeltests wird der MSFC-Score gebildet. Mithilfe dieses Gesamtscores werden Veränderungen der Funktionsfähigkeit im Zeitverlauf ersichtlich. Tritt eine Verschlechterung oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit in mehreren Komponenten des Tests ein, hat dies insgesamt eine stärkere Wirkung auf den Gesamtscore als die Veränderung in nur einer der Komponenten. Eine Verschlechterung in einem Test und eine gleichzeitige Verbesserung in einem anderen Test können sich gegenseitig ausgleichen (Fischer et al. 2001). Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der drei Tests (Sekunden, Anzahl korrekter Antworten) und Interpretationsrichtungen der Resultate (T25-FW und 9-HPT negativ bei hohen Werten, PASAT negativ bei niedrigen Werten) werden die Testergebnisse in Z-Scores transformiert. Aus den Z-Scores der Einzeltests wird der MSFC-Score ermittelt (Fischer et al. 2001). Niedrigere MSFC-Werte im Vergleich zu vorherigen Messungen implizieren eine neurologische Verschlechterung (Cohen et al. 2001).

Z-Scores sind standardisierte Werte, die die Testergebnisse der Patienten mit den Testergebnissen einer Standard- oder Referenzpopulation vergleichen. Sie zeigen, in welchem Bereich die Testresultate im Vergleich zu den Durchschnittswert-

ten der betrachteten Referenzpopulation liegen (Fischer et al. 2001). Als Referenzpopulation können verschiedene Vergleichsgruppen gewählt werden. Dies können beispielsweise eine externe Gruppe von Patienten mit MS aus einer vergleichbaren Studienkohorte, Kontrollen ohne MS oder die Gruppe von Patienten, mit denen der MSFC durchgeführt wird, sein (Fischer et al. 2001). Zu beachten ist, dass die Z-Scores von der gewählten Referenzpopulation abhängen, d.h. bei einem Vergleich der Testergebnisse im Zeitverlauf, um potenzielle neurologische Defizite zu erfassen, muss die identische Referenzpopulation gewählt werden.

Z-Scores werden ausgedrückt in den Maßeinheiten der Standardabweichung. Sie sind damit relative Maßzahlen, die angeben, wie viele Standardabweichungen das betrachtete Testergebnis vom Durchschnitt der Referenzpopulation entfernt ist. Unabhängig von der zugrunde liegenden Maßzahl sind die Einheiten somit identisch und erlauben die Kombination von Tests mit unterschiedlichen Einheiten (Zeit zur Absolvierung der T25-FW und 9-HPT gemessen in Sekunden und Anzahl korrekter Antworten im PASAT). Der MSFC-Score ist positiv, wenn die Patienten besser und negativ, wenn die Patienten schlechter als der Durchschnitt der Referenzpopulation abschneiden (Fischer et al. 2001).

Studien bescheinigen dem MSFC eine gute Validität, Reliabilität und Sensitivität, Veränderungen im Krankheitsverlauf zu erfassen. Häufig wird zur Beurteilung der Validität des MSFC die EDSS herangezogen, die trotz bekannter Limitationen, den Goldstandard darstellt. Untersuchungen zeigen eine starke Korrelation zwischen beiden Instrumenten (Cohen et al. 2001; Cutter et al. 1999; Miller et al. 2000; Pascual et al. 2008). Mit der EDSS korreliert am stärksten der T25-FW und 9-HPT des MSFC, die primär, wie die EDSS, die Motorik erfassen. Der schwächste Zusammenhang besteht mit dem PASAT (Cohen et al. 2001; Cutter et al. 1999; Kalkers et al. 2000), der kognitive Defizite misst, die in der EDSS nicht erhoben werden. Weitere Studienergebnisse zeigen, dass die beiden Mobilitätstests des MSFC zusammen rund 55 % der Varianz in den EDSS-Stufen von Patienten mit MS erklären, PASAT hingegen keinen Einfluss auf die erklärte Varianz hat (Kalkers et al. 2000). Dies impliziert, dass der MSFC mit dem PASAT eine relevante Dimension der durch MS ausgelösten Behinderungen erfasst, die in der EDSS nicht abgebildet wird (Rudick et al. 2002). Zusammenhänge zwischen dem MSFC und abnormen Befunden im MRT des Gehirns (Brochet et al. 2008; Kalkers et al. 2001) und patientenberichteten Endpunkten wie Lebensqualität sind dagegen heterogen

und zeigen schwache bis keine Korrelationen (Miller et al. 2000; Ozakbas et al. 2004).

Der MSFC weist eine hohe Reliabilität auf (Cohen et al. 2000; Fischer et al. 1999; Kalkers et al. 2000). In einer Studie von Cohen et al. lag die Interrater-Reliabilität beispielsweise bei 0,95 und die Intrarater-Reliabilität bei 0,97 (Cohen et al. 2000). In einigen Studien wurden Lerneffekte aufseiten der Teilnehmer bei Durchführung des 9-HPT und des PASAT festgestellt. Diese Lerneffekte stabilisierten sich jedoch nach Absolvierung von drei Testdurchläufen (Cohen et al. 2001; Fischer et al. 1999).

Untersuchungen implizieren, dass der MSFC im Vergleich zur EDSS Veränderung bei Patienten mit MS mit höherer Sensitivität erfassen kann (Cutter et al. 1999; Goldman et al. 2010; Ozakbas et al. 2005; Patzold et al. 2002).

➤ **Die Z-Scores erlauben durch das zugrundeliegende Skalenniveau die Anwendung parametrischer Tests und damit den Vergleich von Mittelwerten verschiedener Individuen und Populationen miteinander (Goldman et al. 2010). Dies ist bei Anwendung der EDSS nicht möglich. Ein Nachteil liegt jedoch in der Auswahl der Referenzpopulation zur Berechnung der Z-Scores: da die Werte von den Charakteristiken der Referenzpopulation abhängen, können Vergleiche der Testergebnisse über verschiedene Studien hinweg schwierig sein.**

Unumstritten ist, dass die Messung kognitiver Funktionen und der krankheitsbezogenen Lebensqualität von MS Betroffenen sowohl in klinischen Studien wie im Krankheitsmonitoring stärker berücksichtigt werden muss, als es bisher geschieht (► Abschn. 3.4).

3.2.3 Magnetresonanztomografie

Die Entzündungsprozesse des ZNS erzeugen zerebrale und spinale Läsionen, die in der Untersuchung mit dem bildgebenden Verfahren der MRT (Synonym Kernspintomographie) sichtbar sind. Durch MRT-Untersuchungen lassen sich MS-charakteristische Befunde bereits im Frühstadium der Erkrankung erheben (Wiendl u. Kieseier 2010). Die MRT erreicht eine hohe Sensitivität von rund 95 % hin-

sichtlich pathologischer Veränderungen bei Patienten mit MS (Lovblad et al. 2010) und nimmt daher bei der Diagnosestellung eine wichtige Rolle ein. Die aktuelle Leitlinie der DGN empfiehlt bei Verdacht auf MS und nach zwölf Monaten eine MRT des Kopfes und gibt eine eingeschränkte Empfehlung für eine MRT der Wirbelsäule sowie bei einem Schub bzw. Progression der Erkrankung (DGN 2014).

Bei einer MRT im Rahmen der Diagnosestellung von MS werden Schnittbilder des Gehirns und des Rückenmarks erstellt. Hierdurch kann entzündetes und vernarbtes Gewebe sichtbar gemacht werden.

Das Prinzip der MRT arbeitet mit einem Magnetfeld, in dem sich die Wasserstoffprotonen im Körper ausrichten. Die MRT basiert auf dem Eigendrehimpuls von Protonen (Kernspin), der in Verbindung mit der positiven Ladung des Wasserstoffprotons ein messbares magnetisches Feld erzeugt. Im Normalzustand sind die Wasserstoffprotonen nicht angeordnet und haben eine zufällige Lage im Raum. Wird jedoch ein starkes Magnetfeld angelegt, richten sich die Kernspinachsen der Wasserstoffprotonen parallel und antiparallel an den Feldlinien des Magnetfeldes aus und führen dabei Kreisbewegungen um die Feldlinien durch (Präzession).

Um das für die MRT benötigte Signal zu erzeugen, wird ein Hochfrequenzimpuls senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes eingestrahlt. Hierdurch werden die entlang des Magnetfeldes ausgerichteten Protonen ausgelenkt und ihre Kreisbewegungen synchronisiert (Phasenkohärenz).

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses richten sich die Protonen erneut entlang des Magnetfeldes aus und kehren von der Phasenkohärenz in ihren Ausgangszustand zurück (Relaxation) (Sailer u. Bodammer 2006). Hierbei entstehen Signale, die gemessen und in ein Schichtbild umgewandelt werden können. Je nach Gewebeart benötigen die Wasserstoffprotonen unterschiedliche Zeiten (Relaxationszeiten), woraus verschiedene Bildkontraste errechnet werden können.

Von Bedeutung ist hierbei der Wassergehalt in den Körpergeweben; erkranktes Gewebe enthält häufig mehr Wasser als gesundes und aufgrund der größeren Anzahl der Wasserstoffprotonen lässt sich in der MRT-Aufnahme krankes von gesundem Gewebe unterscheiden.

Die Signalmessung der Neuausrichtung der Protonen entlang des Magnetfeldes wird T1-Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) genannt (Sailer u. Bodammer 2006). Der durch das Abschalten des Hochfrequenzimpulses induzierte Übergang der Phasenkohärenz der Wasserstoffprotonen in ihren Ursprungszustand wird als T2-Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) bezeichnet (Sailer u. Bodammer 2006).

Die Pulssequenz ist durch verschiedene Parameter (Repetitionszeit, Echozeit, Inversionszeit) variierbar. Demnach existiert eine Vielzahl von MRT-Sequenzen (z.B. FLAIR), die unterschiedliche Bilder erzeugen und je nach zugrunde liegender Fragestellung gewählt werden müssen.

Die verschiedenen Relaxationszeiten (T1 und T2) der unterschiedlichen Gewebetypen sind entscheidend für den Bildkontrast und damit für die Interpretation des MRT-Befundes (Sailer u. Bodammer 2006). So werden in einer T1-gewichteten MRT-Untersuchung Flüssigkeiten (z.B. Liquor) dunkel (hypointens) und Körperfett und fetthaltiges Körpergewebe hell (hyperintens) dargestellt. Flüssigkeiten und somit flüssigkeitsgefüllte Strukturen wie Hirnventrikel erscheinen in der T2-gewichteten MRT-Untersuchung dagegen hell.

T1-gewichtete MRT-Aufnahmen stellen chronische Läsionen, d.h. bleibende Schäden, hypointens als schwarze Löcher dar. Das Kontrastmittel Gadolinium kann das Magnetresonanzsignal in T1-gewichteten MRT-Befunden verstärken. Die Dauer der Aufnahme von Kontrastmittel während aktiver Läsionen beträgt für die Mehrheit der Patienten circa 4-6 Wochen (Wiendl u. Kieseier 2010). Aktive Läsionen sind als kontrastmittelanreichernde Herde hyperintens (hell) erkennbar. Diese implizieren eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (Wiendl u. Kieseier 2010). Neue aktive Läsionen in der MRT sind ein Indikator der Krankheitsaktivität. Die aktuelle Leitlinie der DGN empfiehlt daher T1-gewichtete MRT-Untersuchungen mit und ohne Gabe von Kontrastmittel durchzuführen (DGN 2014). In der T2-gewichteten MRT-Untersuchung zeigen sich typische MS-Läsionen oval bis rund und werden aufgrund hoher Signalintensität hyperintens dargestellt (Sailer u. Bodammer 2006).

Die spinale MRT-Untersuchung ist weniger sensitiv als die zerebrale. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl spinaler Läsionen in MRT-Aufnahmen mit T2-Gewichtung und dem Behinderungsgrad des Patienten mit MS. Eine MRT-Untersuchung des Rückenmarks kann jedoch hinsichtlich der Differenzialdiagnostik hilfreich sein, denn ein Nachweis von sowohl zerebralen als auch spinalen Läsionen unterstützt die Diagnose einer MS (Sailer u. Bodammer 2006).

Zur Verlaufskontrolle ist eine Vergleichbarkeit der MRT-Aufnahmen eines Patienten von großer Bedeutung. Die Nutzung unterschiedlicher MRT-Protokolle und abweichende Geräteeinstellungen können die Vergleichbarkeit von MRT-Aufnahmen beeinträchtigen. Damit sind Aussagen zum Krankheitsverlauf möglicherweise fehlerbehaftet. Ein in

der Fachwelt konsentiertes, standardisiertes Vorgehen zur Durchführung von MRT-Untersuchungen existiert bisher nicht.

MRT-Diagnosekriterien

Verschiedene Autoren haben Regeln zur Diagnose der MS im Rahmen einer MRT-Untersuchung definiert. Diese Diagnosekriterien weisen Unterschiede hinsichtlich ihrer statistischen Gütekriterien auf. Validierte Diagnosekriterien sind jene nach Paty et al. (1988), Fazekas et al. (1988) und Barkhof et al. (1997).

In einer Studie von Barkhof et al. (1997) wurden Daten von MRT-Untersuchungen von 74 Patienten mit KIS (► Kap. 1) analysiert. Die Studie hatte das Ziel, mithilfe eines statistischen Modells MRT-Kriterien zu selektieren, die die Konversion zu einer klinisch definitiven MS vorhersagen können. Es wurde gezeigt, dass die vier Parameter gadolinium-anreichernde, juxtakortikale, infratentorielle und periventriculäre Läsionen die höchste prädiktive Aussagekraft besitzen. Die Sensitivität dieser Diagnosekriterien betrug 82 %, die Spezifität 78 % und die Genauigkeit (Korrektklassifikationsrate) 80 %.

Eine Untersuchung von Tintoré et al. (2000) verglich die Diagnosekriterien von Barkhof mit den bereits seit längerem bestehenden Kriterien von Paty et al. (1988) und Fazekas et al. (1988). In die Analyse flossen Daten von 70 Patienten mit KIS ein. Die Sensitivität der Barkhof-Kriterien lag mit 78 % unter jenen von Paty et al. und Fazekas et al., die jeweils 86 % erreichten. Aufgrund der höheren Spezifität und Genauigkeit mit jeweils 73 % im Vergleich zu 54 % und 64 % der Kriterien nach Paty et al. und Fazekas et al. empfahlen Tintoré et al. die Barkhof-Kriterien zur Diagnosestellung einer MS (Tintore et al. 2000). Tintoré et al. zeigten zudem, dass bereits drei der vier Parameter der Barkhof-Kriterien für eine optimale Genauigkeit bei der Diagnosestellung ausreichen (Tintore et al. 2000). Diese sogenannten Barkhof/Tintoré-Kriterien wurden in den ersten Versionen der McDonald-Kriterien im Rahmen der Diagnosestellung der MS empfohlen. Die Diagnosekriterien wurden von Swanton et al. (2006) weiter vereinfacht und in die aktuelle Version der McDonald-Kriterien von 2010 aufgenommen (► Abschn. 3.3) (Polman et al. 2011).

■ **Tab. 3.4** Diagnosekriterien für radiologisch isoliertes Syndrom

| Nr. | Beschreibung |
|-----|--|
| A | Vorhandensein zufällig identifizierter Veränderungen der weißen Substanz mit folgenden MRT-Kriterien: |
| 1. | Ovoide, gut umschriebene, homogene Herde mit oder ohne Mitbeteiligung des Balkens. |
| 2. | T2-Hyperintensitäten > 3 mm im Durchmesser unter Erfüllung der Barkhof-Kriterien (mindestens drei der vier Kriterien) für Dissemination im Raum. |
| 3. | Weißer-Substanz-Veränderungen nicht vereinbar mit vaskulärer Ätiologie |
| B | Keine vorangehenden schubförmigen Symptome, die mit einer neurologischen Ausfallsymptomatik einhergehen. |
| C | Die MRT-Veränderungen sind nicht vereinbar mit etwaigen klinischen Auffälligkeiten. |
| D | Die MRT-Veränderungen sind nicht durch Kontakt mit toxischen Substanzen oder Drogenkontakt oder einem medizinischen Umstand zu erklären. |
| E | Ausschluss von Personen mit MRT-Muster von Leukoaraiose oder extensiver Pathologie der weißen Substanz ohne Balkenbeteiligung. |
| F | MRT-Veränderungen können nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden. |

Quelle: IGES – Okuda et al. (2009)

Radiologisch isoliertes Syndrom

Durch die zunehmende Nutzung der MRT-Untersuchung bei der Diagnostik neurologischer Erkrankungen entstehen vermehrt Zufallsbefunde (Leahy u. Garg 2013). Die MRT-Untersuchung erfüllt bei einigen Patienten MRT-Diagnosekriterien und deutet damit auf eine vorhandene MS hin, die Betroffenen leiden jedoch unter keinen klinischen Beschwerden. Diese Patienten werden dem radiologisch isolierten Syndrom (RIS) zugeordnet (Okuda et al. 2009). Die Kriterien hierfür sind in ■ Tab. 3.4 dargestellt.

3.2.4 Evozierte Potenziale

Eine weitere Rolle bei der Diagnosestellung der MS spielen die neuroelektrophysiologischen Untersuchungsmethoden. Durch diese Untersuchungen sollen klinisch stumme Läsionen aufgedeckt werden, die in der klinisch-neurologischen Untersuchung nicht festgestellt werden können (Wiendl u. Kieseier 2010). Hierbei wird die Leitgeschwindigkeit von Nervenbahnen mittels evozierter Potenziale (EP) untersucht. Sie liefern Informationen über das Ausmaß einer potenziellen Demyelinisierung (Reinshagen 2006).

Es erfolgt die Stimulation eines Sinnesorgans (Auge, Ohr) oder eines peripheren Nerven durch einen Reiz, wodurch in der Großhirnrinde ein Signal ausgelöst wird (Potenzialänderung), das mittels einer Elektroenzephalografie (EEG)-Technik gemessen werden kann. Bei Patienten mit MS tritt eine verzögerte Reizantwort auf, die auf eine – durch Demyelinisierung hervorgerufene – gestörte Erregungsleitung hinweist (Reinshagen 2006).

Im Rahmen der MS-Diagnostik besitzen die visuell evozierten Potenziale (VEP) und die somatosensorisch evozierten Potenziale (SEP) die größte Bedeutung. Motorisch evozierte Potenziale (MEP) und akustisch evozierte Potenziale (AEP) sind aufgrund niedrigerer Sensitivität und Spezifität von geringerer Relevanz (Wiendl u. Kieseier 2010).

Bei VEP wird die Reizantwort der Sehnerven gemessen. Typischerweise liegt bei Patienten mit MS eine Schädigung des Sehnervs vor und diese Patienten haben eine verzögerte Reizantwort. Die VEP sind im Vergleich zu den übrigen EP die sensitivste Methode zur Feststellung einer demyelinisierenden Erkrankung (Reinshagen 2006). Abnorme VEP werden bei circa 30 % der Patienten mit KIS und mehr als 50 % der Patienten mit klinisch sicherer MS gefunden (Marcus u. Waubant 2012). Studien zeigen, dass Patienten mit Verdacht auf MS mit zusätzlich abnormen VEP ein wesentlich höheres Risiko haben, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, als Patienten mit normalem VEP. Deren relatives Risiko ist je nach Studie circa 2,5-fach (95 %-Konfidenzintervall 1,52–4,08) bis circa 9-fach höher (95 %-Konfidenzintervall 4,42–18,2) (Gronseth u. Ashman 2000).

Bei SEP erfolgt eine elektrische Stimulation von Nerven an Beinen und Armen (*Nervus tibialis* und *Nervus medianus*). Es wird die Reizantwort gemessen, welche Aufschluss über eine mögliche Verzögerung des Signals gibt (Reinshagen 2006). Pathologische Befunde der SEP finden sich bei circa 80 % der Patienten (Wiendl u. Kieseier 2010).

Ergänzend zu VEP und SEP wird die Aufzeichnung von MEP im Rahmen der MS-Diagnostik in den Leitlinien der DGN empfohlen (DGN 2014). Bei MEP wird die Funktion motorischer Nervenbahnen beurteilt. Es werden mit einem Magnetimpuls über dem Kopf Nervenzellen im Gehirn, die für Bewegungen zuständig sind, aktiviert. Die Nervenantwort resultiert in Muskelzuckungen in Armen und Beinen. Die verstrichene Zeit zwischen dem ausgelösten Impuls über dem Kopf und der Reizantwort des Muskels kann gemessen werden und gibt Aufschluss über potenzielle Schäden in der Myelinisierung. Bei Schäden in den Nervenfasern ist der Zeitraum zwischen Impuls und Reaktion verlängert und bei sehr schweren Schäden ist keine Reizantwort messbar.

AEPs dienen der Untersuchung der Bahnen im Gehirn, die akustische Signale leiten und weisen auf eine mögliche Schädigung des Hirnstamms hin. Der Patient erhält über einen Kopfhörer Töne und es erfolgt eine Messung der Hirnströme. Eine verzögerte oder ausbleibende Reizantwort gibt Aufschluss über mögliche Schäden. AEP sind bei der Diagnostik der MS zwar von geringerer Bedeutung als die oben beschriebenen EP, zusammen mit VEP und SEP können sie jedoch Hinweise auf eine Demyelinisierung geben. Pelayo et al. (2010) haben gezeigt, dass das gleichzeitige Vorhandensein von drei abnormen EP bei Patienten mit KIS das Risiko für eine leichte Behinderung (moderate disability) auf der EDSS signifikant erhöht (Hazard Ratio: 7,0; 95 %-Konfidenzintervall: 1,4–4,9; Beobachtungsdauer durchschnittlich 76 Monate).

3.2.5 Labordiagnostische Untersuchungen

Medizinische Biomarker in Körperflüssigkeiten sind objektiv messbare Parameter biologischer Prozesse, die im Rahmen der Diagnostik und hinsichtlich der Krankheitsprognose und Beurteilung des

■ **Tab. 3.5** Charakteristischer Liquorbefund einer MS

| Biomarker | Gesunde | Patienten mit Multipler Sklerose | Häufigkeit Nachweis bei Patienten mit Multipler Sklerose |
|--|-------------------|---|--|
| Oligoklonale IgG-Banden | Nicht nachweisbar | Nachweisbar | 98 % |
| Zellzahl (Zellen/ μ l) | < 5 | 0–35 | 94 % |
| Aktivierte B-Zellen (%) | < 0,1 | > 0,1 | 79 % |
| Autochtone Produktion von Antikörpern gegen Masern-, Röteln-, Varizella-Zoster-Viren | < 1,5 (ASI) | \geq 1,5 | 94 % |
| Albuminquotient ($n \times 10^{-3}$) | < 8 | < 8 oder 8–10 (normal oder leicht erhöht) | 88 % |
| IgG-Synthese im Quotientendiagramm (mg/dl) | 0 | > 0 | 73 % |

Quelle: IGES – Tumani u. Rieckmann (2006),
IgG = Immunglobulin der Klasse G, ASI = Antikörperspezifitätsindex

Therapieeffektes herangezogen werden (Tumani u. Rieckmann 2006).

Im Rahmen des Diagnoseprozesses einer MS wird die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit) zum Ausschluss anderer Erkrankungen empfohlen (DGN 2014) und weil sich bei beinahe allen Patienten mit klinisch sicherer MS ein pathologischer Befund ergibt (Wiendl u. Kieseier 2010). Hierzu wird je nach den anatomischen Gegebenheiten zwischen dem zweiten Lendenwirbel und dem Kreuzbein eine Hohlnadel in den Lumbalkanal eingeführt (Lumbalpunktion) und Liquor entnommen, der im Labor analysiert wird.

Ein MS-charakteristischer Liquorbefund besteht aus mehreren Liquormarkern (■ Tab. 3.5). Er umfasst eine leichte bis mäßige Pleozytose, d.h. eine erhöhte Zellzahl von Leukozyten (primär Lymphozyten) im Liquor (Wiendl u. Kieseier 2010). Der Normbereich gesunder Personen liegt bei 4/ μ l und kann bei Patienten mit MS bis zu circa 35/ μ l aufweisen.

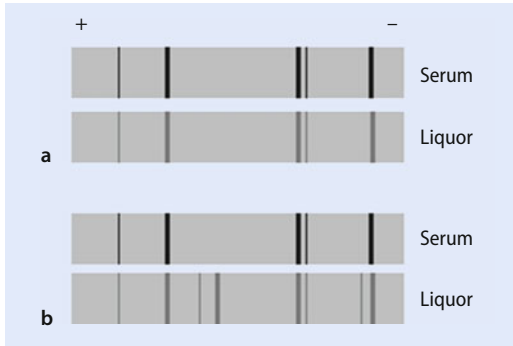
Weiterhin ist ein normaler bis leicht erhöhter Albumin-Quotient charakteristisch (Tumani u. Rieckmann 2006). Albumin ist ein Eiweiß, das ausschließlich in der Leber gebildet wird und normalerweise im Blut, aber nicht im Liquor vorhanden ist. Wird es dennoch im Liquor festgestellt, ist dies ein Indikator für die Veränderung der Durchlässig-

keit der Blut-Liquor-Schranke durch z. B. entzündliche Prozesse. Der Albumin-Quotient wird aus dem Verhältnis von Albumin im Blutserum und im Liquor berechnet.

Weiterhin ist die Produktion von Immunglobulinen im Liquor, insbesondere von Immunglobulinen der Klasse G (intrathekale IgG-Synthese) (Tumani u. Rieckmann 2006) charakteristisch. Immunglobuline sind Antikörper, die in verschiedene Klassen (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) eingeteilt werden und je nach Klassenzugehörigkeit unterschiedliche Aufgaben übernehmen. Die Analyse der Immunglobuline im Liquor erfolgt über den Immunglobulin-Quotienten, der sich aus dem Verhältnis der Konzentration von Immunglobulinen der Klasse G im Liquor und im Blutserum berechnet.

Das Vorliegen einer Funktionsstörung der Blut-Liquor-Schranke führt neben der Erhöhung der Albuminkonzentration gleichzeitig zur Erhöhung der Immunglobulinkonzentration im Liquor.

Die Unterscheidung zwischen intrathekaler Synthese und Diffusion von Immunglobulin der Klasse G wird mittels Quotienten- bzw. Reiber-Diagramm vorgenommen (Tumani u. Rieckmann 2006). Hierzu werden der Immunglobulin-Quotient und der Albumin-Quotient in ein Schema eingetragen. Eine Erhöhung des Immunglobulin-Quotienten weist auf eine Produktion von Immunglobulinen im Liquor hin. Sind der Immunglobulin-



▣ **Abb. 3.1** Oligoklonale Banden **a** ohne Befund und **b** mit für Multiple Sklerose charakteristischen Befund
Quelle: IGES – eigene Darstellung

Quotient und der Albumin-Quotient erhöht, indiziert dies eine Störung der Blut-Liquor-Schranke und sind beide Quotienten erhöht, der Immunglobulin-Quotient jedoch in größerem Maße, weist dies auf eine Produktion von Immunglobulinen im Liquor und auf eine gleichzeitige Störung der Schrankenfunktion hin.

Eine zusätzliche Möglichkeit, die Produktion von Immunglobulinen im Liquor von einer Diffusion aus dem Blut zu unterscheiden, ist die Analyse des Verteilungsmusters der Immunglobuline (oligoklonale Banden) im Liquor und im Blutserum. Abweichungen der Verteilungsmuster deuten auf einen entzündlichen Prozess im Zentralnervensystem (ZNS) hin. Diese Analyse erfolgt mit dem biochemischen Verfahren der isoelektrischen Fokussierung. Hierbei erfolgt eine Auftrennung der Immunglobuline nach deren Größe und elektrischen Ladung in einem elektrischen Feld. Immunglobuline gleicher Art konzentrieren sich an demselben Punkt und es entstehen schmale Bänder, die durch spezielle Einfärbungen sichtbar gemacht werden. Wenn sich im Liquor Banden zeigen, die im Blutserum nicht vorhanden sind, deutet dies auf die Bildung von Immunglobulinen im Liquor hin und zeigt damit einen entzündlichen Prozess bzw. eine Immunantwort im ZNS an, wie er auch bei MS stattfindet (▣ Abb. 3.1).

Drei oder mehr Banden im Liquor im Vergleich zur Anzahl der Banden im Blutserum implizieren einen positiven Befund (Wiendl u. Kieseier 2010).

Zwischen 60 % und 70 % der Patienten mit KIS und mehr als 90 % der Patienten mit klinisch gesi-

cherter MS weisen zwei oder mehr oligoklonale Banden im Liquor auf (Marcus u. Waubant 2012). Tintoré et al. (2008) zeigten, dass das Vorhandensein von oligoklonalen Banden bei Patienten mit KIS das Risiko eines zweiten Schubes beinahe verdoppelt (Hazard Ratio: 1,7; 95 %-Konfidenzintervall: 1,1–2,7). In einer Studie von Villar et al. (2002) mit 22 Studienteilnehmern hatten Patienten in der Frühphase der Erkrankung mit oligoklonalen Banden eine höhere Wahrscheinlichkeit, später eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, erlitten mehr Schübe und wiesen eine höhere Stufe auf der EDSS auf als Patienten ohne oligoklonale Banden. Im Gegensatz hierzu fanden Gout et al. (2011) in einer Analyse mit 208 Patienten keine Hinweise, dass oligoklonale Banden das Risiko der Konversion zu einer klinisch gesicherten MS erhöhen (Hazard Ratio: 1,15; 95 %-Konfidenzintervall 0,58–1,97).

Die intrathekale Synthese von Immunglobulinen und der Nachweis oligoklonaler Banden nur im Liquor ist zwar ein Hinweis auf eine vorliegende MS, jedoch nicht pathognomonisch, da auch bei anderen Entzündungen des Zentralnervensystems oligoklonale Banden vorkommen (Tumani u. Rieckmann 2006). Dies betrifft z. B. die Neuroborreliose, die bei 80 %–90 % der Patienten mit neurologischen Symptomen auftritt, Neurosyphilis (90 %–95 %), Sjögren-Syndrom (75 %–90 %) und Neurosarkoidose (40 %–70 %) (Awad et al. 2010). Aber auch der Untergang von Hirngewebe kann eine intrathekale Immunantwort hervorrufen. Ein weiterer MS-typischer Liquormarker ist die autochthone (im Liquorraum stattfindende) Produktion von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (MRZ-Reaktion), die bei circa 94 % der Patienten mit gesicherter MS nachweisbar sind (Tumani u. Rieckmann 2006).

3.2.6 Optische Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomografie (OCT) ist ein hochauflösendes, nicht-invasives Verfahren, bei dem die Retina des Patienten mit Infrarotlicht abgetastet wird. Das Prinzip der OCT entspricht jenem des Ultraschall-Echolots bzw. Radars. Das Infrarotlicht wird in verschiedenen Schichten der Retina unterschiedlich reflektiert, woraus ein Bild der

Netzhautschichten berechnet wird und damit der Zustand der Nervenzellen in der Retina beurteilt werden kann (Frohman et al. 2008). Der Zustand der Netzhaut ist ein potenzieller Indikator für das Vorliegen einer MS. Verschiedene Studien zeigen, dass Patienten mit MS eine dünnere retinale Nervenfaserschicht (RNFL) aufweisen als gesunde Patienten. Parisi et al. (1999) untersuchten 14 Patienten mit klinisch gesicherter MS, die alle an einer Entzündung des Sehnervs litten, und 14 Kontrollen mittels OCT. Bei den Patienten mit MS wurde eine signifikant geringere Dicke der RNFL festgestellt. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Untersuchung bestätigt. Trip et al. (2005) analysierten die Daten von 25 MS-Patienten mit Neuritis nervi optici und verglichen deren Daten mit 15 Kontrollpatienten. Bei den Patienten mit MS wurde eine um circa ein Drittel geringere Dicke der RNFL und ein um rund 11 % geringes Volumen der Makula festgestellt. Die DGN (2014) beschreibt die OCT als ein potenziell interessantes Verfahren, auch für Verlaufuntersuchungen und als potenzieller Endpunkt von Studien zu neuroprotektiven Therapien der MS, spricht hierfür jedoch aktuell keine direkte Empfehlung im Rahmen der Diagnosestellung der MS aus.

3.3 Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose

Einzelne diagnostische Tests oder ein bestimmtes klinisches Merkmal sind nicht ausreichend, um bei Menschen mit neurologischen Symptomen die Diagnose MS zu stellen. Aus diesem Grund existieren Diagnosekriterien, die verschiedene klinische und paraklinische Tests miteinander kombinieren. In der aktuellen Leitlinie der DGN werden die McDonald-Kriterien zur Diagnosestellung einer MS empfohlen (DGN 2014).

Im Jahr 2000 wurden durch eine internationale Expertengruppe (International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis) eine Neubewertung der bestehenden diagnostischen Kriterien von MS vorgenommen und notwendige Änderungen vorgeschlagen (McDonald et al. 2001). Mit den Poser-Kriterien von 1983 (Poser et al. 1983) lag die letzte Überarbeitung diagnostischer Kriterien bereits rund 20 Jahre zurück.

Ziele der Überarbeitung waren unter anderem die Vereinfachung der bestehenden diagnostischen Kriterien und die Vereinheitlichung der mit der Diagnose von MS in Zusammenhang stehenden Begrifflichkeiten sowie Definitionen, z.B. Definition eines Schubes, Messung des Zeitraums zwischen zwei Schüben und Charakterisierung auffälliger Befunde in paraklinischen Tests. Die Überarbeitung der diagnostischen Kriterien sollte sowohl bestehende Elemente des bisherigen Diagnoseprozesses beibehalten als auch neue Erkenntnisse zum Krankheitsbild der MS und neue Technologien berücksichtigen. So wurde in das Diagnoseschema ergänzend zu den bestehenden klinischen und paraklinischen Tests das bildgebende Verfahren MRT aufgrund deren hoher Sensitivität aufgenommen.

Diese neuen diagnostischen Kriterien wurden 2001 veröffentlicht (McDonald et al. 2001) und nach dem Vorsitzenden der Expertengruppe, Prof. W. Ian McDonald, benannt. Studien zeigen, dass die McDonald-Kriterien von 2001 eine gute Sensitivität (74 %-83 %) und Spezifität (83 %-76 %) aufweisen, ein Fortschreiten der Erkrankung MS vorherzusagen (Dalton et al. 2002, Tintore et al. 2003). Eine rechtzeitige Diagnosestellung von MS ist von großer Bedeutung, da der frühzeitige Beginn der Behandlung einen entscheidenden Einfluss auf den Behandlungsverlauf und die Prognose der Patienten hat (DGN 2014). Im Vergleich zu den Poser-Kriterien ermöglichen die McDonald-Kriterien von 2001 bei Patienten mit KIS eine frühzeitigere Diagnose und eine Verdopplung der diagnostizierten MS-Fälle innerhalb des ersten Jahres nach Präsentation (Dalton et al. 2002; Tintore et al. 2003). Aus diesem Grund haben die McDonald-Kriterien inzwischen die früher verwandten Kriterien nach Poser (Poser et al. 1983) und Schumacher (Schumacher et al. 1965) ersetzt.

Die McDonald-Kriterien wurden in den Jahren 2005 und 2010 überarbeitet, um neue Erkenntnisse der MS-Forschung zu berücksichtigen. In der aktuellen Version (■ Tab. 3.6) wurde insbesondere die Anwendung der Kriterien vereinfacht und die MRT-Untersuchung erfuhr eine stärkere Gewichtung im Diagnoseprozess im Vergleich zu den Vorversionen (McDonald et al. 2001; Polman et al. 2011; Polman et al. 2005).

Die Diagnose MS kann gestellt werden, falls die McDonald-Kriterien erfüllt sind und keine bessere

Erklärung für die klinische Symptomatik des Patienten besteht, das heißt wenn keine Hinweise auf andere Erkrankungen existieren. Falls die Symptome MS-verdächtig sind, die Kriterien jedoch nicht vollständig erfüllt sind, so ist die Diagnose »mögliche MS«, und falls eine andere Diagnose während des Diagnoseprozesses in Betracht kommt, welche die klinische Symptomatik besser erklärt, so lautet die Diagnose »keine MS«.

Bevor die abschließende Diagnose MS gestellt werden kann, muss der Nachweis für mindestens einen Schub mittels klinisch-neurologischer Untersuchung, VEP bei Patienten mit Sehstörung oder MRT erbracht werden (Polman et al. 2011). Die Li-

quoruntersuchung spielt im Rahmen der Diagnosestellung nur bei Verdacht auf eine primär-chronisch progrediente MS eine Rolle (■ Tab. 3.5).

In der aktuellen Version der McDonald-Kriterien wurden primär Änderungen im Rahmen der MRT-Diagnostik vorgenommen (Polman et al. 2011). Die Versionen von 2001 und 2005 basierten zum Nachweis der räumlichen Dissemination auf den Barkhof/Tintoré-Kriterien (► Abschn. 3.2.3), die eine gute Sensitivität und Spezifität aufweisen (Barkhof et al. 1997; Tintore et al. 2000). Studien zeigen jedoch auch, dass deren Anwendung vielen Neurologen Schwierigkeiten bereitet (McHugh et al. 2008). In den McDonald-Kriterien

■ Tab. 3.6 Revidierte McDonald-Kriterien zur Diagnose von MS (2. Revision nach Polman et al. (2011))

| Klinische Symptomatik | Zusätzliche Anforderungen zur Diagnose einer MS |
|---|--|
| ≥ 2 Schübe ^a ; objektiver klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen oder 1 Läsion und begründete Beweise für einen vorangegangenen Schub ^b | Keine ^c |
| ≥ 2 Schübe ^a , objektiver klinischer Nachweis von 1 Läsion | Äußerung räumliche Dissemination durch: ≥ 1 T2-Läsionen in mindestens 2 von 4 MS-charakteristischen Regionen des ZNS (periventrikular, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) ^d ODER Abwarten auf neuen Schub ^a mit neuer Läsionslokalisation |
| 1 Schub ^a , objektiver klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen | Äußerung zeitliche Dissemination durch: Gleichzeitigen Nachweis von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen ODER Nachweis einer neuen T2- oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion im Kontroll-MRT zeitunabhängig in Bezug auf eine Voruntersuchung ODER Abwarten auf einen zweiten Schub ^a |
| 1 Schub ^a , objektiver klinischer Nachweis von 1 Läsion (Klinisch isoliertes Syndrom) | Äußerung räumliche und zeitliche Dissemination durch: Für räumliche Dissemination: ≥ 1 T2-Läsionen in mindestens 2 von 4 MS-charakteristischen Regionen des ZNS (periventrikular, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) ^d ODER Abwarten auf einen zweiten Schub ^a eine andere Region des ZNS betreffend UND Für zeitliche Dissemination: Gleichzeitiger Nachweis von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen zu jedem Zeitpunkt ODER 1 neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion(en) im Kontroll-MRT zeitunabhängig in Bezug auf eine Voruntersuchung ODER Abwarten auf einen zweiten Schub ^a |

■ **Tab. 3.6** (Fortsetzung)

| Klinische Symptomatik | Zusätzliche Anforderungen zur Diagnose einer MS |
|--|--|
| Schleichende neurologische Progression mit Verdacht auf primär-chronisch progrediente MS | 1 Jahr Progression (retrospektiv oder prospektiv bestimmt) und 2 der folgenden 3 Kriterien ^d Nachweis für räumliche Dissemination im Gehirn gestützt auf ≥ 1 Läsionen in den MS-charakteristischen Regionen periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell Nachweis für räumliche Dissemination gestützt auf ≥ 2 T2 spinalen Läsionen Positive Liquoruntersuchung (oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung und/ oder Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese) |

Quelle: IGES – Polman et al. (2011)

^a Ein Schub in den McDonald-Kriterien ist definiert als eine durch den Patienten berichtete oder objektiv erfasste Episode neurologischer Störungen, die typisch für einen entzündlichen demyelinisierenden Prozess im ZNS sind, mindestens 24 Stunden anhalten und nicht von Fieber oder einer Infektion begleitet werden. Der Schub sollte durch eine zeitgleiche neurologische Untersuchung dokumentiert werden. Zurückliegende Episoden, für die keine objektiven neurologischen Befunde dokumentiert sind, können Hinweise auf zuvor stattgefundenene demyelinisierende Ereignisse liefern.

^b Eine klinische Diagnose, die sich auf objektive klinische Befunde für 2 oder mehr Schübe stützt, ist am zuverlässigsten. Ein gesicherter Nachweis für 1 vorangegangenen Schub ohne dokumentierte objektive Befunde betrifft zurückliegende Episoden mit Symptomen und Hinweise auf entzündliche demyelinisierende Ereignisse. Jedoch sollte ein Schub durch objektive Befunde gestützt sein.

^c Es sind keine zusätzlichen Untersuchungen notwendig. Falls jedoch Untersuchungen durchgeführt werden (z.B. Liquoruntersuchung) und diese negativ sind, ist extreme Vorsicht geboten, bevor die Diagnose MS gestellt wird und es sollten Alternativdiagnosen in Betracht gezogen werden. Für die klinische Symptomatik darf keine bessere Erklärung vorhanden sein als MS und es müssen objektive Nachweise vorhanden sein, um die Diagnosen mit MS zu bestätigen.

^d Gadolinium-aufnehmende Läsionen sind nicht notwendig; symptomatische Läsionen werden nicht gewertet bei Personen mit Hirnstamm- und Rückenmarksyndrom.

von 2010 wurden stattdessen vereinfachte Kriterien integriert.

Die Voraussetzungen zum Nachweis einer räumlichen Dissemination basieren auf einer Studie des European MAGNIMS multicenter collaborative research network. In dieser Studie wurden die McDonald-Kriterien mit vereinfachten Kriterien verglichen, die von Swanton et al. (2006) entwickelt worden sind. Eine räumliche Dissemination kann hiernach mit mindestens einer T2-gewichteten Läsion in mindestens zwei von vier Regionen, die für MS charakteristisch sind (juxtakortikal, periventrikulär, infratentorial, Rückenmark) nachgewiesen werden. In einer Studie mit 282 Patienten mit KIS konnte gezeigt werden, dass die Swanton-Kriterien zum Nachweis einer räumlichen Dissemination eine höhere Sensitivität im Vergleich zu den McDonald-Kriterien von 2005 (72 % versus 60 %) bei

gleichbleibender Spezifität (88 % versus 87 %) aufweisen (Swanton et al. 2007).

Zum Nachweis einer zeitlichen Dissemination reicht die Feststellung einer neuen Läsion in der T2-Wichtung der MRT aus, wenn diese Läsion nach einer bereits zuvor durchgeführten MRT-Referenzuntersuchung auftritt, unabhängig davon, wann dieser Scan durchgeführt worden ist (Polman et al. 2011). Die in den beiden früheren Versionen der McDonald-Kriterien geforderten Zeiträume zwischen ersten klinischen Beschwerden und MRT-Referenzuntersuchung von drei Monaten und 30 Tagen (McDonald et al. 2001; Polman et al. 2005) entfallen. Zum Nachweis einer zeitlichen Dissemination werden das gleichzeitige Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nichtaufnehmenden Läsionen akzeptiert (Polman et al. 2011). Somit kann bei einigen Patienten

mit KIS die Diagnose MS bereits nach einer einzigen MRT-Untersuchung gestellt werden. Für die Diagnosestellung ist ein positiver MRT-Befund jedoch keine Voraussetzung und eine klinische Diagnosestellung ist weiterhin möglich (Polman et al. 2011).

3.4 Verlaufsbeurteilung von Krankheitsaktivität

Das Ziel der Therapie von Patienten mit MS ist die Abwesenheit von Anzeichen für Krankheitsaktivität (»no evidence of disease activity«, NEDA). Bei zunehmender Krankheitsaktivität sollte die Therapie rechtzeitig angepasst werden, um die Progression von Behinderungen zu verzögern (► Abschn. 4.1). Das Konzept von NEDA basiert auf der Freiheit von Schüben, der Abwesenheit von Behinderungsprogression auf der EDSS und dem Fehlen von gadolinium-aufnehmenden bzw. neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen im MRT (Arnold et al. 2014; Nixon et al. 2014). Es wird zunehmend diskutiert, ob diese Parameter zur adäquaten Erfassung von Verlauf und Therapieerfolg ausreichend sind (Foley et al. 2013), denn häufig sind mit einer MS auch neuropsychologische Symptome wie Fatigue und Depression assoziiert (► Kap. 1). Für eine differenziertere Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde das Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM) entwickelt, das ergänzend zu den drei im NEDA-Konzept integrierten Parametern auch neuropsychologische Aspekte sowie die Lebensqualität berücksichtigt (Stangel et al. 2015).

Das multifaktorielle MSDM umfasst vier Domänen, anhand deren die Krankheitsaktivität bewertet wird (Stangel et al. 2015):

- Schübe
- Behinderungsprogression
- Neuropsychologische Aspekte
- MRT-Aktivität

Für die vier Domänen werden Punkte vergeben, die sich in einem Ampelschema widerspiegeln und die Krankheitsaktivität sowie den Anpassungsbedarf der Therapie implizieren (■ Tab. 3.1).

Schübe

In das Modell fließen neben dem Auftreten von Schüben auch deren funktionelle Relevanz für den Betroffenen (z.B. Auswirkung auf Berufsleben, Freizeitaktivitäten), das Vorhandensein von Residualsymptomen nach einem stattgehabten Schub sowie der Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn bzw. letzter -änderung und (Neu)Auftreten eines Schubes ein.

Behinderungsprogression

Das Fortschreiten der Behinderung hat einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität und wirkt sich wesentlich auf die Aktivitäten des täglichen Lebens aus (Stangel et al. 2015). Eine Analyse von Leray et al. auf Grundlage von rund 2.000 Patienten mit MS zeigte, dass MS als zweiphasige Erkrankung betrachtet werden kann. In der ersten Phase mit vergleichsweise geringer Behinderung (bis EDSS 3) hat der Patienten den größten Nutzen von einer Behandlung (Leray et al. 2010). Daher ist es von großer Bedeutung, dass die Krankheitsprogression bereits in der früheren Phase der Erkrankung erfasst wird. Da die EDSS (► Abschn. 3.2.1) keine ausreichende Sensitivität aufweist, um geringe Veränderungen der Behinderungsprogression zu erfassen, nutzt der MSDM eine modifizierte Version des MSFC (► Abschn. 3.2.2). Der 9-HPT wird angewandt zur Prüfung der Feinmotorik, der T25-FW zur Gehfähigkeit und der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) als Ersatz für den PASAT. Zusätzlich kommt zur Überprüfung der Sehschärfe das Low Contrast Sloan Letter Chart (LCSLC) (Kontrast 1,25 %) zum Einsatz (Stangel et al. 2015).

Neuropsychologische Aspekte

Neuropsychologische Aspekte wirken sich signifikant auf die Lebensqualität von Patienten mit MS aus und können darüber hinaus die Adhärenz der verlaufsmodifizierenden Therapie beeinflussen (► Kap. 1). Im MSDM werden die Lebensqualität mittels der Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29), Fatigue mit der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) sowie Depressionen und Angstgefühle mittels der Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS) erhoben (Stangel et al. 2015).

MRT

Die MRT-Aktivität wird analog zum NEDA-Konzept anhand jeder Gadolinium-anreichernden Läsion oder jeder neuen oder vergrößerten T2-Läsion ohne Gadolinium-Anreicherung erfasst. Für diese Domäne existiert keine »rote Ampel«, da eine über MRT-Befunde allein identifizierte Krankheitsaktivität kein ausreichendes Kriterium zur Therapieänderung darstellt und daher immer gemeinsam mit den Bewertungen der klinischen Domänen interpretiert werden sollte (Stangel et al. 2015).

Aus den MSDM-Punkten der vier Domänen wird ein Gesamtscore abgeleitet (Stangel et al. 2015):







- Falls die Ergebnisse aller Domänen mit »grün« bewertet worden sind, wird empfohlen, die Therapie ohne Anpassung fortzuführen und

Nachfolgeuntersuchungen im Abstand von sechs Monaten durchzuführen.



- Falls eine der vier Domänen mit »gelb« bewertet worden ist, soll die nächste Untersuchung bereits nach drei Monaten stattfinden.
- Falls zwei oder mehr Domänen mit »gelb« und mindestens eine Domäne mit »rot« bewertet worden sind, sollte eine Anpassung der Therapie erwogen werden.

Der MSDM ist ein relativ neues Instrument, das sich aus verschiedenen etablierten Tests zusammensetzt. Dessen Nutzen zur NEDA durch eine frühzeitige Therapieoptimierung muss in zukünftigen Studien noch untersucht werden.

Tab. 3.7 Dimensionen der Krankheitsaktivität, deren Wertung und Interpretation im Rahmen des Multiple Sclerosis Decision Model

| Domänen der Krankheitsaktivität | MSDM-Punktzahl | Interpretation des MSDM-Gesamtscores |
|---|----------------|---|
| Schübe | | |
| Jeder Schub | 3 |  0 Punkte = grün |
| Charakteristika | | |
| Funktionsrelevant (individuelle Evaluation: z.B. Arbeit, Sport, etc.) | +1 |  1–4 Punkte = gelb |
| Mit Residualsymptomen nach 3 bis 6 Monaten | +2 | |
| Zeitraum seit Behandlungsbeginn oder letzter Behandlungsanpassung | | |
| > 12 Monate | +0 |  ≥5 Punkte = rot |
| 6–12 Monate | +1 | |
| > 3 bis < 6 Monate | +2 | |
| Behinderungsprogression (modifizierter MSFC) | | |
| T25-FW, 9-HPT, LCSLC (1,25 % Kontrast) | |  0 Punkte = grün |
| Jeder Test mit einer Verschlechterung von 20 % | 1 | |
| Jeder Test mit einer Verschlechterung von 40 % | 2 |  1 Punkt = gelb |
| SDMT | | |
| Verschlechterung bei ≥ 4 Punkten | 1 |  ≥2 Punkte = rot |
| Verschlechterung bei ≥ 8 Punkten | 2 | |

Tab. 3.7 (Fortsetzung)

| Domänen der Krankheitsaktivität | MSDM-Punktzahl | Interpretation des MSDM-Gesamtscores |
|---|--------------------------------|---|
| Neuropsychologie | | |
| Fatigue | | 0 Punkte = grün |
| Verschlechterung um 1 Kategorie | 1 |  |
| Verschlechterung um 2 Kategorien | 2 | |
| Verschlechterung um 3 Kategorien | 3 | -2 Punkte = gelb |
| Depression (erhoben mittels HADS) | -1 |  |
| Angstgefühl (erhoben mittels HADS) | -1 | |
| Lebensqualität (MSIS-29) | Keine MSDM-Punkte | 3 Punkte = rot |
| Veränderung von > 7 Punkten | Warnsignal, zeitnah überprüfen | |
| MRT-Befunde | | |
| Jede gadolinium-aufnehmende Läsion | 1 | 0-2 Punkte = grün |
| Jede neue oder vergrößerte T2-Läsion ohne Gadolinium-Aufnahme | 1 | |
| | | ≥3 Punkte = gelb |

Quelle: IGES – Stangel et al. (2015)

Interpretation: »Grün« = keine Veränderung: kein Handlungsbedarf, »Gelb«: leichte Veränderung: baldige Überprüfung, »Rot« = deutliche Veränderung: Therapieanpassung erwägen

Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test, FSMC: Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, LCSLC: Low Contrast Sloan Letter Chart, MSDM: Multiple Sclerosis Decision Model, MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite, MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale, T25-FW: Timed 25-Foot Walk

3.5 Versorgungssituation Diagnosestellung

3.5.1 Datenlage

Die sichere Diagnosestellung einer MS ist mit einem einzelnen Test nicht möglich, sodass die Notwendigkeit einer Kombination aus klinischen, labormedizinischen und apparativen Untersuchungen in der MS-Diagnostik besteht. Die aktuelle Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS (DGN 2014) und die McDonald-Kriterien (Polman et al. 2011) empfehlen die Diagnosestellung mittels MRT, Liquoruntersuchung, Aufzeichnung von EP und Anamnese begleitet von einer klinisch-neurologischen Untersuchung.

Mittels einer strukturierten Literaturrecherche wurden Studien zur Inanspruchnahme diagnosti-

scher Leistungen bei Patienten mit MS identifiziert. Untersuchungen mit einem Datenerfassungszeitraum vor dem Jahr 2000 wurden aufgrund fehlender Aktualität ausgeschlossen. Datengrundlage der identifizierten Studien waren Befragungen von Patienten (Kobelt et al. 2006; Karampampa et al. 2012) und Sekundärdaten von Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (Höer et al. 2014).

Kobelt et al. (2006) und Karampampa et al. (2012) haben Daten von Patienten, die an MS erkrankt waren, mittels Fragebögen erfasst. Es wurden Daten zur Versorgung im ambulanten und stationären Sektor erhoben. Der Befragungszeitraum zur Inanspruchnahme erstreckte sich auf die zurückliegenden drei bis zwölf Monate. Kobelt et al. (2006) befragten 2.973 Patienten mit MS, die über jeweils drei Kliniken und Privatpraxen und eine Patienten-datenbank rekrutiert worden sind. Karampampa et

■ **Tab. 3.8** Studien zur Inanspruchnahme diagnostischer Leistungen von Patienten mit MS in Deutschland

| Studiencharakteristika | Kobelt et al. (2006) | Karampampa et al. (2012) | Höer et al. (2014) |
|------------------------|--|--------------------------|--------------------|
| Erhebungszeitraum | 2005 | 2009 | 2005-2009 |
| Datenbasis | Patientenbefragung | Patientenbefragung | Routinedaten |
| Stichprobenumfang | 2.973 | 244 | 18.183 (2009) |
| Rekrutierung | 3 Kliniken, 3 Privatpraxen, Patientendatenbank | MS-Behandlungszentren | – |
| Verlaufsformen | | | |
| Erstmanifestation (%) | k.a. | k.a. | 10,2 % |
| RRMS (%) | 39,7 % | 65 % | 36,3 % |
| PPMS (%) | 47,4 % | 8 % | 3,9 % |
| SPMS (%) | | 13 % | 7,5 % |
| Nicht spezifiziert | 12,8 % | 14 % | 38,9 % |
| EDSS-Score | | | k.a. |
| Mittlerer EDSS-Score | 3,8 ± 2,3 | 1,8 ± 1,8 | |
| 0–3 | 47,4 % | 67 % | |
| 4–6,5 | 35,6 % | 28 % | |
| 7–9,5 | 12,0 % | 5 % | |

Quelle: IGES – Kobelt et al. (2006); Karampampa et al. (2012); Höer et al. (2014)

Anmerkungen: RRMS = relapsing remitting MS, PPMS = primary progressive MS, SPMS = secondary progressive MS, k.a. = keine Angabe.

Für Höer et al. (2014) werden nur die aktuellsten Daten (Jahr 2009) aufgeführt.

al. (2012) selektierten insgesamt 244 Patienten mit MS aus verschiedenen MS-Behandlungszentren. Höer et al. (2014) analysierten Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten aus dem Freistaat Bayern mit mindestens einer MS-Diagnose. Die Analyse war begrenzt auf ambulant abgerechnete Leistungen. Es wurden Daten von 2005 bis 2009 analysiert, mit einer Spannweite von 12.836 (Jahr 2005) bis 18.183 (Jahr 2009) Fällen (■ Tab. 3.8).

Die Unterschiede der identifizierten Studien in ihrer Erhebungsmethodik und Auswahl der Studienteilnehmer wirken sich auf die zur Verfügung stehende Datenbasis aus. So unterscheiden sich die analysierten Stichproben hinsichtlich des Behinderungsgrades, gemessen anhand der EDSS, und der Verlaufsformen der Erkrankung. Insbesondere in der Studie von Karampampa et al. (2012) setzt sich

die Stichprobe aus Patienten mit einem vergleichsweise geringen Behinderungsgrad zusammen. Der EDSS-Score beträgt 1,8 und unterscheidet sich damit wesentlich von Kobelt et al. (EDSS-Score 3,8) als auch von Registerauswertungen von deutschen Patienten mit MS; der mediane EDSS-Score beträgt hier 3,5 (Flachenecker et al. 2008; MSFP 2014). Zudem lag der Anteil an Patienten mit RRMS bei Karampampa et al. (2012) mit 65 % wesentlich höher als bei Kobelt et al. und Höer et al. mit jeweils rund einem Drittel. Im Gegensatz hierzu umfasste die Stichprobe von Kobelt et al. (2006) mit über 47 % den größten Anteil an Patienten mit progredienter Verlaufsform (■ Tab. 3.8).

Die Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS empfiehlt, die in ■ Tab. 3.1 genannten Untersuchungen sowohl bei Verdacht auf MS als

auch zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung durchzuführen. Da die identifizierten Studien von Kobelt et al. (2006) und Karampampa et al. (2012) nur solche Patienten einschlossen, bei denen bereits eine gesicherte MS-Diagnose vorlag, sind zwar Aussagen über durchgeführte diagnostische Untersuchungen im Verlauf der Erkrankung möglich, jedoch nicht bei vorliegendem Verdacht auf MS. In der Analyse von Höer et al. (2014) erhielt mit fast 40 % die Mehrzahl der Patienten nur eine unspezifische Diagnose (G35.9, Multiple Sklerose nicht näher bezeichnet). Daher wurden zusätzlich Daten des DRG-Browsers (Version 2013/2014) herangezogen. Der DRG-Browser wird vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) zur Verfügung gestellt und enthält Daten abgerechneter stationärer Leistungen von Krankenhäusern des gesamten Bundesgebietes. Ambulant durchgeführte diagnostische Leistungen werden im DRG-Browser nicht dargestellt. Da bei den meisten Patienten die Therapie häufig zumindest temporär stationär stattfindet und die Erstmanifestation der MS meist ein akuter Schub ist, ist davon auszugehen, dass ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten mit MS regelmäßig ein Krankenhaus aufsucht. Die Datenabfrage erfolgte differenziert nach DRG, die im Zusammenhang mit einer MS-Diagnose (G35.-) stehen. Die DRG ‚B68D‘ (Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Diagnose) repräsentiert über 90 % aller Patientenfälle mit einer Diagnose G35.- und steht daher im Zentrum der Datendarstellung der Inanspruchnahme diagnostischer Leistungen im stationären Bereich.

3.5.2 Magnetresonanztomografie

Die MRT ist ein wichtiges bildgebendes Verfahren der Diagnostik bei MS. Im Bundesgebiet entfallen im Schnitt 1,14 stationäre MRT-Geräte auf 100.000 Einwohner (Statistisches Bundesamt 2015; Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2016). Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich (EU27) leicht über dem Durchschnitt von 10,5 MRT pro 1 Million Einwohner und an elfter Stelle des Rankings (OECD/European Union 2014). Daten des Statistischen Bundesamtes zeigen eine re-

gionale Variation der Ausstattung mit MRT-Geräten der Krankenhäuser in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2015). Thüringen weist die höchste MRT-Dichte mit 1,85 MRT pro 100.000 Einwohner auf, gefolgt von Berlin und Hamburg mit 1,67 bzw. 1,65 MRT pro 100.000 Einwohner. Bremen weist mit 0,30 MRT pro 100.000 Einwohner die niedrigste Rate auf (■ Abb. 3.2).

Die Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS empfiehlt die Durchführung einer MRT des Schädels bei Verdacht auf MS (transversale PD-T2-Gewichtung und transversale T1-Gewichtung mit/ohne Gadolinium) und im zwölften Monat nach Diagnosestellung. Weiterhin existiert eine eingeschränkte Empfehlung für eine MRT des Schädels bei einem Schub bzw. Krankheitsprogression und für eine spinale MRT bei Verdacht auf MS sowie bei einem Schub bzw. Krankheitsprogression ■ Tab. 3.1 (DGN 2014).

Die identifizierten Studien zeigen, dass bei rund einem Drittel (Kobelt et al. 2006; Höer, 2014) bis der Hälfte (Karampampa, 2012) der Patienten mit MS mindestens einmal im Erhebungsjahr eine MRT durchgeführt worden ist (■ Tab. 3.9). Bei Interpretation der Daten muss berücksichtigt werden, dass MRT-Untersuchungen zur Verlaufskontrolle primär bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS zur Anwendung kommen. Bei Patienten mit progredienten Verlaufsformen (PPMS und SPMS) ist eine Verlaufskontrolle zum Nachweis einer zeitlichen Streuung mittels MRT nicht möglich und wurde bei diesen Patienten sehr wahrscheinlich nicht durchgeführt. In ■ Tab. 3.9 ist daher nur der Anteil der Patienten mit RRMS dem Anteil der Studienteilnehmer mit MRT-Untersuchung gegenübergestellt. Der Anteil der Patienten mit RRMS variiert je nach betrachteter Studie. Diese Unterschiede sind auf das unter Kapitel 3.5.1 dargestellte methodische Vorgehen zurückzuführen (► Abschn. 3.5.1).

Die Daten der drei Studien zeigen, dass überwiegend eine Übereinstimmung zwischen Anteil der RRMS-Population und durchgeführten MRT (Kopf und Wirbelsäule) besteht (■ Tab. 3.9). Die Zahlen von Kobelt et al. (2006) und Karampampa et al. (2012) basieren auf einer Selbstauskunft von Patienten und sind deshalb anfällig für Verzerrungen durch fehlerhafte Auskünfte der Studienteilnehmer (Recall Bias). So ist beispielsweise denkbar, dass sich

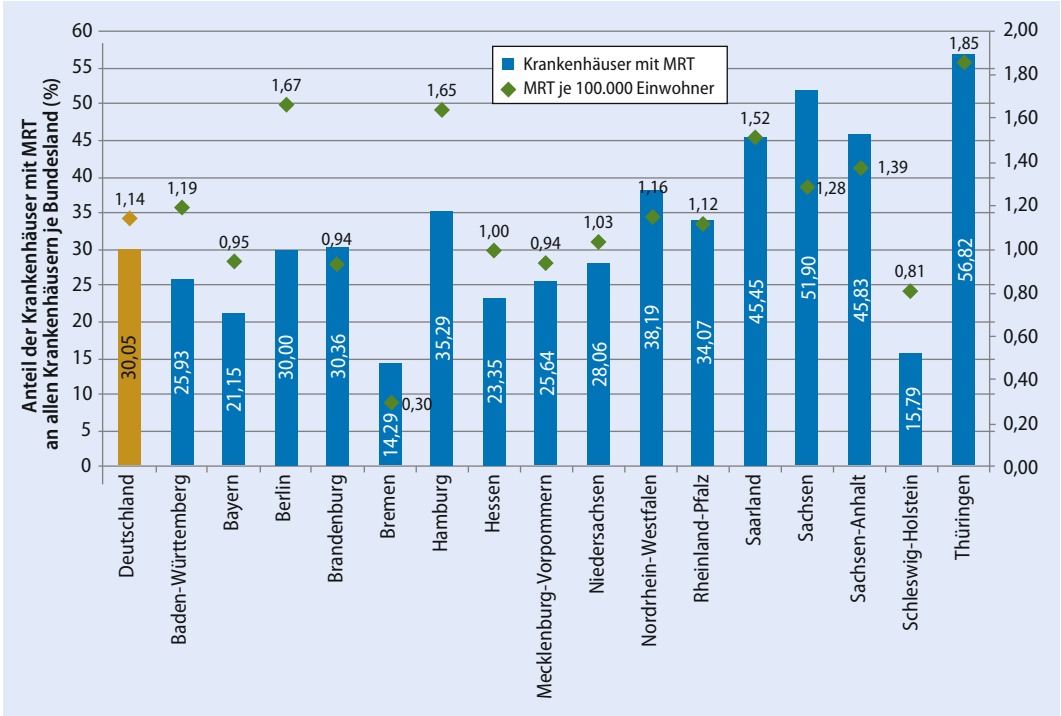


Abb. 3.2 Krankenhäuser mit MRT sowie Anzahl der MRT/100.000 Einwohner in Deutschland (2013).
 Quelle: IGES – Statistisches Bundesamt (2015); Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2016)
 Anmerkung: Nicht enthalten sind die MRT der ambulanten radiologischen Praxen

ein Teil der Befragten nicht an eine MRT-Untersuchung erinnern konnte, wenn diese bereits längere Zeit zurück lag, sodass die Daten möglicherweise eine Unterschätzung der realen Versorgungssituation widerspiegeln. Die Datenanalyse von Höer et al. (2014) beruht auf einer Sekundäranalyse von

GKV-Versichertendaten und ist, unter der Voraussetzung einer korrekten Datenkodierung, weniger anfällig für Verzerrungen. Diese Untersuchung zeigt auch die größte Übereinstimmung zwischen Patienten mit RRMS und dem Anteil der Patienten mit erhaltener MRT-Untersuchung (Tab. 3.9). Von

Tab. 3.9 Durchgeführte MRT-Untersuchungen bei Patienten mit MS

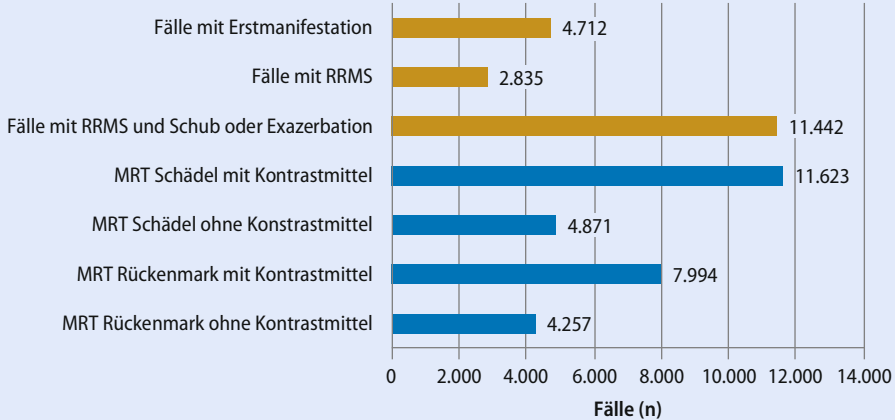
| Studie | Jahr der Datenerhebung | MRT Kopf und/ oder Wirbelsäule | Anteil RRMS an Studienpopulation |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Kobelt et al. (2006*) | 2005 | 32 % | 40 % |
| Karampampa et al. (2012*) | 2009 | 57 % | 65 % |
| Höer et al. (2014) | 2009 | 34 % | 36 % |

Quelle: Kobelt et al. (2006); Karampampa et al. (2012); Höer et al. (2014)

Anmerkungen: RRMS = relapsing remitting MS

*Datengrundlage war eine Befragung von Patienten

#Nur ambulante Daten, nur GKV-Versicherte aus Bayern. Es werden nur die aktuellsten Daten (Jahr 2009) aufgeführt.



▣ **Abb. 3.3** Stationär durchgeführte MRT bei Patienten mit MS (DRG B68D, Jahr 2013) (IGES - InEK (2015))

Anmerkungen: Fälle mit Erstmanifestation = G35.0, Fälle mit RRMS = G35.10, Fälle mit RRMS mit Schub oder Exazerbation = G35.11, MRT des Schädels mit Kontrastmittel = OPS 3-823, MRT des Schädels ohne Kontrastmittel = OPS 3-800, MRT von Wirbelsäule und Rückenmark mit Kontrastmittel = OPS 3-823, MRT von Wirbelsäule und Rückenmark ohne Kontrastmittel = OPS 3-802

rund 18.000 Patienten mit MS hatten 36 % einen schubförmigen Verlauf. Von diesen erhielten im Jahr 2009 rund 34 % eine MRT-Untersuchung.

Die Datenanalyse durchgeführter Prozeduren (nach Operationen- und Prozedureschlüssel, OPS) im stationären Bereich zeigt, dass im Jahr 2013 rund 16.500 MRT des Schädels, davon rund 4.800 ohne Kontrastmittel und rund 11.600 mit Kontrastmittel, sowie 12.250 MRT des Rückenmarks im Krankenhaus durchgeführt worden sind (▣ Abb. 3.3). Demgegenüber stehen rund 4.700 Fälle mit Erstmanifestation, bei denen gemäß Leitlinie der DGN eine MRT mit/ohne Kontrastmittel durchgeführt werden sollte (DGN 2014). Für diese Patientenpopulation lässt sich aus den vorliegenden Daten keine Unterversorgung ableiten. Die Diskrepanz zwischen den übrigen Fällen mit RRMS und RRMS mit akuten Schüben bzw. Exazerbation (rund 14.300) kann auch darauf hindeuten, dass ein Teil der Patienten ambulant behandelt worden ist. So zeigen Analysen auf Grundlage des DMSG-Datensatzes, dass rund ein Drittel der Patienten mit RRMS mit akuten Schüben ausschließlich ambulant behandelt werden (Rommer et al. 2015). Einschränkend ist anzumerken, dass diese Zahlen keine Aussage darüber zulassen, wie hoch der Anteil der dargestellten Patientenpopulationen ist, die tatsächlich

eine MRT erhalten haben, denn die Daten des DRG-Browsers des InEK lassen keine direkte Zuordnung der Zahlen zu einzelnen Patienten, sondern nur Fällen zu.

Bei gemeinsamer Betrachtung der gesamten einbezogenen Studien- und Datenlage sind Aussagen zur Versorgungssituation von Patienten mit MS mit dem bildgebenden Verfahren der MRT nur eingeschränkt möglich. Die Daten des DRG-Browsers für die stationäre Behandlung geben Hinweise, dass die Versorgungskapazitäten für Patienten mit Verdacht auf MS ausreichend sind. Über die Versorgungssituation weiterer MS-Populationen kann auf Grundlage der vorhandenen Studien- und Datenlage keine Aussage getroffen werden. Um eine exakte Bewertung der Versorgungssituation bezüglich der MRT-Diagnostik treffen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig, die fallbezogen sowohl stationäre als ambulante Daten berücksichtigen.

3.5.3 Liquoruntersuchung

Die Leitlinie der DGN empfiehlt die Liquoruntersuchung bei Verdacht auf MS und eingeschränkt im zwölften Monat nach der Diagnosestellung. Zum Nachweis einer PPMS sollten neben einer Krank-

■ **Tab. 3.10** Durchgeführte Liquoruntersuchungen bei Patienten mit MS

| Studie | Jahr der Datenerhebung | Liquoruntersuchung | Anteil PPMS und SPMS |
|---------------------------|------------------------|--------------------|----------------------|
| Kobelt et al. (2006)* | 2005 | 2,6 % | 47,4 % |
| Karampampa et al. (2012)* | 2009 | 17 % | 21 % |

Quelle: Kobelt et al. (2006); Karampampa et al. (2012)

Anmerkungen: RRMS = relapsing remitting MS, PPMS = primärprogrediente MS, SPMS = sekundärprogrediente MS

*Datengrundlage war eine Befragung von Patienten

heitsprogression von mehr als 12 Monaten zudem oligoklonale Banden im Liquor nachweisbar sein in Kombination mit Läsionen im MRT des Kopfes oder des Rückenmarks (■ Tab. 3.1) (DGN 2014).

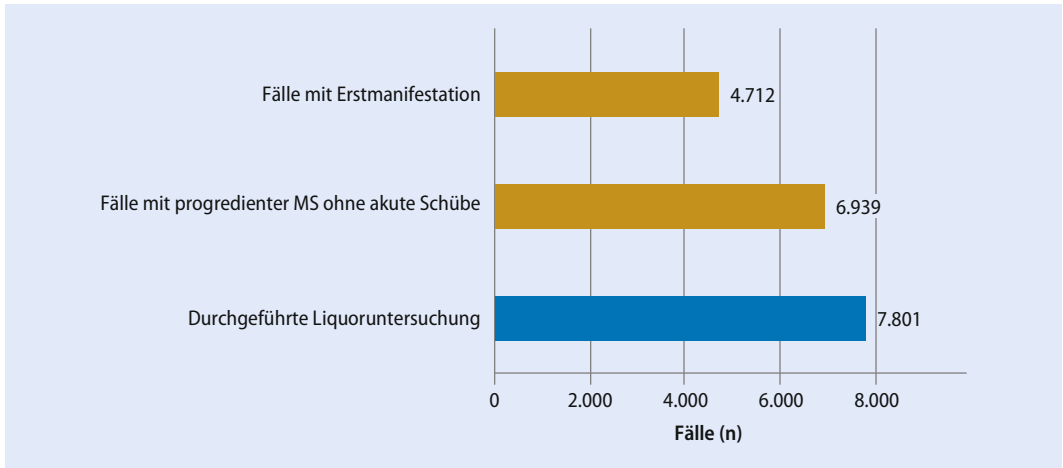
Die identifizierten Studien von Kobelt et al. (2006) und Karampampa et al. (2012) zeigen, dass bei rund 3 % bzw. 17 % der befragten Patienten mit MS mindestens einmal pro Jahr eine Liquoruntersuchung durchgeführt worden ist (■ Tab. 3.10).

Die Studiendaten lassen keine Aussage bezüglich durchgeführter Lumbalpunktionen bei Verdachtsfällen zu, da sich die Angaben nur auf Patienten mit bereits diagnostizierter MS beziehen. Bei der Interpretation der Daten ist von Bedeutung, dass Liquoruntersuchungen zur Verlaufskontrolle häufig bei Patienten mit progredienter MS (PPMS und SPMS) durchgeführt werden, da MRT-Untersuchungen bei dieser Patientengruppe keine Aussagen zum Verlauf zulassen. In der Studie von Karampampa et al. (2012) betrug der Anteil von Patienten mit PPMS und SPMS rund 21 %. Beinahe genauso viele (17 %) erhielten eine Liquoruntersuchung. Bei Kobelt et al. (2006) war die Lücke zwischen dem Anteil der progredienten Verlaufsformen und Liquoruntersuchung wesentlich größer; von 47 % in Frage kommender Patienten erhielten rund 3 % eine Liquoruntersuchung. Zur Einordnung der Daten ist weiterhin die Krankheitsdauer der Studienteilnehmer zu beachten. Bei Patienten, die bereits sehr lange an MS erkrankt sind, insbesondere bei Patienten mit diagnostizierter PPMS, schafft eine Verlaufskontrolle einen eher geringen diagnostischen Mehrwert. Aus den Studien geht die mittlere Krankheitsdauer der Studienteilnehmer zwar nicht direkt hervor, jedoch implizieren die EDSS-Scores, insbesondere bei Kobelt et al., dass ein Pa-

tientenklintel mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf befragt worden ist. Der mittlere EDSS-Score war in der Studie von Kobelt et al. (2006) mit 3,8 vergleichsweise hoch, und auch der Anteil an Patienten mit hohen Werten auf der EDSS ab 7,0 war mit 12 % relativ groß und erklärt möglicherweise die Diskrepanz zwischen dem Anteil progredienter Verlaufsformen und den Angaben zu durchgeführten Liquoruntersuchungen (■ Tab. 3.10).

Daten zu durchgeführten Prozeduren (OPS) des DRG-Browsers zeigen, dass im Jahr 2013 für die DRG B68D rund 7.800 Liquoruntersuchungen im Krankenhaus durchgeführt worden sind. Demgegenüber stehen rund 4.700 Fälle mit Erstmanifestation, bei denen gemäß der Leitlinie der DGN eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden sollte. Für rund 7.000 Fälle mit progredienter MS besteht eine eingeschränkte Empfehlung zur Verlaufskontrolle im 12. Monat (DGN 2014) (■ Abb. 3.4). Eine Empfehlung zur Verlaufskontrolle über einen noch längeren Zeitraum hinweg geht aus der Leitlinie der DGN nicht hervor. Die Abrechnungsdaten geben jedoch keine Information über die Diagnosezeitpunkte der Patienten mit progredienter MS, sodass die Abrechnungsdaten keinen Aufschluss darüber geben, auf welchen Anteil der Patienten die Leitlinienempfehlung der DGN zutrifft.

Die dargestellten Studien- und Abrechnungsdaten lassen keine Aussage darüber zu, bei welchem Anteil der Patientengruppe eine Liquoruntersuchung durchgeführt worden ist. Präzise Angaben zur Versorgungssituation sind daher aus den vorliegenden Zahlen nicht ableitbar.



▣ **Abb. 3.4** Stationär durchgeführte Liquoruntersuchungen bei Erstmanifestation und bei Patienten mit progredienter MS (DRG B68D, Jahr 2013) (IGES – InEK (2015))

Anmerkungen: Fälle mit Erstmanifestation = G35.0, Fälle mit progredienter MS ohne akute Schübe = G35.20 und G35.30, Liquoruntersuchung = OPS 1-204.2

3.5.4 Evozierte Potenziale

Die Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS empfiehlt die Aufzeichnung von VEP, SEP und MEP bei Verdacht auf MS und eingeschränkt bei einem Schub bzw. Krankheitsprogression (▣ Tab. 3.1) (DGN 2014).

Die Datenanalyse durchgeführter Prozeduren (OPS) im stationären Bereich zeigt, dass im Jahr 2013 insgesamt ca. 32.800 EP (visuell, somatosensorisch, motorisch) aufgezeichnet worden sind (▣ Abb. 3.5). Die Mehrzahl entfällt dabei mit jeweils rund 40 % auf die von der DGN empfohlenen visuellen und somatosensorischen EP.

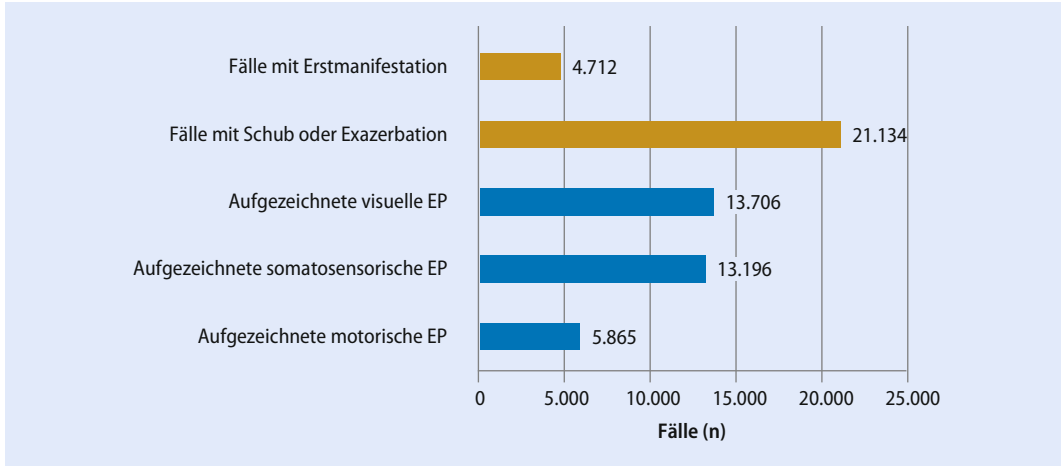
Diese Daten zeigen, dass bei Patienten mit MS im stationären Bereich die Aufzeichnung von EP in großem Umfang dokumentiert wird, möglicherweise auch aufgrund der nicht vorhandenen Nebenwirkungen. Diese Zahlen lassen jedoch keinen Rückschluss zu, welcher Anteil der Patientenpopulation die empfohlene Prozedur erhalten hat. Eine Ableitung der Versorgungssituation ist mit den vorliegenden Zahlen daher nicht möglich.

3.5.5 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

In der aktuellen Leitlinie zu Diagnose und Therapie empfiehlt die DGN die Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung unter Verwendung der EDSS und des MSFC bei Verdacht auf MS und in regelmäßigen Abständen bzw. bei Schub oder Progression (▣ Tab. 3.11) (DGN 2014).

Entsprechende Daten zur Umsetzung der Leitlinienempfehlung bezüglich Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung sind kaum vorhanden. Ein Grund hierfür ist darin zu sehen, dass diese Untersuchung im ambulanten oder stationären Bereich nicht gesondert vergütet, sondern pauschal abgerechnet wird. Daher stehen keine dokumentierten Daten zur Analyse zur Verfügung. Die einzige identifizierbare Studie war jene von Heesen et al. (2010), in der neurologische Reha-Kliniken befragt wurden. Standardisierte Messinstrumente zur Verlaufsevaluation wurden von der Mehrzahl der Einrichtungen nicht eingesetzt; nur 12 von 20 befragten MS-Schwerpunktkliniken (\triangle 63 %) verwandten die EDSS und nur 5 (\triangle 29 %) den MSFC.

Die Ergebnisse dieser Querschnittsuntersuchung bilden nur einen kleinen Teil des Versorgungsgeschehens von Patienten mit MS ab und las-



■ **Abb. 3.5** Stationär aufgezeichnete evozierte Potenziale bei Patienten mit MS (DRG B68D, Jahr 2013) (IGES – InEK (2015))

■ **Tab. 3.11** Empfehlung der DGN zur Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung bei Patienten mit MS

| Empfehlung | Verdacht | 3. Monat | 6. Monat | 12. Monat | Halbjährlich | Jährlich | Schub/Progression |
|------------|----------|----------|----------|-----------|--------------|----------|-------------------|
| Anamnese | X | X | X | X | X | | X |
| EDSS | X | | X | X | X | | X |
| MSFC | X | | | X | | X | (X) |
| Gehstrecke | (X) | | (X) | (X) | | (X) | (X) |

Quelle: IGES – DGN (2014)

Anmerkung: EDSS = Expanded Disability Status Scale, MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite

sen sich aufgrund des Studiendesigns und der geringen Stichprobengröße nicht auf die allgemeine Versorgungssituation übertragen. Allerdings geben diese Zahlen Hinweise darauf, dass die empfohlenen Instrumente, EDSS und MSFC, möglicherweise nicht ausreichend eingesetzt werden.

3.5.6 Diagnosedauer

Eine frühzeitige Diagnosestellung ist für die rechtzeitige Einleitung einer Therapie von großer Bedeutung, um das Auftreten eines erneuten Schubes sowie den Untergang von Glia- und Hirngewebe und eine damit zusammenhängende Behinderung so

weit wie möglich zu verzögern. Aufgrund der Variabilität der MS-Symptomatik und des individuell sehr unterschiedlichen Verlaufs ist es für den behandelnden Arzt schwierig, die Symptome sofort einer MS zuzuordnen (Twork et al. 2005). Eine Auswertung des DMSG-Datensatzes (Stand 2014) zeigt eine relativ lange durchschnittliche Diagnosedauer vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung von rund 2,7 Jahren (msfp 2014). Eine Analyse auf Grundlage desselben Datensatzes mit älteren Daten von 2005 und 2006 zeigte noch eine längere durchschnittliche Diagnosedauer von 3,4 Jahren (Flachenecker u. Stuke 2008). In anderen Studien mit deutschen Patienten betrug die Diagnosedauer zwischen 4,5 und 6,0 Jahren (Haas et al.

2003; Twork et al. 2005). Diese Zahlen implizieren einen in den letzten Jahren einsetzenden Trend zu verkürzten Diagnosezeiten vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung.

Daten zu Einflussfaktoren auf die Diagnosedauer sind in nur geringem Umfang verfügbar. Twork et al. (2005) weisen auf einen Zusammenhang der Diagnosedauer mit dem Zeitpunkt der Erstsymptome hin. Diese lagen in den untersuchten Daten zwischen 1936 und 2002. Je weiter der Erstsymptomzeitpunkt in der Gegenwart lag, desto kürzer war die Diagnosedauer. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Datenanalyse von 16.500 Patienten eines US-amerikanischen MS-Registers (NARCOMS Re-

gistry) überein. Bei 50 % der Patienten mit Erstsymptomzeitpunkt zwischen 1980 und 1984 wurde innerhalb von sechs Jahren MS diagnostiziert, wohingegen 50 % der Patienten mit Erstsymptomzeitpunkt nach 2000 die MS-Diagnose bereits in weniger als einem Jahr erhielten (Marrie et al. 2005). Dies wurde u.a. auf neue Erkenntnisse in der MS-Forschung, einer Zunahme diagnostischer Möglichkeiten, insbesondere der MRT-Untersuchung, und auf präzisere Diagnosekriterien (► Abschn. 3.3) zurückgeführt, die eine frühzeitigere Diagnosestellung ermöglichen (Marrie et al. 2005; Twork et al. 2005).

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmaterial nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.

Literatur

- Amato MP, Ponziani G (1999) Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. *Multiple sclerosis* 5(4): 216-219. ISSN: 1352-4585.
- Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S (2014): Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurology* 14, 240. DOI: 10.1186/s12883-014-0240-x.
- Awad A, Hemmer B, Hartung HP, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O (2010) Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 219(1-2): 1-7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.09.002.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology* 120 (Pt 11): 2059-2069. ISSN: 0006-8950.
- Bortz J, Döring N (2006) Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. 4. Auflage. Berlin: Springer.
- Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA (2000) Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain: journal of neurology* 123 (Pt 6): 1102-1111. ISSN: 0006-8950.
- Brochet B, Deloire MS, Bonnet M, Salort-Campana E, Ouallet JC, Petry KG, Dousset V (2008) Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Multiple sclerosis* 14(9): 1242-1249. DOI: 10.1177/1352458508094398.
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Jak AJ, Kniker JE, Kooijmans MF, Lull JM, Sandrock AW, Simon JH, Simonian NA, Whitaker JN (2001) Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Archives of neurology* 58(6): 961-967. ISSN: 0003-9942.
- Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DM, Jak AJ, Kniker JE, Mertz LA, Skaramagas TT, Cutter GR (2000) Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology* 54(4): 802-806. ISSN: 0028-3878.

- Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinschenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E (1999) Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 5): 871-882. ISSN: 0006-8950.
- Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH (2002) Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 52(1): 47-53. DOI: 10.1002/ana.10240.
- DGN (Hrsg.) (2014) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Entwicklungsstufe: S2e. Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014. Gültig bis 2017. (AWMF-Registernummer: 030/050). Deutsche Gesellschaft für Neurologie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf [Abruf am: 04. November 2015].
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, Lechner H (1988) Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38(12): 1822-1825. ISSN: 0028-3878.
- Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter G (2001) Administration And Scoring Manual. National Multiple Sclerosis Society. <http://www.mstrust.org.uk/competencies/downloads/MSFC.pdf> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC (1999) The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Multiple sclerosis* 5(4): 244-250. ISSN: 1352-4585.
- Flachenecker P, Stuke K (2008) National MS registries. *Journal of neurology* 255 Suppl 6, 102-108. DOI: 10.1007/s00415-008-6019-5.
- Foley JF, Barnes CJ, Nair KV (2013): Emerging methods for evaluating the effectiveness of intramuscular interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Pharmacy* 19(1 Suppl A), S16-23. ISSN: 1083-4087.
- Francis DA, Bain P, Swan AV, Hughes RA (1991) An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 48(3): 299-301. ISSN: 0003-9942.
- Freedman MS (2014) Evidence for the efficacy of interferon beta-1b in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis in individuals with clinically isolated syndrome. *Therapeutic advances in neurological disorders* 7(6): 279-288. DOI: 10.1177/1756285614549554.
- Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ (2008) Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nature clinical practice. Neurology* 4(12): 664-675. DOI: 10.1038/ncpnuro0950.
- Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, Stecchi S (2002) An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artificial intelligence in medicine* 25(2): 187-210. ISSN: 0933-3657.
- Goldman MD, Motl RW, Rudick RA (2010) Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders* 3(4): 229-239. DOI: 10.1177/1756285610374117.
- Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, Whitham R (1992) Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 42(4): 859-863. ISSN: 0028-3878.
- Gout O, Bouchareine A, Moulignier A, Deschamps R, Papeix C, Gorochov G, Heran F, Bastuji-Garin S (2011) Prognostic value of cerebrospinal fluid analysis at the time of a first demyelinating event. *Multiple sclerosis* 17(2): 164-172. DOI: 10.1177/1352458510385506.
- Gronseth GS, Ashman EJ (2000) Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54(9): 1720-1725. ISSN: 0028-3878.
- Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) [The kappa coefficient]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 132 Suppl 1, e65-e68. DOI: 10.1055/s-2007-959046.
- Haas J, Kugler J, Nippert I, Pöhlau D, Scherer P (2003) Lebensqualität bei Multipler Sklerose - Berliner DMSG-Studie. Berlin und New York: Walter de Gruyter. ISBN: 9783110897609.
- Heesen C, Stückrath E, Köpke S, Hauptmann B, Henze T (2010) Rehabilitation bei Multipler Sklerose in Deutschland – Ergebnisse einer Umfrage. *Aktuelle Neurologie* 37: 4-9. DOI: 10.1055/s-0029-1223433.
- Hobart J (2003) Rating scales for neurologists. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74 Suppl 4, iv22-iv26. ISSN: 0022-3050.
- Hobart J, Freeman J, Thompson A (2000) Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 5): 1027-1040. ISSN: 0006-8950.
- Höer A, Schifffhorst G, Zimmermann A, Fischalek J, Gehrman L, Ahrens H, Carl G, Sigel KO, Osowski U, Klein M, Bless HH (2014) Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Services Research* 14, 381. DOI: 10.1186/1472-6963-14-381.
- Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL (1995) Disease steps in multiple sclerosis: a simple approach to evaluate disease progression. *Neurology* 45(2): 251-255. ISSN: 0028-3878.
- Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus GmbH (InEK) (2015) Datenveröffentlichung gem. § 21 KHEntgG. G-DRG-Browser 2013_2014. http://www.gdrg.de/cms/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG [Abruf am 25. Juni 2015].

- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW (2000) Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *The New England journal of medicine* 343(13): 898-904. DOI: 10.1056/NEJM200009283431301.
- Kalkers NF, de Groot V, Lazeron RH, Killestein J, Ader HJ, Barkhof F, Lankhorst GJ, Polman CH (2000) MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology* 54(6): 1233-1239. ISSN: 0028-3878.
- Kalkers NF, Polman CH, Uitdehaag BMJ (2001) Measuring clinical disability: The MS Functional Composite International MS Journal 8(3): 79-87.
- Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B (2012a) Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis* 18(2 Suppl): 7-15. DOI: 10.1177/1352458512441566.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European journal of health economics* 7 Suppl 2, S34-44. DOI: 10.1007/s10198-006-0384-8.
- Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, Tintore M, Rio J, Polman CH, Uitdehaag BM (2008) Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology* 70(13 Pt 2): 1084-1091. DOI: 10.1212/01.wnl.0000288179.86056.e1.
- Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11): 1444-1452. ISSN: 0028-3878.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD (1972) Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta neurologica Scandinavica* 48(1): 19-46. ISSN: 0001-6314.
- Leahy H, Garg N (2013) Radiologically Isolated Syndrome: An Overview. *Neurological Bulletin* 5: 22-26. DOI: 10.7191/neuro_bull.2013.1044.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G (2010) Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 133(Pt 7), 1900-1913. DOI: 10.1093/brain/awq076.
- Lovblad KO, Anzalone N, Dorfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, Lee SK, Filippi M (2010) MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR. American journal of neuroradiology* 31(6): 983-989. DOI: 10.3174/ajnr.A1906.
- Marcus JF, Waubant EL (2012) Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *The Neurohospitalist* 3(2): 65-80. DOI: 10.1177/1941874412457183.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, Campagnolo D, Vollmer T (2005) Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 65(7): 1066-1070. DOI: 10.1212/01.wnl.0000178891.20579.64.
- Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M (2013) *Duale Reihe Neurologie. 7. überarbeitete und erweiterte Auflage.* Stuttgart: Thieme Verlag. ISBN: 9783131359476.
- 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 (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 50(1): 121-127. ISSN: 0364-5134.
- McHugh JC, Galvin PL, Murphy RP (2008) Retrospective comparison of the original and revised McDonald criteria in a general neurology practice in Ireland. *Multiple sclerosis* 14(1): 81-85. DOI: 10.1177/1352458507081169.
- Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS (2000) Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Archives of neurology* 57(9): 1319-1324. ISSN: 0003-9942.
- msfp (2014): *Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. Hannover: MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH.*
- Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G (2014): *No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Advance in Therapy* (31), 1134-1154. DOI: 10.1007/s12325-014-0167-z.
- Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC (1990) Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. *The Canadian Cooperation MS Study Group. Neurology* 40(6): 971-975. ISSN: 0028-3878.
- OECD/European Union (2014): *Medical technologies: CT scanners and MRI units.* In: Publishing O: *Health at a Glance: Europe 2014.* http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-28-en.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D (2009) Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72(9): 800-805. DOI: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.
- Ozokbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E (2004) Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 218(1-2): 3-7. DOI: 10.1016/j.jns.2003.09.015.
- Ozokbas S, Ormeci B, Idiman E (2005) Utilization of the multiple sclerosis functional composite in follow-up: relationship to disease phenotype, disability and treatment strategies. *Journal of the neurological sciences* 232(1-2): 65-69. DOI: 10.1016/j.jns.2005.01.008.
- Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F (1999) Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Investigative ophthalmology, visual science* 40(11): 2520-2527. ISSN: 0146-0404.

- Pascual AM, Bosca I, Coret F, Escutia M, Bernat A, Casanova B (2008) Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 15(3): 284-288. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02061.x.
- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V et al. (1988) MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 38(2): 180-185. ISSN: 0028-3878.
- Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E (2002) Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica* 105(3): 164-168. ISSN: 0001-6314.
- Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, Tur C, Castillo J, Horga A, Comabella M, Perkal H, Rovira A, Tintore M (2010) Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Multiple sclerosis* 16(1): 55-61. DOI: 10.1177/1352458509352666.
- 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, Weinstenker B, Wolinsky JS (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 69(2): 292-302. DOI: 10.1002/ana.22366.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinstenker BG, Wolinsky JS (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the »McDonald Criteria«. *Annals of neurology* 58(6): 840-846. DOI: 10.1002/ana.20703.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology* 13(3): 227-231. DOI: 10.1002/ana.410130302.
- Ravnborg M, Blenkinsberg M, Sellebjerg F, Ballegaard M, Larsen SH, Sorensen PS (2005) Responsiveness of the Multiple Sclerosis Impairment Scale in comparison with the Expanded Disability Status Scale. *Multiple sclerosis* 11(1): 81-84. ISSN: 1352-4585.
- Reinshagen A (2006) Neuroelektrophysiologie. 14. In: Schmidt RM, Hoffmann FA: *Multiple Sklerose. 4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage*. München und Jena: Urban u. Fischer, 177-196. ISBN: 9783437220814.
- Rommer PS, Buckow K, Ellenberger D, Friede T, Pitschnau-Michel D, Fuge J, Stuve O, Zettl UK, German Multiple Sclerosis Registry of the German National MSS (2015): Patients characteristics influencing the longitudinal utilization of steroids in multiple sclerosis - an observational study. *Eur J Clin Invest* 45(6), 587-593. DOI: 10.1111/eci.12450.
- Rudick RA, Cutter G, Reingold S (2002) The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Multiple sclerosis* 8(5): 359-365. ISSN: 1352-4585.
- Sailer M, Bodammer N (2006) *Magnetresonanztomographie*. 13. In: Schmidt RM, Hoffmann FA: *Multiple Sklerose. 4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage*. München und Jena: Urban u. Fischer, 137-176. ISBN: 9783437220814.
- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL (1965) Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 122: 552-568. ISSN: 0077-8923.
- Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G (1999) The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology* 122 (Pt 1): 141-159. ISSN: 0006-8950.
- Sitzer M, Steinmetz H (2011) *Lehrbuch Neurologie*. München: Urban u. Fischer in Elsevier. ISBN: 9783437414428.
- Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC (2015): Towards the implementation of no evidence of disease activity: in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 8(1), 3-13. DOI: 10.1177/1756285614560733.
- Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2016) *Gebiet und Bevölkerung – Fläche und Bevölkerung*. Stand: 31.12.2014. http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_jb01_jahrtab1.asp [Abruf am 11. Januar 2016].
- Statistisches Bundesamt (2015) *Gesundheit. Grunddaten der Krankenhäuser 2014*. Fachserie 12 Reihe 6.1.1. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkil KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH (2006) Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77(7): 830-833. DOI: 10.1136/jnnp.2005.073247.
- Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miszkil KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH (2007) MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet. Neurology* 6(8): 677-686. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70176-X.
- Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grive E, Capellades J, Montalban X (2000) Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology* 21(4): 702-706. ISSN: 0195-6108.
- Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sanchez E, Comabella M, Montalban X (2003)

New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 60(1): 27-30. ISSN: 1526-632X.

- Tintoré M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Tellez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X (2008) Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 70(13 Pt 2): 1079-1083. DOI: 10.1212/01.wnl.0000280576.73609.c6.
- Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH (2005) Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Annals of neurology* 58(3): 383-391. DOI: 10.1002/ana.20575.
- Tumani H, Rieckmann P (2006) Marker des Liquor cerebrospinalis und des Blutes im Überblick. 12. In: Schmidt RM, Hoffmann FA: Multiple Sklerose. 4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage. München und Jena: Urban u. Fischer. ISBN: 9783437220814.
- Twork S, Gothe H, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J (2005) Einflussfaktoren auf die Diagnosedauer bei MS-Patienten: Evidenz für einen Yentl-Effekt*. *Zeitschrift für medizinische Psychologie* 14(1): 33-36.
- van Winsen LM, Kragt JJ, Hoogervorst EL, Polman CH, Uitend Haag BM (2010) Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Multiple sclerosis* 16(5): 604-610. DOI: 10.1177/1352458509359922.
- Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E, Bootello A, Alvarez-Cermeno JC (2002) Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* 59(4): 555-559. ISSN: 0028-3878.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1989): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain: a journal of neurology* 112 (Pt 1): 133-146. ISSN: 0006-8950.
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1991): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain: a journal of neurology* 114 (Pt 2): 1057-1067. ISSN: 0006-8950.
- Wiendl H, Kieseier BC (2010): Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik und Therapie. *Klinische Neurologie*. Stuttgart: Kohlhammer. ISBN 978-3-17-018463-3.