

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein

MULTIPLE SKLEROSE  
Die Aussagekraft anamnestischer, klinischer und  
neurophysiologischer Parameter zur Diagnose der  
Multiplen Sklerose und Therapiemöglichkeiten

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt  
von

Baumgardt, Yvonne Katharina  
aus Rosenberg (Polen)

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. St. Evers  
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein

**Referent:** Prof. Dr. Dr. med. St. Evers  
**Koreferent:** Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

### **Zusammenfassung**

Multiple Sklerose - Die Aussagekraft anamnestischer, klinischer und neurophysiologischer Parameter zur Diagnose der Multiplen Sklerose und Therapiemöglichkeiten

Yvonne Katharina Baumgardt

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Identifizierung und Klassifizierung von 168 MS-Patienten nach verschiedenen soziodemographischen, anamnestischen und klinischen Parametern.

Schwerpunkt der Untersuchung bildete der Einfluss der patientenbezogenen Merkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Diagnose, Schweregrad der Krankheit (anhand der EDSS: Expanded Disability Status Scale) und die verordnete medikamentöse Therapie auf die Erkrankung der MS. Insbesondere wurden verschiedene neurophysiologische Variablen ereigniskorrelierter Potenziale (EKP) sowie die mittlere Reaktionszeit (RTM) des Patienten nach dem Auslösen eines optischen Reizes überprüft. Die Aussagekraft EKP als differentialdiagnostisches Instrumentarium für die MS wurde in Beziehung zu den o.a. anamnestischen und klinischen Patientenmerkmalen eingehend untersucht. Gleichermaßen wurden medikamentöse Therapiemöglichkeiten überprüft und diskutiert.

Trotz umfangreicher Forschungsarbeiten sind bislang die Ursachen für die Genese der Multiplen Sklerose weitgehend unbekannt.

Für die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden verschiedene Daten von an MS erkrankten 64 Männern (38,1%) und 104 Frauen (61,9%) anonymisiert zusammengetragen und ausgewertet.

Die empirischen Patientendaten für das EKP „P3“ wurden mit den altersspezifischen Referenzwerten als Kontrolle verglichen. Demzufolge konnten 115 Patienten (68,5%) von insgesamt 168 Untersuchten gesichert als pathologisch eingestuft werden, da sie jeweils größere (verlängerte) P3-Latenzen (im Mittel:  $464,3 \pm 60,5$  ms) aufwiesen als die altersgemäß angepassten Latenzen der P3-Referenzwerte (im Mittel:  $408,3 \pm 6,5$  ms). Dieser Unterschied ist statistisch sehr signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die medikamentöse Therapie der 168 MS-Patienten wurde nach folgender Reihenfolge durchgeführt. Interferone<sup>®</sup> 42,9%, Copaxone<sup>®</sup> 16,1%, Immunglobuline 11,3%, Linomide<sup>®</sup> 8,3%, Imurek<sup>®</sup> 3,0%; 31 Patienten (18,5%) erhielten keine Medikamente.

Insgesamt sind die berechneten Mittelwerte der evozierten Potenziale (EP) und die mittlere RTM im Vergleich zu den Referenzwerten für P3 (Kontrolle) zeitlich (in ms) signifikant größer/länger.

Die gemessenen mittleren Latenzen der EKP (P2, N2, P3, Amplitude P3) zwischen dem 1. und 2. sowie dem 3. Untersuchungstermin sind nahezu konstant geblieben, im Gegenteil haben sich ihre empirischen Latenzwerte für P3 etwas verbessert. Dies kann als ein positiver Effekt der durchgeführten medikamentösen Therapie angesehen werden.

Die Messung der EKP hat sich als Standardverfahren zur Ermittlung der kognitiven Einschränkungen von MS-Patienten erwiesen. Die Untersuchung bestätigt, dass die EKP mit dem Krankheitsverlauf signifikant korrelieren und zur Diagnosefeststellung bzw. Therapiebewertung der Multiplen Sklerose eingesetzt werden können.

**Tag der mündlichen Prüfung:** 17.07.2008

# Inhaltsverzeichnis

Seite

1.0	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Hintergrund und Fragestellung zur MS.....	1
1.2	Entstehung und Verlaufsformen der MS .....	4
1.3	Klinische Symptomatik und diagnostische Kriterien.....	7
1.4	Verlauf der MS und Therapiemöglichkeiten .....	9
2.0	<b>Methode</b> .....	13
2.1	Untersuchungsziele und Fragestellung .....	13
2.2	Ort, Zeitdauer und Modus der Datengewinnung .....	14
2.2.1	Ableitung und Bewertung der EKP .....	14
2.2.1.1	Stimulation .....	14
2.2.1.2	Registrierung des EEG .....	15
2.2.1.3	Aufzeichnung der EKP.....	16
2.2.1.4	Auswertung der Aufzeichnungen.....	16
2.3	Angewandte statistische Verfahren und Auswertung.....	17
2.3.1	Häufigkeitsverteilungsanalyse .....	21
2.3.2	Korrelations- und/oder Regressionsanalyse.....	21
2.3.3	Rank-/Varianzanalyse (nicht-/oder parametrische VA).....	21
3.0	<b>Ergebnisse</b> .....	24
3.1	Auswertung Patienten-bezogener und klinischer Merkmale .....	24
3.2	Untersuchte Variablen und Geschlechtsverteilung.....	26
3.2.1	Geschlechts- und Altersverteilung (1. Termin).....	26
3.2.2	Geschlecht und Krankheitsdauer (1. Termin).....	28
3.2.3	Geschlecht und Diagnose (1. Termin) .....	29
3.2.4	Geschlecht und EDSS-Grad (1. Termin) .....	31
3.2.5	Geschlecht und medikamentöse Behandlung (1. Termin).....	32
3.2.6	Geschlecht, P2, N2, P3, P3-Latenz, Amplitude P3, RTM (1. Termin).....	34
3.2.6.1	Geschlecht und P2 (ms).....	34
3.2.6.2	Geschlecht und N2 (ms).....	34
3.2.6.3	Geschlecht und P3 (ms).....	35
3.2.6.4	Geschlecht und Amplitude P3 ( $\mu$ V) .....	36
3.2.6.5	Geschlecht und mittlere Reaktionszeit (RTM).....	36
3.2.6.6	Geschlecht und Pathologie (1. Termin).....	37
3.2.7	Vergleich klinischer Variablen nach Geschlecht (2. Termin).....	38

3.2.7.1	Altersverteilung nach Geschlecht (2. Termin).....	39
3.2.7.2	Geschlecht und Krankheitsdauer (2. Termin).....	39
3.2.7.3	Geschlecht und Diagnose (2. Termin).....	40
3.2.7.4	Geschlecht und EDSS-Grad (2. Termin).....	42
3.2.7.5	Geschlecht und medikamentöse Therapie (2. Termin).....	42
3.2.7.6	Geschlecht und Pathologie (2. Termin).....	43
3.2.7.7	Geschlecht und P2, N2, P3, Amplitude P3, RTM (2. Termin).....	45
3.2.8	Geschlecht und klinische Variablen (3. Termin).....	46
3.3	EDSS-Verteilung (1. - 3. Termin).....	47
3.3.1	Überprüfung auf Normalverteilung der Variablen Alter, Krankheitsdauer, P2, N2, P3, Amplitude P3, RTM nach EDSS-Grad (1. Termin).....	48
3.3.2	Vergleiche innerhalb der Variablen P3-Latenz, Alter und Krankheitsdauer nach EDSS-Grad (1. Termin).....	52
3.3.3	Beschreibende Statistik und Signifikantvergleiche für P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM nach EDSS-Grad (1. Termin).....	54
3.3.4	Vergleiche innerhalb der Variablen Alter, Krankheitsdauer, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM nach EDSS-Grad (2. Termin).....	57
3.4	P3-Latenznormwerte und empirische P3-Messwerte im Vergleich (1. - 3. Termin).....	62
3.4.1	Signifikanzvergleich zwischen P3-Latenz und P3 (1. -3. Termin).....	64
3.5	Pathologie.....	65
3.5.1	Vergleich zwischen nicht- und pathologischen Fällen (1. Termin).....	65
3.5.2	Pathologie (2. Termin): Beschreibung pathologischer und nicht pathologischer Fälle.....	68
3.6	Diagnosenverteilung (1.-3. Termin).....	71
3.6.1	Vergleiche klinischer Merkmale nach Diagnose (1. Termin).....	72
3.6.2	Vergleiche klinischer Merkmale nach Diagnose (2. Termin).....	74
3.6.3	Vergleiche klinischer Merkmale nach Diagnose (3. Termin).....	76
3.6.4	Pathologie (pathologische Fälle) nach Diagnose (1. Termin).....	77
3.6.5	Pathologie (nicht pathologische Fälle) nach Diagnose (1. Termin).....	78
3.7	Medikamentöse Therapie.....	80
3.7.1	Verordnete Medikamente.....	80
3.7.2	Vergleich zwischen Patientenmerkmalen und Therapie.....	82
3.7.2.1	Beschreibende Statistik und Signifikanzprüfung.....	82
3.7.2.2	Medikamententherapie - 2. Termin.....	87
3.7.2.3	Beschreibende Statistik nach Therapie (3. Termin).....	90
3.8	Vergleiche zwischen dem 1. und 2. Termin.....	91
3.9	Zusammenhangsanalysen und Signifikanzvergleiche.....	93

3.9.1	Korrelationen und grafische Darstellungen (1. Termin).....	94
3.9.2	Korrelationen (2. Termin).....	98
3.9.3	Korrelationen (3. Termin).....	99
3.9.4	Multivariate Analyse.....	100
3.9.4.1	Multiple lineare Regressionsanalyse.....	100
3.9.4.2	Ergebnisse der multiplen lineare Regressionsanalyse.....	103
4.0	<b>Diskussion</b> .....	113
4.1	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse.....	113
4.1.1	MS und Geschlecht der Patienten .....	113
4.1.2	MS und Patientenalter .....	117
4.1.3	MS und EDSS-Grad.....	118
4.2	P3-Latenznormwerte und empirische P3-Messwerte .....	120
4.3	MS und Diagnoseverlauf .....	121
4.4	MS und medikamentöse Therapie.....	125
4.5	Diskussion der Ergebnisse - 1. und 2. Termin .....	126
4.6	Diskussion der Ergebnisse multivariater Analysen .....	127
4.6.1	Korrelationsanalysen.....	127
4.6.2	Multiple lineare Regressionsanalyse.....	128
4.7	Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang.....	130
4.8	Zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose.....	131
4.9	Klinik der Multiplen Sklerose.....	133
4.10	Validierung der Diagnose MS.....	135
4.11	Prognose der Multiplen Sklerose .....	137
4.12	Therapiemaßnahmen der Multiplen Sklerose .....	138
4.13	Schlussbemerkungen.....	140
5.0	<b>Zusammenfassung</b> .....	143
6.0	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	147

## **Danksagung**

## **Lebenslauf**

## **Anhang I**

## Abkürzungen und Begriffsdefinitionen

Abkürzung	Erläuterung
$\alpha$	Alpha (griechisch)/ (Signifikanzniveau)
Abb.	Abbildung
AEP	akustisch evozierte Potenziale
$\beta$	Beta (griechisch)/ (Regressionskoeffizient)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
Ebd.	Ebenda
EDSS	Expanded disability status scale (Bereich: 0-10 Grad) => Neurologischer Behinderungsgrad nach Kurtzke [87, 88]
EP	Evozierte Potenziale geben Aufschluss darüber, wie lange das Gehirn braucht, um bestimmte visuelle (VEP), auditive (AEP) oder sensible (SEP) Reize aufzunehmen. EP können durch einfache nichtinvasive Tests gemessen werden. Evozierte Potentiale messen die Intaktheit/Funktionsfähigkeit der Nervenbahnen.
EKP	Ereignis-korrelierte Potenziale (vgl. ERP)
ERP	Event-related potentials (vgl. EKP)
etc.	et cetera
f.	folgend
ff.	fortfolgend
$\gamma$	Gamma (griechisch)
Gr.	Gruppe
ICD	International Classification of Disease
IFMSS	Internationale Föderation der MS-Gesellschaften
IFNB	Interferon-beta
J.	Jahr/e
kg	Kilogramm
MRD	Minimal Record of Disability
M, m	männlich
ms	Millisekunde
MS	Multiple Sklerose
$\mu$ V	Mikrovolt
N	Fallanzahl
N2	EKP: Latenz für N2 in ms
n.n.bez.	nicht näher bezeichnete
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	nuclear magnetic resonance
P2	EKP: Latenz für P2 in ms
P3	Empirische/gemessene P3-Werte in ms
P3-Latenz	P3-Referenzwerte (Kontrolle) in ms
PP	primär progredient
prim.	primär
prog.	progredient
r	Korrelationskoeffizient
$r^2$	Bestimmtheitsmaß (r zum Quadrat)
Rho	Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient
RR	Relatives Risiko
s.	siehe
S.	Seite
s.o./ s.w.o.	siehe oben/ siehe weiter oben
s.u./ s.w.u.	siehe unter/ siehe weiter unten
SD	Standardabweichung
schubf./Sf	schubförmig
SP	sekundär progredient
SSEP	somatosensorisch evozierte Potenziale
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
VEP	Visuell Evozierte Potenziale (vgl. ERP)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
z.Z.	zur Zeit
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Begrifflichkeiten und ihre Definition**

### **a.) Häufig benutzte Fachbegriffe**

**Patient:** Der Begriff Patient wird in dieser Arbeit einheitlich verwandt für an MS erkrankten Personen weiblichen und männlichen Geschlechts.

**Ataxie:** Gestörte Koordination eines oder mehrerer Gliedmaßen. Tritt häufig zusammen mit undeutlicher Sprache (Dysarthrie) und Augenzittern (Nystagmus) auf.

**CSF:** Cerebrospinalflüssigkeit - siehe Liquor

**Demyelinisierung:** Zerstörung der Myelinschicht

**Evozierte Potenziale (EPs) (engl. „Event-related potentials“) bzw. Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP):** Geben Aufschluss darüber, wie lange das Gehirn braucht, um bestimmte visuelle (VEP), auditive (AEP) oder sensible (SEP) Reize aufzunehmen. EPs können durch einfache nicht-invasive Tests gemessen werden.

**Läsion:** Areal im Gehirn, wo Entzündung oder Demyelinisierung auftreten.

**Liquor (Liquor cerebrospinalis; Nervenwasser):** Flüssigkeit, die das Gehirn und Rückenmark umspült und schützt.

**Lumbalpunktion:** Punktion des Rückenmarkskanals mit einer dünnen Nadel und Entnahme von Flüssigkeit (Liquor).

**McDonald-Kriterien:** Von einer MS-Expertengruppe um W.I. McDonald 2001 erarbeitete Kriterien für die Diagnose der MS. Sie erlauben eine sehr frühzeitige Diagnosestellung.

**Magnetresonanztomographie (MRT):** Bildliche Darstellung des Körpers mit Hilfe eines starken Magnetfeldes. Das Gewebe kann am Bildschirm scheinbar in Scheiben zerlegt werden (so genannte Schnittbilder), so dass Größe, Lage und Form von Veränderungen genau erkannt werden können.

**Myelin:** Aus Fett bestehendes Isoliermittel von Nerven; wird von Oligodendrozyten gebildet.

**Myelinscheide:** Aus Myelin bestehende Isolierschicht von Axonen, ohne die Nervensignale nicht richtig und nicht schnell genug übertragen werden können.

**Nystagmus:** Anomale Augenbewegungen, Augenzittern

**Oligoklonale Banden:** Ansammlung bestimmter Eiweiße, die, wenn sie ausschließlich im Nervenwasser auftreten, für eine Entzündung im Zentralen Nervensystem sprechen.

**Ophthalmoskop:** Instrument zur Untersuchung des Augenhintergrundes (Netzhaut). Es gibt das direkte und das indirekte Ophthalmoskop. Das direkte Ophthalmoskop ist ein Handgerät mit batteriebetriebener Lichtquelle. Eine Reihe von Linsen können so eingestellt werden, dass sich der Blick des Arztes genau auf die Netzhaut richten kann. Das indirekte Ophthalmoskop verwendet man zur Untersuchung der gesamten Netzhaut. Nach örtlicher Betäubung wird eine Speziallinse vor dem Auge des Patienten platziert, so dass der Arzt die gesamte Netzhaut klar durch die Vergrößerungsgläser sehen kann.

**Reflex:** Unwillkürliche, automatisch ablaufende Reaktion des Körpers auf einen Reiz. Beim Schlag auf eine Sehne mit dem Reflexhammer spannt sich z. B. ein Muskel an (Muskeleigenreflex).

**ZNS (zentrales Nervensystem):** Kommandozentrale des Körpers, bestehend aus Gehirn und Rückenmark.

### **b.) Therapie der MS [8, 37, 77, 118, 179]**

#### **1. Immunmodulatorische Substanzen zur Schubprophylaxe der Multiplen Sklerose:**

**Betainterferone:**

**Avonex<sup>®</sup>:** gentechnisch hergestelltes Interferon  $\beta$ -1a

**Rebif<sup>®</sup>:** gentechnisch hergestelltes Interferon  $\beta$ -1a

**Betainterferon (Betaferon<sup>®</sup>):** gentechnisch hergestelltes Interferon  $\beta$ -1b

#### **2. Behandlung eines akuten Schubs:**

**Glukokortikoide:** Im akuten Schub sind Kortikoide die Mittel der ersten Wahl.

**3. Cyclophosphamid:** Bei sehr schweren, lebensbedrohlichen Schüben mit **Endoxan**<sup>®</sup> (Reduzierung der Lymphozyten durch Antilympho-/Antithymozytenglobulin)

**4. Mitoxantron** wie Novantron<sup>®</sup> (alternativ zu **Cyclophosphamid** bzw. zu Endoxan<sup>®</sup>) ist ein Anthracenon und den Anthrazyklinen Doxorubicin und Daunorubicin verwandt.

#### **5. Prophylaktische Therapie**

**Zytostatika:** Azathioprin (Imurek<sup>®</sup>) ist ein Purinanalogen, das im Organismus zu 6-Mercaptopurin und Methylnitroimidazol metabolisiert wird.

**Linomide** ist ein synthetisch hergestellter Immunmodulator (Chinolin-3-Carboxamid), der die Aktivität der Natural Killer-(NK)-Zellen verstärkt und bestimmte Lymphozyten-Subpopulationen sowohl im Tierexperiment als auch im humanen Modell zu aktivieren vermag.

**Interferon** (Betaferon<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>, Rebit<sup>®</sup>) s.o.

**Glatirameracetat: Copolymer 1** ist ein synthetisches Tetrapeptid.

**Copaxone**<sup>®</sup> ist ein synthetisches Polypeptid aus den L-Aminosäuren  
Glutaminsäure, Lysin, Alanin und Thyrosin (GLAT).

**Immunglobuline:** Häufige Behandlung bei chronisch progredienter MS [8, 37 (S. 31 ff.)]

**Plasmapherese-/Lymphozytapherese:** eingesetzt im Fall schwerer Schübe bei unzureichender Wirksamkeit von Methylprednisolon i.v. sowie bei Verlaufsformen mit chronischer Progredienz

## **1.0 Einleitung**

### **1.1 Hindergrund und Fragestellung zur MS**

Die Multiple Sklerose (MS oder Enzephalomyelitis disseminata = ED) ist eine organische Erkrankung des Rückenmarks und des Gehirns, verursacht durch Entzündungsherde [8 (S. 550-564), 48, 50]. Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich also um verschiedene Funktionsstörungen des Nervensystems, bei der die Schutzhüllen zerstört werden, die die Nervenfasern umgeben. Zudem sind die Ursachen der Multiplen Sklerose immer noch unbekannt.

Die MS zählt zu den häufigsten entzündlichen neurologischen Erkrankungen in Mitteleuropa. Das reguläre Manifestationsalter liegt zwischen dem 20. bis 50. Lebensjahr; sie tritt meistens schubartig auf, wobei fast doppelt so viel Frauen wie Männer erkranken, nicht aber bei der chronisch progredienten Form. Bezüglich des Krankheitsverlaufs besteht im Prinzip kein geschlechtsspezifischer Unterschied, so Gold und Rieckmann [57]. Poser et al. [124] schätzten die Gesamtzahl der Erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland auf 100.000 bis 120.000 Patienten. Die Prävalenz für die Stadt Bochum wurde im Jahre 1994 mit über 95 Personen pro 100.000 Einwohner berechnet; die Anzahl der Neuerkrankungen wurde mit 6,1 pro 100.000 Einwohner/Jahr angegeben [13, 31, 65, 68, 89, 91, 108, 118, 185, 186, u.a.].

Nach weiteren epidemiologischen Studien und entsprechenden Metaanalysen betrug die Anzahl der MS-Patienten in Deutschland im Jahr 2000 zwischen 67.000 bis 138.000 [68, 128]. Dies entspricht einer Prävalenzquote der Patienten mit MS von rund 149 Patienten auf 100.000 Einwohner. Diese Angaben sind - unter Berücksichtigung regionaler Schwankungen und unterschiedlicher methodischer Erhebungskriterien - die höchsten in epidemiologischen Studien in Deutschland. Nach Poeck und Hacke [118] wird die Inzidenz in Zentraleuropa mit 3-7 Erkrankungen, die Prävalenz mit 30-60 Personen pro 100.000 Einwohner veranschlagt [vgl. auch: 8 (S. 550-564), 14, 47, 48, 55, 77, 81, 82, 185, u.a.].

Weiteren Untersuchungsergebnissen zufolge sind das Auftreten und die Häufigkeit der Multiplen Sklerose sehr wahrscheinlich geographisch bedingt. So nehmen die Manifestation und die Häufigkeit der Erkrankung mit wachsender Entfernung vom Äquator deutlich zu. Dementsprechend ist die MS in Europa - oberhalb des 46. Breitengrades -

wie auch in den USA - oberhalb des 28. Breitengrades - signifikant stärker als nahe am Äquator vertreten. Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass die Krankheit häufiger in den nördlichen und südlichen Breiten auftritt als in äquatorialen Gebieten [8 (S. 550-564), 31, 48, 50, 81, 82, 85, 89, 118, u.v.a.].

Die MS zeigt Assoziationen mit anderen Erkrankungen, z.B. mit Kopfschmerzen (Migräne). Dabei reichen die Angaben bisheriger Studien für die Prävalenz der Migräne bei MS von 2,1% [2, 37, 50, 147, 177] über 5% [50] bzw. 27% [177] bis sogar 52% [102]. Friederichs [50] konnte bei 71 (13,9%) der von 512 MS-Patienten die Diagnose Migräne feststellen; der Autor fand bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform der MS ca. 19% und bei der chronischen Verlaufsform der MS 9,6% eine Migräne vor [vgl. auch: 20, 41, 148, 168]. Nach weiteren Untersuchungen der letzten Jahre wird die Schmerzprävalenz der MS im Bereich von 50% bis 80% der Patienten eingeschätzt. In etwa einem Drittel der Fälle sollen Schmerzen für den MS-Patienten eines der am meisten störenden Symptome der Erkrankung sein. Friederichs [50] konnte ferner zeigen, dass - im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien - die Prävalenz der Migräne bei MS-Patienten signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung ist.

Diese Diskrepanzen lassen sich eher auf unterschiedliche Begriffsdefinitionen und/oder methodische Voraussetzungen zurückführen. So wurden die obig zitierten Untersuchungen unter Zuhilfenahme verschiedener Kopfschmerzkriterien durchgeführt. Stewart et al. [168] führten 1995 aus, dass ein wichtiger Grund für die Variationen in den ermittelten Migräne-Prävalenzen in den verschiedenen Kopfschmerzdefinitionen liegen kann. [vgl. auch: 56, 100, 166, 174, 177, u.a.].

Zur Fragestellung der vorliegenden Studie gehören v. a. folgende Untersuchungsziele: Anhand der im methodischen Teil ausgeführten Patienten-bezogenen und klinischen Merkmale liegen die Schwerpunkte dieser Studie insbesondere auf dem diagnostischen Wert neurophysiologischer Parameter insbesondere der EKP bei Multiple Sklerose Patienten.

Bei Patienten mit MS wird die Impulsleitung in den Nerven, bei denen die Myelinschicht geschädigt ist, verlangsamt. In diesen offenen/ungeschützten Bereichen tritt eine deutliche Verzögerung der übermittelnden Impulse ein. Die evozierten Potenziale stellen ableitbare Antwort-Potenziale des Gehirns nach verschiedenen Reizen dar. Differentialdiagnostisch werden in der Regel visuelle Reize (VEP = visuell evozierte Potenziale:

vgl. Kapitel 2.2.1), akustische (AEP = akustisch evozierte Potenziale) oder somato-sensorische (S-SEP = somato-sensorisch evozierte Potenziale) angewandt. Daneben spricht man von „Event-related potentials“, die kognitive Prozesse abbilden. Aus Veränderungen der Latenzzeiten sowie der Form des evozierten Potenzials im Seitenvergleich zwischen beiden Großhirnhemisphären kann auf Störungen im Leitungssystem und in den entsprechenden Hirnarealen geschlossen werden [6, 12, 37, 38, 40, 85, 97, 98, u.a.].

Nach Lowitsch [97, 98] liegt die Bedeutung von evozierten Potenzialen für die klinische Diagnostik in der Topographie und in der Aussage über die Pathophysiologie bzw. als Hinweis auf mögliche Ätiologien der MS. Näheres über die Ableitungen der VEP ist z.B. dem Beitrag von Lowitsch [97] zu entnehmen [6, 37, 38, 40, 85, u.a.].

Hingewiesen werden soll insbesondere darauf, dass vor der Ableitung von evozierten Potentialen verschiedene standardisierte Bedingungen geschaffen werden sollen. Bei den EKP berücksichtigt die Befunderhebung vor allem die Latenz der größten positiven Auslenkung (P2) sowie die P3-Komponente und Amplitude P3 sowie die Konfiguration des Potenzials. Vereinbarungsgemäß werden alle nach unten gerichteten Spitzen/Gipfel als positiv (P0, P1, P2, P3), alle nach oben gerichteten als negativ (N0, N1, N2, N3) bezeichnet. Zu Bemerkem ist dabei, dass das P3-Potenzial als Ausmaß kognitiver Fähigkeiten gilt und als Korrelat zerebraler Funktionsveränderungen des kognitiven Systems betrachtet wird.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei evozierten Potenzialen (EP bzw. EKP) die Zeit, die ein Reiz benötigt, um ins Gehirn zu gelangen, genau gemessen wird. Der Reiz kann dabei ein sich veränderndes Schachbrettmuster (VEP), aber auch ein Geräusch (AEP) oder ein leichter Schmerzreiz (SEP) sein. Aufgezeichnet wird die Veränderung der elektrischen Aktivität des Gehirns (Potential) durch diesen Reiz und die dafür benötigte Zeit (ms). Verzögerungen werden dann festgestellt, wenn die Testergebnisse mit der Zeit verglichen werden, die der Impuls bei einem Gesunden dafür im Mittel benötigt [6, 12, 37, 38, 40, 50, 55, u.a.].

In der vorliegenden Studie werden eventuelle Zusammenhänge zwischen Patientenbezogenen und klinischen Merkmalen sowie Befunden von Ereignis-korrelierten Parametern (wie P2, N2, P3, Amplitude P3) bei 168 MS-Patienten eingehend untersucht. Neben dem Geschlecht und Alter der Patienten werden auch die Krankheitsdauer, die Diagnoseart (Verlaufsform der MS), der gemäß der EDSS definierte Grad der Behinde-

rung nach Kurtzke [85-87, vgl. auch: 45] sowie verschiedene Messvariablen von evozierten Potenzialen (hier: nur VEP) und die Reaktionszeit (RTM) der Patienten bei der Testsituation überprüft. In Bezug auf die Therapiemöglichkeiten werden die ärztlich verordneten und dokumentierten Medikamente berücksichtigt und statistisch analysiert. Insbesondere sollen diejenigen Faktoren herausgestellt werden, die für MS ursächlich sind und das Ausmaß ihres Einflusses auf diese Krankheit bewirken.

Im Folgenden werden - im Rahmen einer kurzen Literaturbesprechung - spezifische Aspekte der MS dargelegt und erläutert.

## **1.2 Entstehung und Verlaufsformen der MS**

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei der an bestimmten Erkrankungsherden die Trennhülle der Nervenfasern befallen und zerstört wird. Insbesondere können diese Entzündungsherde Gehirn und Rückenmark an verschiedenen Orten befallen; hierbei spricht man von der Multiplen Sklerose (lateinisch: „multiplex“ = vielfach/ mehrfach). Diese Hirn- und Rückenmark-Erkrankung ruft gleichzeitig vielfältige zerebrale und spinale Symptome hervor. Zu den wesentlichen Symptomen zählen schmerzhafte Missempfindungen, Zittern, Lähmungen, Gefühls- und Sehstörungen u.a. Die unterschiedlichsten Ursachen kommen als Auslösefaktoren in Frage, wie z.B. das Masernvirus, Intoxikationen, Verletzungen, chronische Entzündungen, Schwäche des Immunsystems sowie die Aktivierung von T-Zellen (Killerzellen) gegen das Myelin mit folgender Entzündung der Zentralen Nervensystems (ZNS).

Der Krankheitsverlauf der MS ist sehr variabel und im Einzelfall schwer vorhersehbar; es handelt es sich bis dato um eine weitgehend ungeklärte Erkrankung, die die betroffenen Personen ein Leben lang begleitet [7, 8, 50, 77, 118, u.a.].

Die Diagnose der Multiplen Sklerose stützt sich auf die Anamnese, das aktuelle klinische und Liquor-Syndrom sowie auf neurophysiologischen und neuroradiologischen Zusatzuntersuchungen. Von den bildgebenden Verfahren kann die Kernspintomographie bzw. die Magnet-Resonanz-Tomographie (RTM) am ehesten klinisch undefinierte oder unsichere Demyelinisierungen erfassen (sichtbar machen). Diesbezügliche Befunde sollen allerdings nur zusammen mit den klinischen evidenzbezogenen Ergebnissen beurteilt werden.

Zipp et al. [192] meinen, dass das Zusammentreffen mehrerer ungünstiger Faktoren notwendig ist, um einen gewebeverformenden Prozess auszulösen. Die Diagnose „MS“ wird fortwährend nach einheitlichen Kriterien gestellt. Es besteht generell ein Konsens, dass sie nicht nur auf anamnestische und klinische Befunde, sondern auch auf labor-technische Daten wie Liquoruntersuchungen, die Ableitung evozierter Potenziale (EP) und Kernspinresonanz-Tomographie gestützt wird [vgl. auch: 16, 40, 54, 74, 97, 102].

In die im Juli 2000 von der Internationalen Expertenkommission zur MS-Diagnostik erstellten neuen Diagnosekriterien wurden Ergebnisse der kranialen MRT als wichtiger Bestandteil eingefügt.

Die von Poser [1983, 1996] früher angewendeten Kriterien für die Diagnose MS sind inzwischen überholt. Die von McDonald [2001: I4-I7; s. Online Literatur an Schluss des Literaturverzeichnisses] propagierten Diagnosekriterien für die MS wurden 2005 durch das „Internationale Forum“ revidiert [Online, I4]. Derzeit werden in Fachkreisen und in der neurologischen Praxis die von McDonald [a.a.O.] entwickelten diagnostischen Kriterien für die MS zugrundegelegt. Damit kann die Diagnose von MS-Patienten schneller und sicherer erfolgen. Nachstehend findet sich eine kurze Auflistung dieser Kriterien [modif. nach McDonald, 2005: vgl. dort Tabellen 1-4. In: Online I4]:

<b>Klinisches Erscheinungsbild:</b>	<b>Weitere notwendige Informationen:</b>
1. $\geq 2$ Schübe mit $\geq 2$ Läsionen (objektiv)	Keine erforderlich, aber Paraklinik darf nicht negativ sein
2. $\geq 2$ Schübe mit $\geq 1$ Läsion (objektiv)	<u>Räumliche Dissemination:</u> - im MRT (Berkhof-Kriterien) oder - $\geq 2$ Läsionen + Liquor oder - weiterer klinischer Schub mit anderer Lokalisation
3. 1 Schub mit $\geq 2$ Läsionen (objektiv)	<u>Zeitliche Dissemination:</u> - im MRT oder - weiterer klinischer Schub
4. 1 Schub mit 1 Läsion (objektiv) „Monosymptomatische Erstmanifestation“ „klinisch isoliertes Symptom“	<u>Räumliche Dissemination:</u> - im MRT oder - $\geq 2$ MRT-Läsionen + Liquor und <u>Zeitliche Dissemination:</u> - im MRT oder - weiterer klinischer Schub
5. Primär progressive MS (schleichende Progression seit Beginn)	Liquor und <u>Räumliche Dissemination:</u> - $\geq 9$ Hirnläsionen oder - $\geq 2$ Rückenmarksläsionen oder - 4 bis 8 Hirn- und 1 Rückenmarksläsion oder - VEP + 4 bis 8 Hirnläsionen oder - VEP + $< 4$ Hirn- 1 Rückenmarksläsion und <u>Zeitliche Dissemination:</u> - im MRT oder - kontinuierliche Progression über 1 Jahr

Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose ist durch verschiedene Verlaufsformen ausgeprägt; ihre Definition und nähere Beschreibung erfolgt im weiteren Kapitel 1.4.

In Bezug auf die Entstehung der MS geht man davon aus, dass für die Entwicklung der MS neben genetischen auch umweltbedingte Faktoren (wie Stress, Infektionen, Umweltschadstoffe u.Ä.) eine wichtige Rolle spielen [11, 34, 50, 55, 68, 102, 112, 113, 150].

Wiethölter [188 (10. Kapitel)] gibt folgende systematische Einteilung der möglichen Einflussfaktoren zur Ätiologie und Pathogenese der MS an:

- Umweltbedingte Faktoren,
- genetische Determinanten,
- Autoimmune Reaktionen.

Eine systematische Behandlung dieser drei möglichen Einflussquellen für die Entstehung der MS ist bislang Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen [37, 45, 55, 57, 77, 85, 102, 106, 127, 12]. Im Folgenden soll nur kurz über die Symptomatik und die diagnostischen Kriterien diskutiert werden (Kapitel 1.3).

Im Kapitel 1.4 werden zum einen die verschiedenen Verlaufsformen der MS und zum anderen die gebräuchlichen therapeutischen Möglichkeiten der MS anhand der berücksichtigten Literaturquellen ausführlicher beschrieben (Kapitel 1.4).

Zunächst ist festzuhalten, dass das Erscheinungsbild der MS von Fall zu Fall unterschiedlich ist. Sie kann z.B. erst bzw. primär schubförmig auftreten und einzelne Schübe ausweisen; später/sekundär kann sie in einen chronisch progredienten Verlauf übergehen. Diese komplexen Vorgänge mit den gebräuchlichen Begriffen wie „Schub“, „Remission“ oder „Progredienz“ sollen systematisch und genau definiert werden.

Bislang konnte gezeigt werden, dass verschiedene immunsuppressive Medikamente in der Lage sind, den Krankheitsverlauf der MS günstig zu beeinflussen [28, 37, 44, 57, 114, 120, u.a.]. Jedoch bleibt eine längerfristige Beeinflussung der Krankheit dadurch bislang unbefriedigend [43, 44, 73, 80, 164, 192]. Schönbeck und Hohlfeld [154] diskutierten die Wirksamkeit der Plasmapherese beim Einsatz in Krisensituationen der MS. Dadurch konnten aber keine anhaltenden Effekte bei der MS-Therapie erzielt werden.

Der Einsatz monoklonaler Antikörper, die vermutlich einen direkten Zugriff auf pathogenetisch relevante Zellstrukturen haben, bei MS-Behandlungen in den 80er Jahren ist mit negativen Nebenwirkungen behaftet gewesen [61, 62, 179, 180].

### **1.3 Klinische Symptomatik und diagnostische Kriterien**

Die Symptomatik der MS ist - wie oben eingegangen - unspezifisch und in ihrem Verlauf mannigfaltig. Insbesondere ist das ZNS direkt betroffen und wird von schweren Demyelinisierungsprozessen der Nerven begleitet. Dennoch sind gleichzeitig mehrere Symptome notwendig zur Diagnosestellung [97, 130]. Verschiedene Autoren geben einen Anteil von über 40% bei bestimmten Anfangssymptomen wie Sehstörungen, Parästhesien oder Lähmungen an. Im weiteren Verlauf können allerdings alle zentralen neurologischen Systeme betroffen sein. Der Krankheitsverlauf ist individuell sehr variabel und kann Jahrzehnte lang andauern. Die Anzahl/Häufigkeit der Schübe ist ebenso variabel [35]. McDonald et al. [104a] geben eine mittlere jährliche Häufigkeit von 0,8- bis 1,0-mal an.

Im normalen Verlauf der unbehandelten Erkrankung liegt die mittlere jährliche Schubrate in den ersten Jahren mit bis zu 1,8 Schüben am höchsten und nimmt dann in den Folgejahren um bis zu 80% ab. Diese Reduzierung der klinischen Schubrate entspricht nach heutigem Kenntnisstand dem natürlichen Verlauf. Nach McAlpine und Compston [in: 50] liegt die Schubrate nach zwei Jahren bei 0,42 pro Jahr und nach 10 Jahren bei 0,3 pro Jahr. Etwa 5% bis 10% der MS-Patienten haben nie Schübe; die Erkrankung nimmt von Beginn an einen schleichenden, unaufhaltsam primär chronisch progredienten Verlauf.

Für die Erhärtung und den Nachweis der Diagnose „MS-Patient“ sind verschiedene Untersuchungen erforderlich. In der Regel werden zur Diagnosefeststellung der MS neben anamnestischen, klinischen und Laboruntersuchungen von aktuellen Liquorproben weitere neurophysiologische und neuroradiologische Zusatzuntersuchungen herangezogen. Die evozierten Potenziale stellen nach sensorischen Reizen ableitbare Antwortpotenziale des Gehirns dar. Man unterscheidet visuelle (VEP = visuell evozierte Potenziale), akustische (AEP = akustisch evozierte Potenziale) oder somatosensorische (SSEP = somatosensorisch evozierte Potenziale) Reize. Aus Veränderungen der Latenzzeiten sowie der Form des evozierten Potenzials im Seitenvergleich zwischen beiden Großhirnhemisphären kann auf Störungen im Leitungssystem und in den entsprechenden Hirnarealen geschlossen werden. Untersuchungen der motorisch evozierten Potenziale (MEP) wurden selten durchgeführt.

Von den neurophysiologischen Untersuchungen weisen - nach Angstwurm u. Hohlfeld [8 (S. 550 f.)] - „die visuell evozierten Potenziale (VEP) am häufigsten klinisch stumme weitere und supraspinale Herde nach, die transkutane Cortexstimulation eine klinisch

noch unterschwellige Pyramidenbahnläsion“ [vgl. auch: 82]. Oft wird durch eine verlängerte Latenzzeit der VEP die Diagnose MS erhärtet, wenn z.B. unsichere Befunde oder undifferenzierte Beschwerden vorliegen [38].

Die Bedeutung neuroradiologischer Untersuchungen besteht darin, dass ein CT bzw. eine Magnetresonanztomographie (MRT) einen Gefäß- oder einen raumfordernden Prozess mit ähnlichen Beschwerden aufdecken kann. Diesem Verfahren ist somit über die Diagnose eine prognostische bzw. therapeutische Bedeutung zuzuschreiben [28, 51, 60, 74, 97, 118]. Hingewiesen werden soll auch darauf, dass bildgebende Verfahren manchmal mehrdeutig sind und zu falsch positiven Befunden führen können [118 (Kapitel 22, S. 503 ff.)]. Dies besagt, dass kernspintomographische Befunde nur zusammen mit den anderen anamnestischen, klinischen, neurophysiologischen und Laboruntersuchungen beurteilt werden müssen [8].

Was die Bewertung der für diese Untersuchung erhobenen EKP anbelangt, existiert ein umfangreiches Schrifttum über die Entwicklung und Anwendung von evozierten Potenzialen (EP) bei der Diagnostik der MS [8, 77, 97, 98, u.a.]. Nach Lowitsch [97] liegt (wie bereits erwähnt) die Bedeutung von EP für die klinische Diagnostik der MS in der „Topodiagnostik“ und unter bestimmten Bedingungen auch in der Aussage über die „Pathophysiologie“ und die Lokalisierung und Abgrenzung möglicher Ursachen.

Abgesehen vom derzeitigen Kenntnisstand über die neurophysiologischen Parameter stellen die Ableitungen von EP zur MS-Diagnostik in der neurologischen Forschung einen festen Bestandteil dar. Über deren Einsatz bei der methodisch-technischen Prozedur zur Datengewinnung und die Bedeutung visuell evozierter Potenziale für die vorliegende Untersuchung wird im methodischen Teil ausführlich berichtet (Kapitel 2.2.1).

Hingewiesen werden soll darauf, dass durch den Kontrast von EKP (EEG-/EOG-Ableitungen) in der Neurologie und Ophthalmologie viele Beschwerden aufgedeckt und objektiviert werden können. Nach Lowitsch [97 (S. 403 f.)] hat sich der Einsatz von VEP als Screening-Test bei MS-Verdacht, bei hereditären Krankheiten und als Verlaufstest, auch zur Überprüfung des Therapieerfolgs, bewährt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass als Diagnoseverfahren neben der anamnestischen und klinischen Untersuchung weitere Untersuchungsmethoden wie die evozierten Potenziale (VEP, SEP, AEP, MEP) [6, 12, 37, 38, 97, 98, u.a.], die Magnetresonanztomographie (MRT) [28, 51, 60, 74] und Laboruntersuchungen von Liquorproben herangezogen werden [13, 118, 142, 11, u.a.].

## 1.4 Verlauf der MS und Therapiemöglichkeiten

Übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen zufolge beginnt die Krankheit in der Regel zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Sie tritt sehr selten im Pubertätsalter oder nach dem 50 Lebensjahr auf.

Die MS verläuft zu 80-90% zunächst schubförmig und bei höchstens 20% von Beginn an primär bzw. sekundär chronisch progredient. Es gibt allerdings je nach Schwerpunkt der Krankheit detaillierte Klassifikationszuweisungen mit weiteren Kategorien [37, 55, 77, 99, 118, u.a.].

Die MS zeigt verschiedene Verlaufsformen. In der gängigen Praxis unterscheidet man zwischen „schubförmig remittierenden (RR/Sf)“, „primär (PP-MS) und/oder sekundär (SP-MS) chronisch progredienten“, „benignen oder klinisch stummen“ und „malignen“ Verläufen [37, 38, 94, 99]. Als Schub wird das erstmalige oder wiederholte Auftreten von Symptomen bezeichnet, die mindestens über einen Zeitraum von 24 Stunden anhalten. Eine schubförmig remittierende MS kann meistens (bis zu 60%) im weiteren Verlauf der Erkrankung in eine sekundär-progrediente Form übergehen. Bei der primär chronisch progredienten Form lassen sich keine getrennten Schübe abgrenzen; die Lage des Patienten wird durch einen schleichenden Prozess rapide verschlimmert. Signifikant mehr Frauen zeigen einen schubförmig remittierenden Verlauf als Männer.

Die „benigne MS“ zeichnet sich durch einen gutartigen Verlauf aus, bei dem viele Jahre nach Krankheitseintritt im Grunde noch alle neurologischen Funktionen intakt geblieben sind. Die Art wird auch als klinisch „stumme“ MS charakterisiert. Die „maligne MS“ vom Marburg-Typ ist durch einen sehr schnell fortschreitenden Krankheitsprozess bezeichnet, der innerhalb kurzer Zeit zum Exitus führt. Zusätzlich werden einige Sonderformen von MS-Verläufen unterschieden [37, 50, 94, 95, 99, 107].

Nach Kesselring [82] werden grundsätzlich folgende Verlaufsformen der MS unterschieden: primär schubförmig (59%), remittierend progredient (23%) und primär chronisch progredient (18%). Patienten mit einer primären schubförmig verlaufenden MS haben eine mittlere Überlebenserwartung von über 25 Jahren, und nach dem ersten Schub können etwa 30% der Erkrankten ihren Beruf weiter ausüben. Demgegenüber hat die primär chronisch progrediente Form eine wesentlich schlechtere Prognose, die mittlere Überlebenszeit nach Krankheitsbeginn beträgt 15 Jahre [vgl. auch: 7, 23, 55, 99, 118].

Die klinischen Verlaufsformen und Symptome der MS sind nach neurophysiologischen und/oder neuroradiologischen Verlaufsbeobachtungen und Liquorbefunden im Intervall von Schüben das Krankheitsspektrum im Hirn und Rückenmark nicht eindeutig verifizierbar; so wird manchmal eine sogenannte „klinisch stumm“ gebliebene MS erst durch Autopsie post mortem bewiesen [55, 66, 99].

Schubförmige Verläufe kommen häufiger bei Jüngeren, primär chronische am häufigsten nach dem 40. Lebensjahr vor; folglich geht ein höheres Risiko mit einer in Bezug auf das Patienten Alter spät beginnenden MS einher. Bei 25-50% der Patienten erfolgt der zweite Schub innerhalb eines Jahres, bei über die Hälfte der MS-Patienten im Zeitraum von bis zu 3 Jahren nach dem ersten Schub [108, 118, 13]. Eine frühe individuelle Prognose ist zu Beginn der Erkrankung sehr schwer bzw. nicht möglich zu stellen. Auch eine Voraussage der Lebenserwartung kann nicht bestimmt werden, da die Lebenserwartung durch die Erkrankung meistens kaum verkürzt wird.

Nach dem bisherigen Kenntnistand ist davon auszugehen, dass die MS eine gute Prognose hat; medikamentöse und physiotherapeutische Maßnahmen können Schübe abkürzen und die Symptomatik weitgehend bessern bzw. mittelfristig stabil halten [77, 118]. So können Kortikosteroide im akuten Schub als die Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden [175]. In vital bedrohlichen Situationen wird eine Plasmapherese durchgeführt [155].

Zu positiven Ergebnissen führte in multizentrischen Studien der Einsatz von Interferon (Interferon- $\beta$  (Betainterferon, Betaferon<sup>®</sup>; Avonex<sup>®</sup>; Rebif<sup>®</sup>). Gute Erfolge werden auch durch Immunglobuline erzielt, wobei die positive Wirkung auf eine Verminderung der Schubfrequenz zum Ausdruck kommt und die Schwere der Krankheit merkbar verbessert wird. Vor allem ist darauf zu achten, dass unerwünschte Nebenwirkungen eintreten können und in der Schwangerschaft darf keine medikamentöse Behandlung stattfinden. In tierexperimentellen Studien und beim Menschen konnte gezeigt werden, dass eine Hormonbehandlung mit Testosteron (Dihydrotestosteron: ‚DHT‘) in der Schwangerschaft einen positiven Schutzeffekt auslöst. Durch Behandlung mit dem Schwangerschaftshormon Estriol bzw. Estradiol (E2) konnte auch eine Reduktion der Schubhäufigkeit im letzten Drittel der Schwangerschaftszeit bei Frauen mit ‚Relapsing-Remitting MS‘ erreicht werden [5, 54, 63, 67, 130, 136, 176].

Dagegen sind chronische Verlaufsformen der MS medikamentös schwer bzw. kaum beeinflussbar. Behandlungen mit Endoxan oder Mitoxantron werden derzeit bei einem schnell progredienten, chronischen Verlauf verabreicht. Nach Poeck und Hacke [118]

ist ein Einfluss von Interferon auf den primär chronischen Verlauf der MS bisher nicht eindeutig bewiesen. Jedoch können sekundär chronische Verläufe positiv beeinflusst werden. Genaue Angaben zur Verabreichungsart und zum Wirkmechanismus der medikamentösen Therapie der MS finden sich z.B. bei Poeck und Hacke [118 (S. 511 ff.)]. Individuell gestaltete Krankengymnastik und Ernährung (z.B. Rohkosternährung) sind zusätzlich empfehlenswert [18, 37, 39, 57, 102, 159, 189].

Beim schubförmigen Verlauf bleibt die Schubhäufigkeit mit im Mittel 0,2 bis 1,25 Schüben pro Jahr fast konstant. Eine sekundäre Progression kann sich allerdings jederzeit entwickeln. Wie häufig und wie lange die Erkrankung im chronischen Zustand klinisch stationär bleiben kann, ist bislang undefinierbar, weil sie schwer vorhersehbar/feststellbar ist. Ob und inwiefern dies biochemische/immunologische Prozesse bedingen, ist ebenso unbekannt. Bei jüngeren Patienten kann die MS monosymptomatisch mit einer Optikusneuritis (36%) oder mit Parästhesien (33%) eintreten; bei Älteren begleiten die MS oft Paresen und Sensibilitätsstörungen (polysymptomatisch: ca. 50%) [50, 118, I3].

Über das Auftreten anderer Begleitkrankheiten mit der MS wird in der Literatur vielerorts berichtet [9, 22, 25, 37, 50, 70, 77, 103, 166, 167, u.v.a.]. Nach Seidel u. Gehlen [161] werden z.B. Schmerzsymptome bei MS zwischen 11% und 45% der Fälle angegeben. Es besteht dabei eine positive Korrelation zwischen der Krankheitsdauer der MS und der Häufigkeit verschiedener Schmerzsyndrome.

So kann eine isolierte Optikusneuritis das erste Symptom einer MS sein. In einer Nachbeobachtung von 102 Patienten fanden Ghezzi et al. [I3], dass nach einem mittleren Zeitraum von  $2,3 \pm 1,6$  Jahren 37 (36,3%) der Patienten eine MS entwickelt hatten. Diese kam nach 2 weiteren Jahren bei 13%, nach 4 Jahren bei 30% und nach 6 Jahren bei 37% vor, nach 8 bis 10 Jahren betrug der Anteil 42%. Geschlecht, Alter und Jahreszeit beim Auftreten der Optikusneuritis hatten keinen Einfluss auf diese Entwicklung der MS.

Poser [127] berichtete von einer 1-1,5%-igen Prävalenz einer Trigeminus-Neuralgie als Frühsymptom im Zusammenhang mit einer MS. Der Autor gab ferner eine Optikusneuritis in 35% der Fälle als Erstsymptom an und in 62% der Fälle trat dies im Gesamtverlauf der Erkrankung auf. Als weitere Schmerzsyndrome werden u.a. das Nackenbeugezeichen (Lhermitte) und Wirbelsäulebeschwerden angeführt. Das Lhermitte-Zeichen, worunter man Parästhesien bei Beugung des Kopfes auf die Brust meist entlang der Wirbelsäule nach unten oder in die Arme bzw. Beine ausstrahlend versteht, ist unспе-

fisch. So gibt Kesselring [82] an, dass 60% der Rollstuhlfahrer in einer Schweizer Spezialklinik über Nackenschmerzen klagten [vgl. auch: 160].

Insgesamt ist davon auszugehen, dass obwohl der Schmerz kein typisches Leitsymptom der MS ist, viele MS-Patienten über verschiedene Schmerzen wie Gelenk- und/oder Knochenschmerzen, schmerzhafte Muskelverspannungen, Blasenbeschwerden etc. klagten [37, 50, 77, 102, 118, 160, u.a.].

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann festgestellt werden, dass die Erst-Symptome kein Indiz für die Zahl, den Zeitpunkt, die Dauer, die Erscheinungsform und die Schwere nachfolgender Schübe sowie für den weiteren Krankheitsverlauf insgesamt darstellen. Bisherigen Ergebnissen zufolge, besteht eine signifikante Korrelation z.B. zwischen einer Optikusneuritis und der MS-Entstehung (50-80%). Die Verlaufsform der MS ist hierbei unabhängig vom Patientenalter [99]. Zudem ist es auch möglich, dass eine chronische Progression in jedem Lebensalter eine ungünstigere Prognose als ein schubförmiger Verlauf hat. Weitere Autoren haben einen Zusammenhang zwischen MS- und Migräne-Patienten hergeleitet [50, 70, 77, 100, 102, 105, 118, 148, 177, u.a.].

Obwohl bislang keine 100%-ige Heilung der MS möglich ist, führt sie nicht unbedingt zu schweren Behinderungen. So sind über 50% aller MS Patienten mindestens 15 Jahre nach Krankheitsmanifestation ohne Therapie in der Lage selbstständig zu gehen. Die Letalität der MS-Patienten an den direkten Folgen der Erkrankung wird mit unter 10% veranschlagt [68, 135]. Nach katamnestischen Studien wird eine mittlere Lebenserwartung von über 25 Jahren nach dem Auftreten der ersten Symptome geschätzt [8, 118, 135, 146].

Im Allgemeinen können moderne Behandlungsmöglichkeiten den Krankheitsverlauf und die Symptomatik der MS positiv beeinflussen. Damit werden die Anzahl und die Schwere der einzelnen Krankheitsschübe vermindert und/oder die Zunahme der Behinderung gebremst. Derzeit stehen mit dem Betainterferon und Copolymer Präparate zur Verfügung, die den Verlauf und die Progression der Krankheit positiv zu beeinflussen vermögen. Gegebenenfalls ist die Verabreichung von Kortikoiden im akuten Stadium sehr nützlich und notwendig [5, 37, 39, 59, 75, 175, 176, u.a.]. Parallel zählen zu den allgemeinen Behandlungsmethoden - durch Begleitung eines Neurologen - individuell durchgeführte Krankengymnastik, ggf. Logopädie und Ergotherapie sowie spezielle Ernährungsmaßnahmen und Vitamingaben und nicht zuletzt psychologische Betreuungsmaßnahmen [vgl. auch: 37, 47, 55, 153, 190, 192].

## 2.0 Methode

### 2.1 Untersuchungsziele und Fragestellung

Im Einzelnen befasst sich die vorliegende Untersuchung mit folgenden Fragen:

1. Es wird überprüft, ob und inwieweit eventuelle Zusammenhänge unter den Variablen Geschlecht, Patientenalter und Krankheitsdauer, Schweregrad und Verlaufsf orm der MS vorkommen.
2. Die eingenommenen Medikamente werden entsprechend erfasst und analysiert. Eventuelle Behandlungsunterschiede bzw. Zusammenhänge mit weiteren Einflussvariablen werden überprüft.
3. Schwerpunktmäßig soll in der vorliegenden Untersuchung die Wertigkeit von EKP (der Latenzen von P2, N2, P3, Amplitude P3) bzw. von der Reaktionszeit (RTM) des Patienten zur Diagnoseerstellung und Verlaufsp arameter bei 168 MS-Patienten untersucht werden. Als Vergleichsdaten (Kontrolle) für die erhobenen EKP dienten die in der Klinik vorliegenden Auflistungen von standardisierten Latenznormwerten für das Potenzial „P3“ (vgl. Tabelle 1b). Die Latenzen werden mit der Messeinheit „ms“ (Millisekunden) nach Reizbeginn repräsentiert. Die RTM (ms) wurde automatisch durch den angeschlossenen PC gemessen. Für die Amplitude der P3 gilt im Vergleich zur Prästimulus-Nulllinie die Einheit „ $\mu$ V“ (Mikrovolt; vgl. auch Kapitel 2.2.1).

Hingewiesen werden soll insbesondere darauf, dass Vergleiche zwischen dem 1. und 2. Untersuchungstermin (gegebenenfalls auch zwischen dem 1., 2. und 3. Untersuchungstermin) mit denselben Patiententeilgruppen durchgeführt, analysiert und bewertet werden.

Ein Schwerpunkt der Untersuchung stellt der Schweregrad der Erkrankung gemäß der „Expanded Disability Status Scala (EDSS)“ nach Kurtzke [87] dar. Diese Skala wird zur Beschreibung des neurologischen Behinderungsgrades verwendet. Hierbei werden die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung zu einem gemeinsamen Maß von 0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10 (Tod durch MS) zusammengesetzt, wobei Zwischenschritte zu 0,5 möglich sind. Es handelt sich um eine Ordinalskala mit nichtlinearen Stufen. Ein EDSS-Wert unter 3,5 Grad beschreibt Patienten, die weitgehend ohne Probleme gehfähig sind, während Patienten mit EDSS > 4,0 in Bezug auf die Einschränkung der Gehstrecke beurteilt werden. Patienten mit Rollstuhlangewiesenheit

oder noch größerer Beeinträchtigung (fremde Hilfe notwendig) werden mit EDSS > 7,0 klassifiziert. Es handelt sich also um die Quantifizierung von vorliegenden realen Patienteneinschränkungen [50, 55, 77, 88].

Welche Faktoren den Behinderungsgrad der MS-Patienten beeinflussen und in welchem Ausmaß der EDSS-Grad von ihnen bestimmt wird, soll im Folgenden untersucht werden. Die Diagnose/Verläufe und die medikamentöse Behandlung der untersuchten MS-Patienten bilden ebenso wesentliche Ziele der vorliegenden Arbeit. Als Indikatoren für die Bewertung kognitiver Fähigkeiten der MS-Patienten dienen insbesondere die EKP, zudem wurde - neben demographischen Patienten-Merkmalen - die mittlere Reaktionszeit (RTM) der MS-Patienten berücksichtigt und bewertet.

## **2.2 Ort, Zeitdauer und Modus der Datengewinnung**

Bei der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 168 MS Patienten aus der Archivdokumentation der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster erhoben, elektronisch erfasst und ausgewertet.

Anhand eines persönlich entwickelten Fragebogens wurden anonym die notwendigen Patientendaten unter Aufsicht des Archivpersonals der Klinik zusammentragen. Die Datenerhebung wurde im Zeitraum 01.06.2005 bis zum 30.05.2006 durchgeführt.

Anschließend wurden die Daten als Excel-Datei nach verschiedenen Merkmalen zusammengetragen und kategorisiert. Es fanden notwendige Überprüfungen auf Korrektheit bzw. Fehlerelimination der Daten statt; für die folgende statistische Auswertung wurden diese Daten als SPSS-Datei adäquat erfasst (vgl. Kapitel 2.3, Tabelle 1a). Mit der weiteren Bearbeitung und statistischen Auswertung wurde ein zusätzlicher Zeitraum von über 6 Monaten beansprucht.

### **2.2.1 Ableitung und Bewertung der EKP**

#### **2.2.1.1 Stimulation**

Während der Ableitung der EKP saß der Patient möglichst entspannt in einem bequemen Lehnstuhl. Die Stimulation erfolgte visuell, als Reize dienten verschiedenfarbige Lichtblitze. Die Lichtblitze wurden von einer 40w Lampe erzeugt, und auf eine 36 x 24 cm große Mattscheibe projiziert, welche sich in einem Abstand von 1,5 m in Augenhöhe des Patienten befand. In der Mitte der Mattscheibe war ein grau abgesetzter Kreis mit einem Durchmesser von 5 cm, den der Patient während des Untersuchungsdurchlaufs

mit den Augen fixieren sollte, um größere Augenbewegungen zu vermeiden. Die Untersuchung fand in einem abgedunkelten, fensterlosen Raum statt, so dass der Patient sich ganz auf die Lichtreize konzentrieren konnte.

Die visuelle Stimulation erfolgte mit einem Oddball-Paradigma, bei dem zwei qualitativ unterschiedliche Reize in randomisierter Reihenfolge dargeboten wurden. Der seltener erscheinende Reiz fungierte dabei als aufgabenrelevanter Ziel-Reiz (target), der häufigere Nicht-Zielreiz (non-target) sollte dagegen ignoriert werden. Als Nicht-Ziel-Reiz diente die Erleuchtung der Mattscheibe mit weißem Licht für 100 ms, als Zielreiz die gleiche Erleuchtung mit rotem Licht. Der Abstand zwischen den Reizen (Interstimulusintervall) betrug 1800 ms. Ein Untersuchungsdurchlauf umfasste die Darbietung von 200 Reizen. Davon handelt es sich bei 30 Reizen (15%) um rote Lichtblitze (Zielreiz) und bei 170 Reizen (85%) um weiße Lichtblitze (Nicht-Zielreiz). Bei einem Interstimulusintervall von 1800 ms dauerte ein Untersuchungsdurchlauf also genau sechs Minuten. Jede Untersuchung umfasste zwei Untersuchungsdurchläufe der oben beschriebenen Art. Zwischen beiden Durchläufen lag eine vorgegebene Pause von drei Minuten. Erzeugt wurden die Reize durch einen externen Stimulator, angesteuert durch einen Rechner mit einer eigenständig entwickelten Software, dem EKP-Programm.

### **2.2.1.2 Registrierung des EEG**

Während der beiden Untersuchungsdurchläufe wurde das EEG durch ein EEG-Gerät der Marke „Siemens-Elena Minograf EEG 21“ abgeleitet. Ableitort war, dem 10-20-System entsprechend, Pz in unipolarer Schaltung gegen das rechte Ohrläppchen A2. Die Massen G1 und G2 wurden über Fpz und Oz gesetzt. Zur korrekten Platzierung aller Elektroden wurde vor dem Anlegen der Abstand zwischen Glabella und Protuberantia occipitalis externa am Kopf des Patienten ausgemessen. Die Hälfte dieser Strecke entsprach der Schädelmitte und stellte den Ableitort für Cz dar, an dem sich auch die anderen Ableitorte orientierten. Simultan zum EEG wurde durch Elektroden lateral der Augen und einer Elektrode zwischen den Augenbrauen das EOG abgeleitet. Zur Registrierung horizontaler Augenbewegungen wurde die Elektrode lateral des linken Auges gegen die Elektrode lateral des rechten Auges bipolar verschaltet; zur Registrierung vertikaler Augenbewegungen diente die Elektrode zwischen den Augenbrauen, geschaltet gegen die Elektrode lateral des rechten Auges. Bei den Elektroden handelte es sich um Ag/AgCl-Elektroden. Die Empfindlichkeit des EEG-Gerätes war auf 20 Mikrovolt (uV) eingestellt, die Zeitkonstante auf 1,2 ms. Die obere und untere Grenzfrequenz des

Bandpassfilters lag bei 70 Hz bzw. 0,1 Hz. Die registrierten Potenziale wurden von einem externen Verstärker verstärkt, durch die A/D-Karte DT2812A der Firma Data Translation Inc. digitalisiert und auf einen 80486-PC übertragen.

Ebenfalls erfasst wurde die Reaktionszeit als Beginn des Knopfdrucks.

### **2.2.1.3 Aufzeichnung der EKP**

Die Aufzeichnung des EEG/EOG erfolgte mit Hilfe des schon erwähnten EKP-Programms. Das EKP-Programm als wichtigstes Element der EKP-Anlage ermöglicht erst die digitale Aufzeichnung und anschließende Auswertung der Potenzialkurven. Das Programm steuert weiterhin den Stimulator (s.o.) und triggert die Aufzeichnung des EEG/EOG.

Die Aufzeichnung erfolgte über 1500 ms, dabei entfielen 300 ms auf die Zeit vor dem Reiz (Prästimulus) und 1200 ms auf die Zeit danach (Poststimulus), die restlichen 300 ms benötigte das Programm zur Speicherung der aufgezeichneten Werte, die Abtastrate lag bei 4 ms. Es wurden also pro Untersuchungsdurchlauf den 200 Reizen entsprechend 200 Potenzialkurven in gerechneter Form gespeichert. Zu diesen Kurven kamen noch ca. 4 - 5 Eichkurven, deren Ableitung das EKP-Programm vor Beginn der ersten Untersuchung verlangte.

### **2.2.1.4 Auswertung der Aufzeichnungen**

Vor der eigentlichen Darstellung der gemittelten EKP-Kurven und deren Auswertung erfolgte eine manuelle Selektion der einzelnen, für jeden Reiz abgeleiteten Kurven. Selektioniert wurde aus den 170 Nicht-Zielreiz-Kurven des ersten Untersuchungsdurchlaufes sowie aus den insgesamt 60 Zielreiz-Kurven aus beiden Untersuchungsdurchläufen. Die 170 Nicht-Zielreiz-Kurven des zweiten Untersuchungsdurchlaufes wurden ignoriert. In die spätere Auswertung gingen somit nur Einzelreizkurven ein, die nicht von Artefakten, z.B. Muskelartefakten, überlagert waren. Das Erkennen von Artefakten durch Augenbewegungen ermöglichte die parallel zu jeder Einzelreizkurve dargestellte zugehörige EOG-Kurve. Es wurden nur Untersuchungsdurchläufe verwertet, die wenigstens 50% artefaktfreie Kurven aufwiesen.

Das EKP-Programm erstellte anschließend die endgültigen Potenzialkurven durch getrenntes Mitteln der nicht aussortierten Zielreiz- und Nicht-Zielreiz-Kurven. Auf diese Weise erhielt man eine Non-target-Kurve sowie für jeden Untersuchungsdurchlauf eine Target-Kurve. Die drei Kurven wurden unter Berücksichtigung der biologischen Nullli-

nie vor Stimulusbeginn übereinander gelegt. Am unteren Rang dieser Darstellung erschienen die gemittelten EOG-Kurven, die durch ihren flachen Verlauf anzeigen, dass keine systematischen Augenbewegungen während der Zielreize gemacht wurden.

In einem weiteren Schritt erfolgte die gemeinsame Auswertung der Target-Kurven. Ermittelt wurden die Latenzen der P2, N2 und P3. Auf die Auswertung der P1 und N1 wurde verzichtet, da diese Komponenten meist nicht differenzierbar waren.

Das Ausmessen der einzelnen Latenzen erfolgte halbautomatisch. An die EKP-Komponenten wurden jeweils die Tangenten angelegt, dass sie möglichst dem Verlauf der übereinanderliegenden Potenzial-Ausschläge beider Target-Kurven gerecht wurden. Aus dem Schnittpunkt der Tangenten, welcher Idealerweise genau zwischen den Peaks beider Potentiale liegen sollte, wurde vom EKP-Programm die zugehörige Latenz errechnet. Die Latenzen werden in Millisekunden (ms) nach Reizbeginn angegeben. Simultan zur Ableitung der EKP wurden auch die Reaktionszeiten registriert. Sie resultieren aus der Anweisung an den Patienten, bei Erscheinen eines Ziel-Reizes möglichst schnell einen Knopf zu drücken (s.o.). Zeitpunkt und Dauer des Knopfdruckes wurden vom EKP-Programm erfasst und digitalisiert. Die Daten wurden in Form einer Rechteckkurve zu jeder Target-Kurve dargestellt. Die einzelnen Reaktionszeitkurven unterlagen ebenso wie die Target-Kurven und Non-Target-Kurven einer Selektion, durch die Artefakte ausgeschlossen werden sollten. Wurden während eines Ziel-Reizes versehentlich nicht der Knopf gedrückt, war ein weiteres Ausschlusskriterium bei der anfänglichen Auswahl der Kurven erfüllt. Entsprechend der Mittelung der Target-Kurven erhielt man für jeden Untersuchungsdurchlauf auch eine geaveragte Reaktionszeitkurve.

Der Anfang des Kurvenausschlages markierte den Beginn des Knopfdruckes und stellte somit die eigentliche Reaktionszeit dar. Bestimmt wurde die durch den PC automatisch berechnete mittlere Reaktionszeit (RTM) für beide Durchläufe zusammen. Die Reaktionszeiten sind in Millisekunden (ms) nach Reizbeginn angegeben, die Amplitude der P3 im Vergleich zur Prästimulus-Nulllinie in  $\mu\text{V}$ .

### **2.3 Angewandte statistische Verfahren und Auswertung**

Die erhobenen Daten werden durch die in Tabelle 1a aufgelisteten Variablen repräsentiert. In entsprechenden Übersichtstabellen und/oder

Abbildungen werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung beschrieben und erläutert (Abschnitt 3.0).

Tab. 1a: Erhobene und untersuchte Variablen

Code: Variable	Labels:
V01: Lfd-Nr	
V02: Name (leeres Feld)	
V03a: P3-Latenzwerte	Referenzwerte (vgl. Tabelle 1b)
V03b: Alter wie V03 (kodiert)	angepasst gemäß Referenzwerte
V03: Alter (Jahre)	
V04a: P3_Alter2	
V04b: Alter wie V04 (kodiert)	angepasst gemäß Referenzwerte
V04: Alter2	
V05a: P3_Alter3	
V05b: Alter wie V05 (kodiert)	angepasst gemäß Referenzwerte
V05: Alter3	
V06: Geb.-Datum	
V07: Geschlecht	1 = Männer; 2 = Frauen
V08: Diagnose1	1 = Prim chr Progr; 2 = Schubf MS; 3 = Sek chr Progr MS.
V09: Diagnose2	(RR=realapsing-remittng; PP=primary progressive;
V10: Diagnose3	SP=secondary progressive)
V11: EDSS1	Expanded Disability Status Scale (Scores: 0 - 10). Behinderungsgrad Hier drei Gruppen: 1: bis 2,5 Grad; 2: 2,6-5 Grad; 3: 5,1-7,5 Grad (Nach Kurtzke [87,88]: Wertebereich 1 bis 10 Grad)
V12: EDSS2	
V13: EDSS3	
V14: Therapie1	1=Avonex; 2=Betaferon; 3=Copaxone; 4=Immunglobuline; 5=Imurek; 6=Linomide; 7=Rebif; 9=keine medik. Therapie
V15: Therapie2	
V16: Therapie3	
V17: P2a (ms)	EKP
V18: P2b (ms)	
V19: P2c (ms)	
V20: N2a (ms)	EKP
V21: N2b (ms)	
V22: N2c (ms)	
V23: P3a (ms)	EKP
V23a: V03a+V23 (ms)	
V24: P3b (ms)	EKP
V24a: V04a+V24 (ms)	
V25: P3c (ms)	EKP
V25a: V05a+V25 (ms)	
V26: Amplitude P31 (µV)	EKP
V27: Amplitude P32 (µV)	
V28: Amplitude P33 (µV)	
V29: RTM1 (ms)	Mittlere Reaktionszeit
V30: RTM2 (ms)	
V31: RTM3 (ms)	
V32: Zeit/Monate (v33+v34)	Stichdatum: 80 Monate
V33: letzt1	Datum letzter Untersuchung
V34: letzt2	Datum letzter Untersuchung
V35: Status	0=trifft nicht zu; 1=trifft zu
Z1: V03a-V23	Differenzwert (1. Termin)
Z2: V03a-V24	
Z3: V03a-V25	
Z1a: z1+v03(1-6)	Pathologie (1. Termin)
Z2a: z2+v04(1-6)	
Z3a: z3+v05(1-6)	
U1a: wie z1a	Pathologie: -1 = pathologisch; 2 = nicht pathologisch (1.Termin)
U2a: wie z2a	
U3a: wie z3a	

V17 bis V28: VEP = Visuell Evozierte Potenziale

Die Tabelle 1b enthält die laboreigenen Referenzwerte für das Ereignis-Korrelierte-Potenzial (EKP) „P3“, die als Kontrolle dienten (vgl. voriges Kapitel 2.2.1). Diese Latenznormwerte sind Erfahrungswerte, die zu einem entsprechenden Patientenalter normiert sind und für die Beurteilung des kognitiven Zustands einer Person geeignet sind.

Tab. 1b: Laboreigene Latenznormwerte für das EKP „P3“ nach Altersstufen angepasst ( $X \pm S$  = Mittelwert und einfache Standardabweichung)

Nr.	Alter (Jahre)	P3 Referenzwert (Latenznormwert): $X \pm S$
1.	13 - 15	$425 \pm 70$
2.	16 - 19	$411 \pm 56$
3.	20 - 29	$399 \pm 21$
4.	30 - 39	$405 \pm 15$
5.	40 - 49	$414 \pm 15$
6.	50 - 59	$419 \pm 21$
7.	60 - 69	$423 \pm 17$
8.	> 69	$433 \pm 9$

Wie aus Tabelle 1a ersichtlich ist, sind die erhobenen Merkmale unterschiedlicher Art, d.h. stetiger/quantitativer oder qualitativer Natur, nominal oder ordinal skaliert u. Ä. Dementsprechend werden für die Auswertung (beschreibende und analytische Statistik) jeweils adäquate statistische Verfahren herangezogen. Je nach Datenart kamen entweder nicht parametrische und/oder parametrische Verfahren (uni-, bi- oder multivariat) zum Einsatz. Aufgrund der jeweiligen Fragestellung wurden die verschiedenen Variablen bzw. Teilgruppen auf Zusammenhänge und/oder Unterschiede untersucht. Die Ergebnisse werden anhand der berechneten Prüfgrößen wie Zusammenhangsmaße (Korrelationskoeffizienten), F-/t-/ $\chi^2$ -Werte, U-/Z-Werte, u.Ä. auf Signifikanz beurteilt.

Neben allgemein beschreibenden Verfahren und adäquaten grafischen Darstellungen wurden für Signifikanzvergleiche analytische Methoden herangezogen. Alle inferenzstatistische Analysen wurden entsprechend gängiger Arbeitsfestlegung auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  (bzw. 5%) und bei zweiseitiger Fragestellung durchgeführt.

Demnach wurden zur Überprüfung der Verteilungsform für die einzelnen Merkmale die entsprechenden Kenngrößen wie Mittelwert, Median, Standardabweichungen, Schiefe, Exzess, Häufigkeiten, Korrelations-, Regressionskoeffizienten u. Ä. berechnet. Gegebenenfalls wurden die Merkmalsausprägungen (Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte,

Mediane etc.) auch grafisch dargestellt, um einen schnellen visuellen Eindruck der Merkmalseigenschaften zu ermöglichen.

Die statistische Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen und/oder Verteilungsformen erfolgte hierbei anhand des  $\chi^2$ -Tests (als Prüfgröße dient der berechnete  $\chi^2$ -Wert). Für Mittelwertunterschiede wurden einfache nicht- oder parametrische Tests (wie Kruskal-Wallis-, U-/Wilcoxon-, t-Test, u. Ä.) gegebenenfalls auch multiple statistische Verfahren (z. B. Korrelations-, Regressions-/Varianzanalyse) herangezogen [10, 143]. Generell wurden die Daten auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov- und/oder Shapiro-Wilk-Tests überprüft.

Für die Signifikanzprüfung - der mittels uni-, bi-/multivariater statistischer Verfahren erzielten Ergebnisse - wurde (vereinbarungsgemäß wie bereits erwähnt) eine 5%-ige Irrtumswahrscheinlichkeit (d. h.  $p \leq 0,05$ ) zugrundegelegt.

Im Folgenden werden jedoch die mittels der SPSS-Programm-Sammlung gefundenen Signifikanzen ( $p \leq \dots$ ) jeweils genau angegeben (vgl. z. B. Tabelle T01).

Ist die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit aus einem statistischen Test/Verfahren kleiner als das vereinbarte 5%-ige Niveau, dann wird die aufgestellte Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verworfen. Trifft dies nicht zu, dann ist das kein Grund die Nullhypothese abzulehnen; das heißt, statistisch besteht kein signifikanter Unterschied bzw. Zusammenhang zwischen den beobachteten und erwarteten Parameterkenngrößen (Mittelwerte, Mediane, t-/ $\chi^2$ -Werte, etc.). Weitere Erläuterungen zu den angewendeten Verfahren werden gegebenenfalls an den entsprechenden Stellen gemacht.

Die Bearbeitung und statistische Auswertung des verfügbaren anonymisierten Datenmaterials erfolgte mittels der Programmsammlung „Statistical Package for the Social Sciences“ [165] auf einem „Personal Computer“ (PC) im CIP-Pool 1 des Biomathematischen Instituts der Medizinischen Fakultät der Universität Münster.

Im folgenden Abschnitt 3.0 werden die entsprechenden Testergebnisse jeweils mit dem berechneten Signifikanzniveau angegeben und erläutert.

### **2.3.1 Häufigkeitsverteilungsanalyse**

Die Ergebnisse durch Vergleiche auf Unterschiede oder Zusammenhänge zwischen/innerhalb bestimmten Merkmalen wurden mittels adäquater inferenzstatistischer Verfahren erzielt. Als Prüfmaßen hierbei dienen z.B. Mittelwerte, Mediane, Häufigkeitsverteilungen, Verteilungsform etc.

Für kategoriale oder qualitative Daten bzw. nominalskalierten Daten mit dichotomer „Ja/Nein“ Ausprägungsmöglichkeit oder mit mehr als zwei Kategorien (z.B. mehrere Diagnosegruppen) bzw. bei polytom-skalierten Variablen (z.B. Bildung von Altersstufen, EDSS-Grad, Diagnosegruppen, u.Ä.) wurde der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) nach Pearson für Kontingenztafeln (Kreuztabellen) angewandt. Für eine Vierfelder-Kontingenztafel mit kleiner Gesamtfallanzahl ( $< 5$ ) bzw. mit Felderunterbesetzung wird der „exakte Test“  $\chi^2$ -Test nach Fisher angewendet.

Eventuelle Unterschiede und/oder Zusammenhänge zwischen zwei Häufigkeitsverteilungen (Variablen) konnten somit durch den berechneten  $\chi^2$ -Wert aufgedeckt werden.

### **2.3.2 Korrelations- und/oder Regressionsanalyse**

Gegebenenfalls wurden die Zusammenhangsmaße zwischen den überprüften Variablen anhand der nicht parametrischen Korrelationsanalyse nach Spearman berechnet [143]. Als Indikatoren für die Stärke des Zusammenhangs dienen hierzu die Kenngrößen der Rho-Koeffizienten bzw. Rangkorrelationskoeffizienten.

Zwischen mindestens zwei stetigen bzw. quantitativ-verteilten Variablen - z.B. Alter in Jahren, Zeitdauer in Tagen/Monaten u. Ä. - wird anstelle der Rangkorrelation die Korrelationsanalyse nach Pearson (Korrelationskoeffizient: „r“) herangezogen. Die Darstellung des Zusammenhanges zwischen zwei Variablen erfolgt mittels der allgemeinen linearen Regressionsgleichung. Der mögliche Einfluss von mehreren unabhängigen Variablen auf eine abhängige metrische Variable wurde mittels der multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht (vgl. Kapitel 3.9.4).

### **2.3.3 Rank-/Varianzanalyse (nicht-/oder parametrische VA)**

Vor der statistischen Analyse wurde zunächst die Datenverteilung entsprechend untersucht. Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests und/oder der Shapiro-Wilks-Statistik zeigten, ob die jeweils berücksichtigten Daten/Variablen annähernd normalver-

teilt sind. Aufgrund dieses Ergebnisses wurden adäquate parametrische oder nicht-parametrische Prüf- bzw. Auswertungsverfahren verwendet. Je nach Anzahl der zu untersuchenden Variablen-Mittelwerten ( $\geq 2$ ) werden entsprechende Verfahren verwendet.

Zur Überprüfung von Mittelwertunterschieden wurde für zwei Mittelwerte (z.B. von unabhängigen Variablen) der t-Test mit gleichzeitiger Überprüfung der Varianzhomogenität durch den Levené-Test herangezogen. Für Signifikanzvergleiche von drei und mehr Mittelwerten wurde in der Regel zuerst die Varianzanalyse (SPSS-System: parametrisch „ANOVA“ bzw. „ONEWAY) mit Überprüfung der Varianzhomogenität (Levené-Test) verwendet. Bei fehlender Normalverteilung der überprüften Daten wurden sie nicht parametrisch mittels Kruskal-Wallis-Test bzw. Rankvarianzanalyse/H-Test ausgewertet [143].

Bezüglich der mittels des t-Tests durchgeführten Mittelwertvergleiche für unabhängige Stichproben wurde jeweils auf die Merkmale (Untergruppen) mit gleicher bzw. ungleicher Varianz geachtet. Bei ungleicher Varianz wird eine Korrektur der Freiheitsgrade sowie der Konfidenzintervalle durch die Anwendung des F-Tests durchgeführt. Dies stellt eine Modifikation des t-Tests dar und ist als „Fisher-Behrens-Problem“ bekannt [69]. Es wird dabei vermutet, dass die Varianzen der beiden (annähernd) normalverteilten Stichproben bzw. der Merkmalsdaten verschieden sind. Zur Prüfung dieser Vermutung wird jeweils unterstellt, dass die zu vergleichenden Varianzen der Stichproben (Merkmale) verschieden sind. Überschreitet der empirische F-Wert den entsprechenden Erwartungswert bzw. das Quantil bei den zugehörigen Freiheitsgraden und einem festgelegten Signifikanzniveau, dann wird die Annahme der Varianzhomogenität der überprüften Merkmale verworfen. Ist die Prüfgröße hingegen kleiner als das Quantil, kann die  $H_0$  nicht abgelehnt werden. Dies wurde nachfolgend unter Bezugnahme auf die jeweiligen Test-Ergebnisse und deren Interpretation berücksichtigt und erläutert (vgl. z.B. Tabellen T01, T02).

Da der t-Test und die Varianzanalyse (beide sind parametrische Verfahren) die Normalverteilung der Daten voraussetzen, wurden die Daten für quantitativ-verteilte Variablen (hier z.B. das Patientenalter) jeweils mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und mit Grafik-Tests (Proportion-Proportion-Plot „P-P-Plot“ oder Quantile-Quantile-Plot „Q-Q-Plot“) überprüft [32].

Bei nicht normalverteilten Verteilungen gemäß Ergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Tests der zu überprüfenden Daten, wurden sie zusätzlich mittels eines nicht parametri-

schen Tests (wie durch „U-Test“ von Mann und Whitney für zwei Mittelwerte oder durch „H-Test“ von Kruskal und Wallis für mehr als zwei Mittelwerte) analysiert. Verglichen mit dem Ergebnis des t-Tests bzw. der Varianzanalyse besitzen die nicht parametrischen Verfahren eine asymptotische Effizienz von ca. 95% [143].

Sowohl bei der parametrischen Varianzanalyse (ANOVA, ONEWAY) als auch beim H-Test (nicht parametrische oder Rangvarianzanalyse bzw. Kruskal-Wallis-Test) wurden die entsprechenden Rang-Mittelwerte je nach Fragestellung anschließend paarweise Vergleiche mittels des Mann-Whitney-Wilcoxon-/U-Tests miteinander auf Signifikanz verglichen.

Bei Anwendung der „ANOVA“ wurden zunächst multiple Tests (Post-hoc-Tests) gleichzeitig zur Orientierung durchgeführt, wobei die vereinbarte Irrtumswahrscheinlichkeit der Varianzanalyse bzw. des H-Tests entsprach (z.B.  $p \leq 0,001$ ).

Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass die Varianzhomogenität der zu überprüfenden Mittelwerte für die Untergruppen wesentlich ist. So ist es sinnvoll, bei Untergruppen mit gleicher Varianz und keinen signifikanten Unterschied, die entsprechenden Untergruppen in eine Gruppe zusammenzufassen; so dass eine neue Varianzanalyse (ANOVA und Post-hoc-Tests) mit weniger Gruppen durchgeführt werden kann [32]. Insbesondere wurde hier auf die Varianzheterogenität der zu vergleichenden Untergruppen geachtet und die adäquaten Post-hoc-Tests (z.B. Games-Howell-Test statt Bonferroni-Test) angewendet [32, 165].

### **3.0 Ergebnisse**

Für diese retrospektive Studie wurden im Zeitraum von 01.06.2005 bis zum 30.05.2006 die Daten von 168 stationär in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Münster behandelten Patienten (anonym) erhoben. Die inferenzstatistische Analyse der für die vorliegende Untersuchung verfügbaren Daten basiert in der Regel auf den Ergebnissen nicht-/parametrischer statistischer Verfahren und Methoden. In bestimmten Fällen wurde allerdings auch parametrisch geprüft, wenn die Voraussetzungen der Normalverteilung für die auszuwertenden Daten erfüllt waren.

Die für die einzelnen Variablen berechneten Kenn-/Prüfgrößen wie Mittelwerte, Mediane, Kurtosis (Wölbung) und Schiefe, insbesondere aber die berechneten Prüfmaßen wie Z-, F-, t-,  $\chi^2$ -Wert, Korrelationskoeffizienten u. Ä. werden jeweils auf Signifikanz überprüft.

Hierfür dienen, wie soeben erwähnt wurde, adäquate nicht- und/oder parametrische uni-/bivariate oder multivariate Auswertungs-Methoden und -Verfahren herangezogen. Gegebenenfalls wurden zu den jeweiligen Ergebnissen notwendige Ergänzungen z.B. grafische Darstellungen erstellt und Erläuterungen zum besseren Verständnis gemacht.

#### **3.1 Auswertung Patienten-bezogener und klinischer Merkmale**

Nachstehend (Tabelle T01) werden zuerst die Ergebnisse der beschreibenden Statistik und der statistischen Signifikanzprüfung über die jeweilige empirische Verteilungsform von für die vorliegende Untersuchung relevanten Merkmalen (Messdaten) tabellarisch zusammengefasst und erläutert; ergänzend werden entsprechende Abbildungen zur optischen Veranschaulichung erstellt.

Für quantitativ verteilte Variablen werden die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane etc. berechnet und für kategoriale und/oder klassierte Merkmale werden Häufigkeitsanalysen durchgeführt und beschrieben.

Die Tabelle T01 gibt die Ergebnisse der personenbezogenen (soziodemografischen) und der klinischen Variablen zusammengefasst wieder. Der direkten Vergleichbarkeit halber werden die Ergebnisse der drei Untersuchungstermine (1., 2., 3.) für die Merkmale „Alter“, „EDSS“, „P2“, „N2“, „P3-Latenznormwert“, „P3“, „Amplitude P3“ und „RTM“ untereinander in der folgenden Tabelle T01 aufgeführt.

Im Folgenden werden schwerpunktmäßig die gewonnenen Daten für die 1. und 2. Untersuchung analysiert.

Tab. T01: Beschreibende Statistik quantitativ-verteilter Variablen (N=Fallanzahl; X=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min./Max.=Minimum/Maximum; K-S-/Sh-W-Test= Kolmogorov-Smirnov-/Sharipo-Wilk-Test)

Beschreibende Statistik										K-S-/Sh-W-Test <sup>(2)</sup>	
Variable:	Termin <sup>(1)</sup>	N	X	SD	Min.	Max.	Median	Exzess	Schiefe	Z-Wert	p ≤
Alter (Jahre)	1. (V03b)	168	37,74	9,55	17	61	38	-0,402	0,191	,055	,200
	2. (V04b)	42	39,60	10,32	18	63	37	-0,077	0,545	,952	,115
	3. (V05b)	11	42,73	8,81	27	58	42	0,034	-0,116	,986	,990
EDSS	1. (V11)*	168	3,256	2,036	0	7,5	3	-1,073	0,298	,154	,001
	2. (V12)	42	3,476	1,767	1	7,0	3	-0,952	0,341	,930	,020
	3. (V13)	11	4,000	1,612	1,5	7,0	4	-0,227	0,197	,981	,962
P2 (ms)	1. (V17)	126	266,26	36,22	172	405	261	2,675	1,077	,168	,001
	2. (V18)	32	265,81	30,16	228	346	256	0,722	1,142	,869	,010
	3. (V19)	7	283,29	35,06	238	336	274	-0,934	0,416	,660	,010
N2 (ms)	1. (V20)*	146	329,82	51,03	228	574	321	4,377	1,607	,148	,001
	2. (V21)	35	345,57	44,03	274	476	343	0,824	0,658	,883	,010
	3. (V22)	10	355,00	49,82	294	421	348	-1,957	0,145	,958	,776
P3-Latenz	1. (V03a)	168	408,32	6,53	399	423	405	-1,053	0,265	,145	,001
	2. (V04a)	42	409,52	6,91	399	423	405	-1,006	0,220	,965	,432
	3. (V05a)	11	411,91	6,24	399	419	414	0,379	-1,030	,887	,206
P3 (ms)	1. (V23)*	168	464,30	60,53	376	704	452	1,974	1,250	,113	,001
	2. (V24)	42	467,19	47,33	374	578	459	-0,239	0,414	,968	,418
	3. (V25)	11	477,82	51,05	386	562	476	0,053	0,038	,967	,830
Amplitude P3 (mV)	1. (V26)*	95	39,73	20,56	3	95	36	0,416	0,759	,102	,017
	2. (V27)	20	32,95	9,17	11	45	36	0,223	-0,961	,910	,066
	3. (V28)	3	22,00	14,53	8	37	21	-	0,308	,194	--
RTM (ms)	1. (V29)	168	500,77	99,07	353	881	476	1,080	1,103	,118	,001
	2. (V30)*	41	503,05	68,82	362	660	491	-0,186	0,343	,972	,509
	3. (V31)	11	522,45	118,62	359	734	486	0,045	0,796	,909	,306

<sup>(1)</sup> Variablen-Code in Klammern; <sup>(2)</sup> für n < 50 gilt der Sh-W-Test; \* signifikant bezüglich des Geschlechts

Wie aus Tabelle T01 ersichtlich ist, unterscheiden sich die Mittelwerte zwischen den Untersuchungszeitpunkten bei den einzelnen Merkmalen deutlich.

Da die Kenngrößen „Exzess“ und „Schiefe“ die Verteilungsform der Daten widerspiegeln, ist es nach den einzelnen Ergebnissen obiger Tabelle T01 festzustellen, dass die meisten Werte beider soeben genannter Prüfmaßen klein sind, die um dem Nullwert schwanken; dies ist ein Charakteristikum, das besagt, dass die Daten annähernd normalverteilt sind. Dies wurde allerdings teststatistisch mittels des Kolmogorov-Smirnov-/Sharipo-Wilk-Tests auch überprüft. Das berechnete Ergebnis wurde in den letzten zwei Tabellenspalten mit aufgeführt.

Insbesondere ist auffallend, dass die Fallanzahl in den drei Untersuchungsterminen stark schwankt. Diese Tatsache ist insofern von besonderer Bedeutung, da eine ausreichende Fallanzahl für die Aussagekraft der Ergebnisse sehr wichtig ist.

## 3.2 Untersuchte Variablen und Geschlechtsverteilung

Die folgenden Kombinationen und Vergleiche zwischen kategorialen und/oder klassifizierten Merkmalen erfolgten auf der Basis von Häufigkeitsverteilungen i.d.R. mittels Kontingenztafelanalyse und Signifikanzprüfung durch Anwendung des  $\chi^2$ -Tests nach Pearson-Bravais. Für Kombinationen zwischen quantitativ verteilten Variablen, fanden neben beschreibender statistischer Verfahren (parametrisch und/oder nicht parametrisch) auch Signifikanzvergleiche durch geeignete Tests und Auswertungsverfahren statt (vgl. Abschnitt 2.0 Methode).

Das Geschlecht der Patienten wurde jeweils mit folgenden Variablen kombiniert und verglichen:

- a.) Alter (Jahre),
- b.) Krankheitsdauer (Jahre),
- c.) Diagnose,
- d.) EDSS-Grad,
- e.) Medikamentöse Behandlung/Therapie und
- f.) Pathologie (erzeugte Variable: pathologisch und nicht pathologisch eingestufte Patienten).
- g.) Zudem wurden Mittelwertvergleiche von EKP mit den Latenzen der P2, N2, P3-Latenznormwert, P3, Amplitude P3 und der mittleren Reaktionszeit (RTM) jeweils in Bezug auf das Geschlecht durchgeführt. Die Variablen Alter und Krankheitsdauer wurden gegebenenfalls auch unkodiert mittels der Korrelations-, Regressionsanalyse auf Zusammenhänge oder mittels der Varianzanalyse bzw. des t-Tests auf Mittelwertenunterschiede statistisch überprüft.

Obige Vergleiche fanden i.d.R. mit den 168 Patienten der ersten Untersuchung (Messung) sowie mit der Teilgruppe der 42 Patienten von der zweiten Untersuchung statt. Bei der dritten Untersuchung nahmen lediglich 11 Patienten teil, so dass entsprechende Vergleiche mit dieser Teilgruppe begrenzt durchgeführt werden konnten.

### 3.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung (1. Termin)

Nachstehend gibt die Tabelle T02 die Häufigkeitsverteilungen der Probanden nach Geschlecht und Alter sowie das Ergebnis der Signifikanzprüfung für die Daten der ersten Untersuchung (1. Termin in der Klinik) wieder.

Tab. T02: Vergleich zwischen dem Geschlecht und Alter - 1. Termin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Alter (Jahre)				
		bis 29	30-39	40-49	> 49	Gesamt
Männer	<b>n</b>	<b>8</b>	<b>28</b>	<b>19</b>	<b>9</b>	<b>64</b>
	erwartet	11,4	27,4	17,5	7,6	64,0
	% nach ZS	12,5	43,8	29,7	14,1	100,0
	% nach SS	26,7	38,9	41,3	45,0	38,1
	% nach GS	4,8	16,7	11,3	5,4	38,1
Frauen	<b>n</b>	<b>22</b>	<b>44</b>	<b>27</b>	<b>11</b>	<b>104</b>
	erwartet	18,6	44,6	28,5	12,4	104,0
	% nach ZS	21,2	42,3	26,0	10,6	100,0
	% nach SS	73,3	61,1	58,7	55,0	61,9
	% nach GS	13,1	26,2	16,1	6,5	61,9
Gesamt	<b>n</b>	<b>30</b>	<b>72</b>	<b>46</b>	<b>20</b>	<b>168</b>
	erwartet	30,0	72,0	46,0	20,0	168,0
	% nach ZS	17,9	42,9	27,4	11,9	100,0

<sup>a</sup> 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,62.  
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 2,286$ ; Fg. = 3; p = 0,515

Aus obiger Tabelle T02 ist ersichtlich, dass die Prozentanteile bei den Patienten und Patientinnen in den jeweiligen Altersstufen vergleichbar sind. Dies wird insbesondere durch das nicht signifikante Ergebnis ( $p > 0,05$ ) des durchgeführten  $\chi^2$ -Tests belegt (vgl. Ergebnis am Schluss der Tabelle T02).

Von den 168 Patienten waren 64 männlichen (38,1%) und 104 weiblichen (61,9%) Geschlechts.

Das mittlere Alter bei den Männer betrug  $39,2 \pm 6,45$  Jahre und bei den Frauen  $36,96 \pm 6,56$  Jahre. Dieser Mittelwertunterschied ist nach dem F-/t-Test statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Eine Zusammenfassung der beschreibenden Statistik für die Alterverteilung (in Jahren) nach Geschlecht liefert die nachstehende Tabelle T03.

Tab. T03: Altersverteilung nach Geschlecht - 1. Termin (n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SdF = Standardfehler; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = untere/obere Grenze; Min./Max. = Minimum/Maximum)

1. Untersuchung		n	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	Median
						UG	OG			
Alter (Jahre)	Männer	64	39,02	9,40	1,17	36,67	41,36	19	61	38,0
	Frauen	104	36,96	9,60	0,94	35,09	38,83	17	60	37,0
	Gesamt	168	37,74	9,55	0,74	36,29	39,20	17	61	37,5

Die Frauen waren im Mittel rund zwei Jahre jünger als die männlichen Patienten bei einem fast gleichen Median 37 zu 38 Jahre (Tabelle T03). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2 Geschlecht und Krankheitsdauer (1. Termin)

Das Ergebnis aus dem Vergleich zwischen dem Geschlecht und der Krankheitsdauer (in 4 Klassen zusammengefasst) ist der folgenden Tabelle T04 zu entnehmen.

Tab. T04: Geschlecht und Krankheitsdauer - 1. Termin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Krankheitsdauer (Jahre)				Gesamt
		5	10	15	20	
Männer	<b>n</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>64</b>
	erwartet	24,0	20,6	9,9	9,5	64,0
	% nach ZS	26,6	39,1	20,3	14,1	100,0
	% nach SS	27,0	46,3	50,0	36,0	38,1
	% nach GS	10,1	14,9	7,7	5,4	38,1
Frauen	<b>n</b>	<b>46</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>104</b>
	erwartet	39,0	33,4	16,1	15,5	104,0
	% nach ZS	44,2	27,9	12,5	15,4	100,0
	% nach SS	73,0	53,7	50,0	64,0	61,9
	% nach GS	27,4	17,3	7,7	9,5	61,9
Gesamt	<b>n</b>	<b>63</b>	<b>54</b>	<b>26</b>	<b>25</b>	<b>168</b>
	erwartet	63,0	54,0	26,0	25,0	168,0
	% nach ZS	37,5	32,1	15,5	14,9	100,0
<sup>a</sup> 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 9,52.						
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson: $\chi^2 = 6,447$ ; Fg. = 3; $p = 0,092$						

Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ist die Verteilung der Krankheitsdauer nach obiger Tabelle T04 nahezu gleich. Bei beiden Geschlechtern überwiegt die Krankheitsdauer bis zu 5 (37,5%) bzw. bis zu 10 Jahren (32,1%).

Das Ergebnis der Signifikanzprüfung ist nach dem  $\chi^2$ -Test nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Nachstehend findet sich (Tabelle T05) das Ergebnis der beschreibenden Statistik für die unkodierten Daten der Variablen „Krankheitsdauer“ beim 1. Untersuchungstermin.

Tab. T05: Krankheitsdauer nach Geschlecht - 1. Termin (n=Fallanzahl; X=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SdF = Standardfehler; CI = Konfidenzintervall; Min./Max.= Minimum/Maximum)

1. Untersuchung		n	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	Median
						UG	OG			
Krankheitsdauer (Jahre)	Männer	64	10,11	7,05	0,88	8,35	11,87	1	35	9
	Frauen	104	8,16	6,79	0,67	6,84	9,48	1	41	6
	Gesamt	168	8,90	6,93	0,54	7,85	9,96	1	41	7

Der Mittelwert beträgt bei den Männern 10,11 Jahre und bei den Frauen 8,16 Jahre. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten der Krankheitsdauer zwischen Männern und Frauen nach dem F-/t-Test ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3 Geschlecht und Diagnose (1. Termin)

In Tabelle T06 finden sich die Häufigkeitsverteilungen der Diagnose in Kombination mit dem Geschlecht. Wegen der kleinen Fallanzahl der Diagnoseteilgruppe „sekundär chronisch progredient“ (mit  $n = 12$  Patienten) wurde diese Teilgruppe für die weiteren Berechnungen zu den Patienten mit der Gruppierung „primär chronisch progredient“ als erste Teilgruppe (Abkürzung: „Prim.+sek. chr. progr.“) zusammengefasst. Die zweite Diagnoseteilgruppe bilden die Patienten mit einer „schubförmig chronisch progredienten Form“ der multiplen Sklerose (MS).

Tab. T06: Vergleich zwischen Geschlecht und Diagnose - 1. Termin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Diagnose		
		Prim.+sek. chr. progr.	Schubförmig	Gesamt
Männer	<b>n</b>	<b>28</b>	<b>36</b>	<b>64</b>
	erwartet	20,2	43,8	64,0
	% nach ZS	43,8	56,2	100,0
	% nach SS	52,8	31,3	38,1
	% nach GS	16,7	21,4	38,1
Frauen	<b>n</b>	<b>25</b>	<b>79</b>	<b>104</b>
	erwartet	32,8	71,2	104,0
	% nach ZS	24,0	76,0	100,0
	% nach SS	47,2	68,7	61,9
	% nach GS	14,9	47,0	61,9
Gesamt	<b>n</b>	<b>53</b>	<b>115</b>	<b>168</b>
	erwartet	53,0	115,0	168,0
	% nach ZS	31,5	68,5	100,0

<sup>a</sup> 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 20,19.  
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 7,128$ ; Fg. = 1;  $p \leq 0,008$

Tab. T07: 1. Untersuchungstermin (N=168): Ergebnisse für Risikoschätzer (OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze)

Risikoschätzer (Sie werden nur für eine 2 x 2-Tabelle berechnet)	OR	95%-CI	
		UG	OG
Quotenverhältnis (OR) für: Geschlecht (Männer / Frauen): (28 x 79) : (36 x 25) =	2,458	1,260	4,793
Kohorten-Analyse für Diagnose: primär+sekundär chronisch progredient: (28:64) : (25:104) =	1,820	1,172	2,827
Kohorten-Analyse für Diagnose: schubförmig chronisch progredient: (36:64) : (79:104) =	0,741	0,582	0,943

Aus Tabelle T06 geht hervor, dass die Häufigkeitsverteilungen der beiden Diagnosegruppen geschlechtabhängig sind. Signifikant mehr Frauen (76,0%) waren an einer „schubförmigen chronisch progredienten MS“ als Männer (56,2%) erkrankt. Entsprechend niedriger sind die Anteile beider Geschlechter in der Teilgruppe der „primär+sekundär chronisch progredienten MS“ (Männer zu Frauen: 43,8% zu 24,0%). In der Gesamtheit beträgt die Relation zwischen „primär+sekundär chronisch progredienten MS“ und „schubförmig chronisch progredienten MS“ 31,5% zu 68,5%. Nach dem Ergebnis des  $\chi^2$ -Tests ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,008$ ).

Nach Tabelle T07 verhält sich die Odds-Ratio (Verhältnisquote) zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die beiden MS-Gruppen „primär+sekundär chronisch progredienten MS“ gegenüber „schubförmig chronisch progredienten MS“ 1 zu 2,458.

Die Kohorten-Analyse zwischen Männern und Frauen nach der ersten Diagnoseteilgruppe „primär+sekundär chronisch progrediente MS“ ergab ein relatives Risiko (RR) von 1,82 zu 1; die Kohorten-Analyse bezüglich der zweiten Teilgruppe „schubförmig chronisch progredienten MS“ entspricht einer Relation von Männern zu Frauen 1 zu 0,741.

Das relative Risiko (RR) beträgt  $\{(28*115) : (36*53)\} = 1,688$  zwischen „primär und/oder sekundär chronisch progredienten MS-Patienten“ und „schubförmig chronisch progredienten MS-Patienten“. Damit liegt ein Erkrankungsrisiko (die Prävalenz) einer „primär+sekundär chronisch progredienten MS“ gegenüber einer „schubförmig chronisch progredienten MS“ in einem Verhältnis 1 zu 1,688 vor, d.h. das Erkrankungsrisiko bei der „primär+sekundär chronisch progredienten MS-Patienten“ ist 1,688-mal so groß wie bei der „schubförmig chronisch progredienten MS-Patienten“.

### **3.2.4 Geschlecht und EDSS-Grad (1. Termin)**

Für die Variable „EDSS“ (Behinderungsgrad nach Kurtzke [87, 88]) wurde eine Zusammenfassung der erhobenen Patientendaten (Minimum=1 und Maximum=2) in drei Klassen zusammengefasst: 1 = Werte bis zu 2,5 Grad; 2 = Werte > 2,5 bis zu 5 Grad und 3 = Werte > 5 (bzw. > 5 bis zu 7,5 Grad).

Die Häufigkeitsverteilungen der drei EDSS-Klassen kombiniert mit dem Geschlecht gibt die folgende Tabelle T08 wieder.

Tab. T08: Vergleich zwischen Geschlecht und EDSS-Grad - 1. Termin (n= Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS= Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		EDSS-Grad			
		0-2,5 Grad	2,6-5 Grad	> 5 Grad	Gesamt
Männer	<b>n</b>	<b>23</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>64</b>
	erwartet	30,5	19,4	14,1	64,0
	% nach ZS	35,9	32,8	31,3	100,0
	% nach SS	28,8	41,2	54,1	38,1
	% nach GS	13,7	12,5	11,9	38,1
Frauen	<b>n</b>	<b>57</b>	<b>30</b>	<b>17</b>	<b>104</b>
	erwartet	49,5	31,6	22,9	104,0
	% nach ZS	54,8	28,8	16,3	100,0
	% nach SS	71,3	58,8	45,9	61,9
	% nach GS	33,9	17,9	10,1	61,9
Gesamt	<b>n</b>	<b>80</b>	<b>51</b>	<b>37</b>	<b>168</b>
	erwartet	80,0	51,0	37,0	168,0
	% nach ZS	47,6	30,4	22,0	100,0

<sup>a</sup> 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 14,1.  
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 7,164$ ; Fg. = 2;  $p \leq 0,03$

Wie aus Tabelle T08 ersichtlich ist, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Geschlecht und der EDSS-Klassifikation ( $p \leq 0,03$ ).

Die Prozentanteile beider Geschlechter nehmen in den drei EDSS-Klassen kontinuierlich ab (vgl. Tabelle T08, „% nach ZS“). Allerdings ist die prozentuale Abnahme bei den männlichen Patienten mit 35,9%, 32,8% und 31,3% in den drei Klassen der EDSS-Gruppen gering. Dagegen gehen die entsprechenden Anteile bei den Frauen in der EDSS-Klasse „bis zu 2,5 Grad“ von 54,8% in der EDSS-Klasse „2,6 bis 5 Grad“ auf 28,8% zurück; der niedrigste Anteil mit 16,3% entfällt auf die EDSS-Klasse mit „über 5 Grad“.

Bei den Männern ist der Mittelwert mit  $3,94 \pm 2,03$  (Median=4) ebenso signifikant höher als bei den Frauen mit  $2,84 \pm 1,93$  (Median=2) (vgl. auch im Anhang I, Tabellen I-1,2).

### 3.2.5 Geschlecht und medikamentöse Behandlung (1. Termin)

Die Art und Weise der durchgeführten medikamentösen Behandlung in Bezug auf das Geschlecht der Patienten liefert die nachstehende Tabelle T09.

Tab. T09: Vergleich zwischen Geschlecht und Medikamententherapie - 1. Untersuchungstermin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Medikation/Therapie						Gesamt
		Interferone	Copaxone	Immunglobuline	Imurek	Linomide	keine Therapie	
Männer	<b>n</b>	<b>24</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>64</b>
	erwartet	27,4	10,3	7,2	1,9	5,3	11,8	64,0
	% nach ZS	37,5	15,6	18,8	1,6	14,1	12,5	100,0
	% nach SS	33,3	37,0	63,2	20,0	64,3	25,8	38,1
	% nach GS	14,3	6,0	7,1	,6	5,4	4,8	38,1
Frauen	<b>n</b>	<b>48</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>23</b>	<b>104</b>
	erwartet	44,6	16,7	11,8	3,1	8,7	19,2	104,0
	% nach ZS	46,2	16,3	6,7	3,8	4,8	22,1	100,0
	% nach SS	66,7	63,0	36,8	80,0	35,7	74,2	61,9
	% nach GS	28,6	10,1	4,2	2,4	3,0	13,7	61,9
Gesamt	<b>n</b>	<b>72</b>	<b>27</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>31</b>	<b>168</b>
	erwartet	72,0	27,0	19,0	5,0	14,0	31,0	168,0
	% nach GS	42,9	16,1	11,3	3,0	8,3	18,5	100,0

<sup>a</sup> 2 Zellen (16,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,9.  
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 12,517$ ; Fg. = 5;  $p \leq 0,028$

Aus Tabelle T09 geht hervor, dass die meisten Patientinnen und Patienten mit Interferonen (42,9%) behandelt worden sind. An zweiter und dritter Stelle wurden Copaxone (16,1%) bzw. Immunglobuline (11,3%) verabreicht. Linomide bekamen 8,5% der Patienten und lediglich 3% Imurek.

Daneben erfuhr ein beträchtlicher Anteil (18,5%) der Patienten (n=31) keine medikamentöse Therapie.

Das Ergebnis des  $\chi^2$ -Tests ist mit einem Wert von 12,517 bei 5 Freiheitsgraden und einem  $p \leq 0,028$  statistisch signifikant; allerdings sind 16,7% der Tabellenfeldern (2 Zellen: vgl. Tabellenspalte „Imurek“) unterbesetzt, so dass dieses Ergebnis nicht verallgemeinerungsfähig ist.

Größere Diskrepanzen bestehen zwischen den männlichen und weiblichen Patienten abwechselnd in Bezug auf die folglich verordneten Medikamente (vgl. Tabelle T09, % nach ZS): Interferone (Männer = 37,5%; Frauen = 46,2%), Immunglobuline (Männer = 18,8%, Frauen = 6,7%) und Linomide (Männer = 14,1%, Frauen = 4,8%) sowie in der Teilgruppe „ohne Medikamente“ (Männer = 12,5%, Frauen zu 22,1%).

### 3.2.6 Geschlecht, P2, N2, P3, P3-Latenz, Amplitude P3, RTM (1. Termin)

In diesem Kapitel werden Vergleiche zwischen den Mittelwerten evozierter Potenziale bzw. Daten bildgebender diagnostischer Verfahren jeweils in Bezug auf das Geschlecht der Patienten mit MS bei der ersten Untersuchung durchgeführt und die Ergebnisse dargestellt und erläutert.

Die Ergebnisse der beschreibenden und vergleichenden Statistik werden i.d.R. in Tabellen zusammengefasst. Gegebenenfalls werden adäquate grafische Darstellungen erstellt. Die Signifikanzprüfung erfolgte mittels nicht- und/oder parametrischer Verfahren/Tests (wie Kruskal-Wallis-/H-Test, U-Test, Korrelations-/Regressionsanalyse, Varianzanalyse, Post hoc Tests, F-/t-Tests, usw.).

#### 3.2.6.1 Geschlecht und P2 (ms)

In Tabelle T10 ist das Ergebnis der ausgewerteten Daten für das Merkmal „P2 (ms)“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht ausgeführt.

Tab. T10: Beschreibende Statistik und Ergebnis der Signifikanzprüfung für das Merkmal „P2 (ms)“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht (n = Fallanzahl; X=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SdF=Standardfehler; CI=Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze; Min./Max. = Minimum/Maximum)

1. Untersuchung		n	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	Median
						UG	OG			
P2 (ms)	Männer	49	272,86	39,54	5,65	261,5	284,2	172	382	268
	Frauen	77	262,06	33,53	3,82	254,5	269,7	182	405	256
	Gesamt	126	266,26	36,22	3,23	259,9	272,7	172	405	260,5
Ergebnis F-/t-Test: t-Wert = 1,642; Fg. = 124; p = 0,103										

Zwischen dem Geschlecht ist der gemessene Mittelwertunterschied für das Merkmal „P2 (ms)“ statistisch nicht signifikant. Allerdings ist der Mittelwert bei den männlichen Patienten um rund 10 Einheiten höher als bei den Frauen (272,86 ms zu 262,06 ms).

#### 3.2.6.2 Geschlecht und N2 (ms)

Die Tabelle T11 enthält das Ergebnis der Datenauswertung für das Merkmal „N2 (ms)“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht.

Tab. T11: Beschreibende Statistik und Ergebnis der Signifikanzprüfung für das Merkmal „N2 (ms)“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht (n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD=Standardabweichung; SdF=Standardfehler; CI= Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze; Min./Max. = Minimum/Maximum)

1. Untersuchung		n	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	Median
						UG	OG			
N2 (ms)	Männer	57	344,14	56,90	7,54	329,1	359,2	228	574	338
	Frauen	89	320,65	44,87	4,76	311,2	330,1	229	498	312
	Gesamt	146	329,82	51,03	4,22	321,5	338,2	228	574	321
Ergebnis F-/t-Test: t-Wert = 2,775; Fg. = 144; $p \leq 0,006$										

Wie aus Tabelle T11 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die beiden Mittelwerte für das gemessene Merkmal „N2“ bezüglich des Geschlechts der Patienten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Bei den Männern wurde im Mittel ( $X = 344,14$  ms) ein höherer Wert als bei den Frauen ( $X = 320,65$  ms) für das Merkmal „N2“ gemessen.

### 3.2.6.3 Geschlecht und P3 (ms)

Die folgende Tabelle T12 gibt das Ergebnis der Datenauswertung für das Merkmal „P3 (ms)“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht wieder.

Tab. T12: Beschreibende Statistik und Ergebnis der Signifikanzprüfung für das Merkmal „P3 (ms)“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht (n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD=Standardabweichung; SdF=Standardfehler; CI= Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze; Min./Max. = Minimum/Maximum)

1. Untersuchung		n	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	Median
						UG	OG			
P3 (ms)	Männer	64	477,61	66,49	8,31	461,00	494,22	376	704	466,5
	Frauen	104	456,12	55,30	5,42	445,36	466,87	377	641	438,5
	Gesamt	168	464,30	60,53	4,67	455,08	473,52	376	704	451,5
Ergebnis F-/t-Test: t-Wert = 2,263; Fg. = 166; $p \leq 0,025$										

Bei den männlichen Patienten wurde ein Mittelwert von 477,61 ms und bei den weiblichen Probanden von 456,12 ms für die Variable P3 (Tabelle T12).

Der Mittelwertvergleich für die Variable P3 (ms) in Bezug auf das Geschlecht führte zum signifikanten Ergebnis ( $p = 0,025$ ).

### 3.2.6.4 Geschlecht und Amplitude P3 ( $\mu\text{V}$ )

Tabelle T13 enthält das Ergebnis der Datenauswertung für das Merkmal „Amplitude P3 ( $\mu\text{V}$ )“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht.

Tab. T13: Beschreibende Statistik und Ergebnis der Signifikanzprüfung für das Merkmal „Amplitude P3 ( $\mu\text{V}$ )“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht (n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SdF = Standardfehler; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze; Min./Max. = Minimum/ Maximum)

1. Untersuchung		n	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	Median
						UG	OG			
Amplitude P3 ( $\mu\text{V}$ )	Männer	34	33,38	17,70	3,04	27,21	39,56	6	66	470
	Frauen	61	43,26	21,32	2,73	37,80	48,72	3	95	489
	Gesamt	95	39,73	20,56	2,11	35,54	43,91	3	95	476
Ergebnis F-/t-Test: t-Wert = -2,296; Fg. = 93; $p \leq 0,024$										

Bei den Männern beträgt der mittlere Wert für die Amplitude P3 33,38  $\mu\text{V}$ ; die resultierende Amplitudenzunahme ist bei den Frauen deutlich größer mit einem Mittelwert von 43,26  $\mu\text{V}$  (Tabelle T13). Nach dem Ergebnis des F-/t-Tests ist dieser Mittelwertunterschied in Bezug auf das Geschlecht statistisch signifikant ( $p = 0,024$ ).

### 3.2.6.5 Geschlecht und mittlere Reaktionszeit (RTM)

In Tabelle T14 findet sich das Ergebnis der Datenauswertung für das Merkmal „RTM (ms)“ beim 1. Untersuchungstermin nach Geschlecht.

Tab. T14: Beschreibende Statistik und Ergebnis der Signifikanzprüfung für das Merkmal „RTM (ms)“ bei der 1. Untersuchung nach Geschlecht (n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SdF = Standardfehler; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze; Min./Max. = Minimum/Maximum)

1. Untersuchung		n	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	Median
						UG	OG			
RTM (ms)	Männer	64	482,53	85,01	10,63	461,3	503,8	362	726	470
	Frauen	104	511,99	105,64	10,36	491,5	532,5	353	881	489
	Gesamt	168	500,77	99,07	7,64	485,7	515,9	353	881	476
Ergebnis F-/t-Test: t-Wert = -1,886; Fg. = 166; $p = 0,061$										

Nach dem Ergebnis des t-Tests für Gruppendifferenzen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,061$ ) zwischen den beiden Mittelwerten in Bezug auf das Geschlecht. Bei den Männern beträgt der Mittelwert der RTM 482,53 ms, der entsprechende Wert bei den Frauen liegt mit 511,99 ms etwas höher als bei den Männern (Tabelle T14).

### 3.2.6.6 Geschlecht und Pathologie (1. Termin)

Das Merkmal „Pathologie“ wurde aus der Differenz zwischen den beobachteten „P3 Werten“ und den nach dem Alter angepassten „P3-Latenznormwerten“ bzw. Referenzwerten erzeugt. Dementsprechend wurden als eindeutig pathologische Fälle, diejenigen Patienten betrachtet, die einen negativen Differenzwert aufwiesen; Null- oder positive Differenzen wurden als nicht pathologische Fälle bezeichnet. Damit wird eine Reklassifikation der 168 untersuchten MS-Patienten ermöglicht.

Die folgende Tabelle T15 enthält das Ergebnis der Datenauswertung für das Merkmal „Pathologie“ (mit der Alternativausprägung: pathologisch; nicht pathologisch) beim 1. Untersuchungstermin nach Geschlecht.

Tab. T15: Vergleich zwischen Geschlecht und Pathologie - 1. Termin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Pathologie:		
		pathologisch	nicht pathologisch	Gesamt
Männer	<b>n</b>	<b>47</b>	<b>17</b>	<b>64</b>
	erwartet	43,8	20,2	64,0
	% nach ZS	73,4	26,6	100,0
	% nach SS	40,9	32,1	38,1
	% nach GS	28,0	10,1	38,1
Frauen	<b>n</b>	<b>68</b>	<b>36</b>	<b>104</b>
	erwartet	71,2	32,8	104,0
	% nach ZS	65,4	34,6	100,0
	% nach SS	59,1	67,9	61,9
	% nach GS	40,5	21,4	61,9
Gesamt	<b>n</b>	<b>115</b>	<b>53</b>	<b>168</b>
	erwartet	115,0	53,0	168,0
	% nach ZS	68,5	31,5	100,0

<sup>a</sup> 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 20,19.

- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 1,19$ ; Fg. = 1;  $p = 0,275$

Tab. T16: 1. Untersuchung (N=168): Ergebnisse für Risikoschätzer (OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze)

Risikoschätzer (Sie werden nur für eine 2 x 2-Tabelle berechnet)	OR	95%-CI	
		UG	OG
Quotenverhältnis (OR) für Geschlecht (Männer / Frauen): (47 x 36) : (17 x 68) =	1,464	,737	2,907
Kohorten-Analyse für „Pathologie“ - pathologisch: (47:64) : (68:104) =	1,123	,917	1,376
Kohorten-Analyse für „Pathologie“ - nicht pathologisch: (17:64) : (36:104) =	0,767	,472	1,247

Aus Tabelle T15 ist zu entnehmen, dass die Häufigkeitsverteilungen der beiden Pathologiegruppen Geschlechts-unabhängig sind. Etwas weniger Frauen (65,4%) waren als eindeutig „pathologisch“ eingestuft als Männer (73,4%). Entsprechend mehr (34,6%) waren die nicht pathologischen Fälle bei den Frauen; bei den Männern waren es 26,6%. In der Gesamtheit beträgt der Anteil der nicht pathologischen Fälle 31,5%. Das Ergebnis des  $\chi^2$ -Tests ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,275$ ).

Nach Tabelle T16 beträgt die Odds-Ratio (Verhältnisquote) Männer zu den Frauen in Bezug auf die beiden Pathologieteilgruppen „pathologisch“ gegenüber „nicht pathologisch“ 1,458 zu 1. Die Kohorten-Analyse nach der ersten Gruppe „pathologisch“ ergab ein relatives Risiko (RR) mit dem Wert 1,123 zu 1 und die nach der zweiten Teilgruppe „nicht pathologisch“ eine entsprechende Relation gleich 0,767 zu 1.

Das relative Risiko (RR) zwischen den beiden Teilgruppen „pathologisch“ und „nicht pathologisch“ beträgt bei den Männern  $\{(47 \times 53) : (17 \times 115)\} = 1,274$  zu 1; bei den Frauen liegt ein entsprechendes Risiko in einem Verhältnis 1 zu 0,851 vor.

### 3.2.7 Vergleich klinischer Variablen nach Geschlecht (2. Termin)

Beim zweiten Untersuchungstermin in der Klinik waren 42 Patienten beteiligt. Die Ergebnisse der beschreibenden und vergleichenden Statistik werden in Tabellen für jede Variable jeweils in Bezug auf das Geschlecht in den folgenden Kapiteln zusammengefasst und erläutert.

### 3.2.7.1 Altersverteilung nach Geschlecht (2. Termin)

Wie bei der ersten Untersuchung wurde das Alter auch bei der zweiten Untersuchung in vier Altersklassen zusammengefasst. Das Ergebnis der Häufigkeitsverteilung in Kombination mit dem Geschlecht und das Ergebnis der Signifikanzprüfung ( $\chi^2$ -Test) gibt die folgende Tabelle T17 wieder.

Tab. T17: Vergleich zwischen dem Geschlecht und Alter - 2. Termin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Alter (Jahre)				Gesamt
		bis 29	30-39	40-49	> 49	
Männer	<b>n</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>18</b>
	erwartet	2,6	7,3	5,1	3,0	18,0
	% nach ZS	11,1	44,4	22,2	22,2	100,0
	% nach SS	33,3	47,1	33,3	57,1	42,9
	% nach GS	4,8	19,0	9,5	9,5	42,9
Frauen	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>24</b>
	erwartet	3,4	9,7	6,9	4,0	24,0
	% nach ZS	16,7	37,5	33,3	12,5	100,0
	% nach SS	66,7	52,9	66,7	42,9	57,1
	% nach GS	9,5	21,4	19,0	7,1	57,1
Gesamt	<b>n</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>42</b>
	erwartet	6,0	17,0	12,0	7,0	42,0
	% nach ZS	14,3	40,5	28,6	16,7	100,0

<sup>a</sup> 4 Zellen (50%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,57.

- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 1,373$ ; Fg. = 3; p = 0,712

Die Häufigkeitsverteilung des Alters ist bei beiden Geschlechtern gleichmäßig verteilt (vgl. Tabelle T17). Nach dem Ergebnis des  $\chi^2$ -Tests konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Häufigkeitsverteilungen festgestellt werden (p > 0,05).

### 3.2.7.2 Geschlecht und Krankheitsdauer (2. Termin)

Die Verteilung der Krankheitsdauer (Jahre: in vier Klassen zusammengefasst) bei der zweiten Untersuchung nach Geschlecht enthält die Tabelle T18.

Tab. T18: Vergleich zwischen Geschlecht und Krankheitsdauer - 2. Termin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Krankheitsdauer (Jahre)				Gesamt
		bis 5	6-10	11-15	> 15	
Männer	<b>n</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>18</b>
	erwartet	4,3	6,9	3,9	3,0	18,0
	% nach ZS	16,7	27,8	33,3	22,2	100,0
	% nach SS	30,0	31,3	66,7	57,1	42,9
	% nach GS	7,1	11,9	14,3	9,5	42,9
Frauen	<b>n</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>24</b>
	erwartet	5,7	9,1	5,1	4,0	24,0
	% nach ZS	29,2	45,8	12,5	12,5	100,0
	% nach SS	70,0	68,8	33,3	42,9	57,1
	% nach GS	16,7	26,2	7,1	7,1	57,1
Gesamt	<b>n</b>	<b>10</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>42</b>
	erwartet	10,0	16,0	9,0	7,0	42,0
	% nach ZS	23,8	38,1	21,4	16,7	100,0

<sup>a</sup> 4 Zellen (50%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,0.  
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 4,222$ ; Fg. = 3; p = 0,238

Es konnte kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) zwischen den beiden Geschlechtern bezüglich der Krankheitsdauer bei der zweiten Untersuchung (N=42 Patienten) festgestellt werden (Tabelle T18).

### 3.2.7.3 Geschlecht und Diagnose (2. Termin)

Die Diagnose ist bei der zweiten Untersuchung ebenso kodiert wie bei der ersten Untersuchung (vgl. auch Tabelle T06). Die beiden Diagnosekategorien setzten sich zusammen: 1. „Primär und sekundär chronisch progredient“, 2. „Schubförmig chronisch progredient“.

Die Ergebnisse aus der Kombination zwischen Geschlecht und der Diagnosegruppierung liefert die nachstehende Tabelle T19.

Tab. T19: Vergleich zwischen Geschlecht und Diagnose - 2. Termin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Diagnose		
		Prim.+sek. chr. progr.	Schubförmig	Gesamt
Männer	<b>n</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>
	erwartet	5,6	12,4	18,0
	% nach ZS	33,3	66,7	100,0
	% nach SS	46,2	41,4	42,9
	% nach GS	14,3	28,6	42,9
Frauen	<b>n</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>24</b>
	erwartet	7,4	16,6	24,0
	% nach ZS	29,2	70,8	100,0
	% nach SS	53,8	58,6	57,1
	% nach GS	16,7	40,5	57,1
Gesamt	<b>n</b>	<b>13</b>	<b>29</b>	<b>42</b>
	erwartet	13,0	29,0	42,0
	% nach ZS	31,0	69,0	100,0

<sup>a</sup> 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,57.  
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 0,84$ ; Fg. = 1; p = 0,773

Aus Tabelle T19 ist geht hervor (vgl. „% nach ZS“), dass die Häufigkeiten der beiden Diagnoseteilgruppen bezüglich des Geschlechts gleichmäßig verteilt sind. Somit besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Häufigkeiten der Diagnoseteilgruppen in Bezug auf das Geschlecht bei der zweiten Untersuchung. Nach dem  $\chi^2$ -Test ergab eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,773 > 0,05$ .

In der folgenden Tabelle T20 sind die Ergebnisse der diesbezüglichen Risikoschätzer enthalten.

Tab. T20: 2. Untersuchung (N=42): Ergebnisse für Risikoschätzer (OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze)

Risikoschätzer (Sie werden nur für eine 2*2-Tabelle berechnet)	OR	95%-CI	
		UG	OG
Quotenverhältnis (OR) für: Geschlecht (Männer / Frauen) $(6*17):(12*7) =$	1,214	0,325	4,533
Kohorten-Analyse: Diagnose = Primär+sekundär chronisch progredient: $(6:18):(7:24) =$	1,143	0,463	2,820
Kohorten-Analyse : Diagnose = Schubförmig chronisch progredient: $(12:18):(17:24) =$	0,941	0,621	1,426

Die Odds-Ratio (Verhältnisquote) der Männer zu den Frauen beträgt in Bezug auf die beiden Pathologieteilgruppen „pathologisch“ gegenüber „nicht pathologisch“ 1,214 zu 1

(Tabelle T20). Die Kohorten-Analyse nach der Teilgruppe „pathologisch“ ergab ein relatives Risiko (RR) mit dem Wert 1,143 und die nach der zweiten Teilgruppe „nicht pathologisch“ einen entsprechenden Wert gleich 0,943.

### 3.2.7.4 Geschlecht und EDSS-Grad (2. Termin)

Die EDSS-Gruppierung wurde in Bezug zum Geschlecht gesetzt und das Ergebnis aus dieser Kombination in Tabelle T21 ausgeführt.

Tab. T21: Vergleich zwischen Geschlecht und EDSS - 2. Termin (n = Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		EDSS-Grad			
		bis 2,5	2,6-5,0	> 5	Gesamt
Männer	<b>n</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>18</b>
	erwartet	6,4	7,7	3,9	18,0
	% nach ZS	33,3	50,0	16,7	100,0
	% nach SS	40,0	50,0	33,3	42,9
	% nach GS	14,3	21,4	7,1	42,9
Frauen	<b>n</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>24</b>
	erwartet	8,6	10,3	5,1	24,0
	% nach ZS	37,5	37,5	25,0	100,0
	% nach SS	60,0	50,0	66,7	57,1
	% nach GS	21,4	21,4	14,3	57,1
Gesamt	<b>n</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>42</b>
	erwartet	15,0	18,0	9,0	42,0
	% nach ZS	35,7	42,9	21,4	100,0

<sup>a</sup> 1 Zellen (16,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,9.  
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 0,758$ ; Fg. = 2; p = 0,684

Bei der zweiten Untersuchung sind die Häufigkeiten aus der Kombination zwischen der EDSS-Skalierung und dem Geschlecht nahezu gleichmäßig verteilt. Das Ergebnis des  $\chi^2$ -Tests ist statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Die drei Teilgruppen der EDSS-Skala enthalten folgende Prozentanteile: Bis zu 2,5 Grad entspricht ein Anteil von 35,7%; auf die mittlere EDSS-Stufe von 2,6 bis 5 Grad entfallen 42,9% und auf die dritte EDSS-Gruppe mit über 5 Grad 21,4% (vgl. Tabelle T21, letzte Zeile). Von den 9 Probanden mit über 5 Grad waren 6 Frauen (66,7%).

### 3.2.7.5 Geschlecht und medikamentöse Therapie (2. Termin)

In Tabelle T22 finden sich die Ergebnisse aus der Kombination zwischen der erhobenen medikamentösen Therapie bei der zweiten Untersuchung und dem Geschlecht der Patienten.

Tab. T22: Vergleich zwischen Geschlecht u. med. Therapie - 2. Termin (n= Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Therapie						Gesamt
		Interferone	Copaxone	Immunglobuline	Imurek	Linomide	keine Therapie	
Männer	<b>n</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>18</b>
	erwartet	8,1	4,7	3,0	,4	,9	,9	18,0
	% nach ZS	38,9	22,2	22,2	,0	11,1	5,6	100,0
	% nach SS	36,8	36,4	57,1	,0	100,0	50,0	42,9
	% nach GS	16,7	9,5	9,5	,0	4,8	2,4	42,9
Frauen	<b>n</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>24</b>
	erwartet	10,9	6,3	4,0	,6	1,1	1,1	24,0
	% nach ZS	50,0	29,2	12,5	4,2	,0	4,2	100,0
	% nach SS	63,2	63,6	42,9	100,0	,0	50,0	57,1
	% nach GS	28,6	16,7	7,1	2,4	,0	2,4	57,1
Gesamt	<b>n</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>42</b>
	erwartet	19,0	11,0	7,0	1,0	2,0	2,0	42,0
	% nach ZS	45,2	26,2	16,7	2,4	4,8	4,8	100,0

<sup>a</sup> 9 Zellen (75%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,43.  
- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 4,512$ ; Fg. = 5; p = 0,478

Wie Tabelle T22 zeigt, ist die Anzahl der beobachteten MS-Patientenzahlen in den einzelnen (meisten) Tabellenfeldern klein. Insgesamt sind 9 von 12 Tabellenzellen (75%) unterbesetzt, d.h. die jeweiligen Erwartungswerte liegen unter der 5%-Grenze; dies ist für die Interpretation des Ergebnisses der Signifikanzprüfung ( $\chi^2$ -Test) bedeutsam. Das entsprechende Testergebnis ist statistisch nicht signifikant (p = 0,478 > 0,05).

Allerdings ist es festzuhalten, dass die überwiegende Mehrheit der 42 Patienten Interferone (45,2%) und Copaxone (26,2%) erhalten hat. Immunglobuline erhielten 7 Patienten (16,7%). Unter 5% betragen die Quoten für die anderen angegebenen Medikamente (vgl. Tabelle T22 und 1. Untersuchung in Tabelle T09).

### 3.2.7.6 Geschlecht und Pathologie (2. Termin)

Wie bei der ersten Untersuchung wurden die 42 Patienten, die in der Klinik eine zweite Untersuchung wahrnahmen, anhand der gebildeten Differenz zwischen den Latenzwerten und den Gemessenen in zwei Teilgruppen unterteilt. Diese neue aus der Differenz entstandene Variable wird als „Pathologie“ bezeichnet; danach werden die Patienten durch die Alternativausprägungen „pathologisch“ und „nicht pathologisch“ kategori-

siert. Das Ergebnis aus der Kombination zwischen der Variablen „Pathologie“ und dem Geschlecht der Patienten gibt die folgende Tabelle T23 wieder.

Tab. T23: Vergleich zwischen Geschlecht und „Pathologie“ - 2. Termin (n=Fallanzahl; erwartet = Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe)

Geschlecht <sup>a</sup>		Pathologie		
		pathologisch	nicht pathologisch	Gesamt
Männer	<b>n</b>	16	<b>2</b>	18
	erwartet	15,9	2,1	18,0
	% nach ZS	88,9	11,1	100,0
	% nach SS	43,2	40,0	42,9
	% nach GS	38,1	4,8	42,9
Frauen	<b>n</b>	<b>21</b>	<b>3</b>	<b>24</b>
	erwartet	21,1	2,9	24,0
	% nach ZS	87,5	12,5	100,0
	% nach SS	56,8	60,0	57,1
	% nach GS	50,0	7,1	57,1
Gesamt	<b>n</b>	<b>37</b>	<b>5</b>	<b>42</b>
	erwartet	37,0	5,0	42,0
	% nach ZS	88,1	11,9	100,0

<sup>a</sup> 2 Zellen (50%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,14.

- Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson:  $\chi^2 = 0,19$ ; Fg. = 1; p = 0,891

Von den 42 Patienten der zweiten Untersuchung konnten 37 Patienten (88,1%) als eindeutig pathologisch eingestuft werden.

Nach dem  $\chi^2$ -Test ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant (p > 0,05), allerdings sind zwei (50%) von den vier Tabellezellen unterbesetzt, d.h. die Erwartungswerte sind kleiner als 5.

Die zugehörigen Risikoschätzer, die nur für eine 2\*2-Tabelle berechnet werden, enthält die folgenden Tabelle T24.

Tab. T24: 2. Untersuchung (N=42): Ergebnisse für Risikoschätzer (OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze)

Risikoschätzer (Sie werden nur für eine 2*2-Tabelle berechnet)	OR	95%-CI	
		UG	OG
Quotenverhältnis für Geschlecht (Männer / Frauen) (16*3):(2*21) =	1,143	,170	7,670
Kohorten-Analyse: Pathologie: pathologisch (16:18):(21:24) =	1,016	,813	1,269
Kohorten-Analyse: Pathologie: nicht pathologisch (2:18):(3:24) =	0,889	,165	4,777

Die Odds Ratio beträgt zwischen Männern und Frauen 1,143 zu 1. Das Relative Risiko beträgt entsprechend 1,016. Das Risiko der gesichert Erkrankten beträgt insgesamt 88,9% (Tabelle T24).

### 3.2.7.7 Geschlecht und P2, N2, P3, Amplitude P3, RTM (2. Termin)

Für die erhobenen Variablen P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM sind die Ergebnisse der beschreibenden Statistik der nachstehenden Tabelle T25 zu entnehmen. Das Ergebnis für die jeweilige Signifikanzprüfung findet sich in der letzten Spalte der Tabelle T25 (Spalte: p =).

Tab. T25: Vergleich zwischen einzelnen Variablen nach Geschlecht - 2. Untersuchung: (n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SdF = Standardfehler; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze; Min./Max. = Minimum/Maximum; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Variable:	Geschlecht	N	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	p =
						UG	OG			
P3-Latenz-normwert	Männer	18	409,67	7,34	1,73	406,0	413,3	399	423	,909
	Frauen	24	409,42	6,72	1,37	406,6	412,3	399	423	
	Gesamt	42	409,52	6,91	1,07	407,4	411,7	399	423	
Alter (Jahre)	Männer	18	41,50	10,15	2,39	36,5	46,6	27	63	,306
	Frauen	24	38,17	10,44	2,13	33,8	42,6	18	61	
	Gesamt	42	39,60	10,32	1,59	36,4	42,8	18	63	
Krankheitsdauer (Jahre)	Männer	18	13,39	9,73	2,29	8,6	18,2	2	37	,074
	Frauen	24	8,96	5,88	1,20	6,5	11,4	2	26	
	Gesamt	42	10,86	7,97	1,23	8,4	13,3	2	37	
P2 (ms)	Männer	14	270,71	26,62	7,11	255,3	286,1	243	330	,426
	Frauen	18	262,00	32,89	7,75	245,6	278,4	228	346	
	Gesamt	32	265,81	30,16	5,33	254,9	276,7	228	346	
N2 (ms)	Männer	17	354,18	52,95	12,84	326,9	381,4	278	476	,267
	Frauen	18	337,44	33,10	7,80	321,0	353,9	274	390	
	Gesamt	35	345,57	44,03	7,44	330,5	360,7	274	476	
P3 (ms)	Männer	18	477,33	49,87	11,75	452,5	502,1	386	559	,234
	Frauen	24	459,58	44,89	9,16	440,6	478,5	374	578	
	Gesamt	42	467,19	47,33	7,30	452,4	481,9	374	578	
Amplitude P3 (µV)	Männer	11	34,09	10,39	3,13	27,1	41,1	11	45	,553
	Frauen	9	31,56	7,80	2,60	25,6	37,6	20	43	
	Gesamt	20	32,95	9,17	2,05	28,7	37,2	11	45	
RTM (ms)	Männer	18	474,72	71,15	16,77	439,3	510,1	362	660	<b>,018</b>
	Frauen	23	525,22	59,42	12,39	499,5	550,9	403	655	
	Gesamt	41	503,05	68,82	10,75	481,3	524,8	362	660	

Mit Ausnahme des signifikanten Ergebnisses (p = 0,018) für die Variable Reaktionszeit „RTM“ nach Geschlecht konnte bei allen anderen überprüften Variablen kein signifikanter Mittelwertunterschied (p > 0,05) zwischen den Männern und Frauen, die einer

zweiten Untersuchung teilgenommen haben (N=42 Patienten), festgestellt werden (vgl. Tabelle T25, letzte Spalte).

Das Ergebnis basiert allerdings auf unterschiedlichen Fallzahlen (und teilweise auf verschiedenen Patienten) bei den überprüften Variablen (vgl. Tabelle T25; Spalte „N“).

### 3.2.8 Geschlecht und klinische Variablen (3. Termin)

Bei der 3. Untersuchung nahmen lediglich 11 Patienten teil. Eine entsprechende Auswertung - wie bei der 1. und 2. Untersuchung - konnte damit nicht durchgeführt werden, da eine kleine Fallanzahl jeweils vorliegt und somit teststatistisch keine verlässlichen Angaben gemacht werden können.

Die nachstehende Tabelle T26 gibt die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sowie die Signifikanzprüfung (t-/U-Test) für die dritte Untersuchung wieder.

Tab. T26: 3. Termin: Vergleich zwischen einzelnen Variablen nach Geschlecht (n = Fallanzahl; X= Mittelwert; SD = Standardabweichung; SdF = Standardfehler; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze; Min./Max.= Minimum/ Maximum; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Variable:	Geschlecht	n	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min.	Max.	p =
						UG	OG			
P3-Latenznormwert	Männer	7	413,29	6,73	2,54	407,1	419,5	399	419	,360
	Frauen	4	409,50	5,20	2,60	401,2	417,8	405	414	
	Gesamt	11	411,91	6,24	1,88	407,7	416,1	399	419	
Alter (Jahre)	Männer	7	44,57	10,03	3,79	35,3	53,9	27	58	,386
	Frauen	4	39,50	5,97	2,99	30,0	49,0	32	46	
	Gesamt	11	42,73	8,81	2,66	36,8	48,7	27	58	
Krankheitsdauer (Jahre)	Männer	7	16,86	11,28	4,26	6,4	27,3	4	36	,300
	Frauen	4	10,50	1,00	,50	8,9	12,1	10	12	
	Gesamt	11	14,55	9,32	2,81	8,3	20,8	4	36	
P2 (ms)	Männer	5	279,00	37,75	16,88	232,1	325,9	238	336	,653
	Frauen	2	294,00	36,77	26,00	-36,4	624,4	268	320	
	Gesamt	7	283,29	35,06	13,25	250,9	315,7	238	336	
N2 (ms)	Männer	6	368,17	55,62	22,71	309,8	426,5	294	421	,335
	Frauen	4	335,25	37,75	18,87	275,2	395,3	304	390	
	Gesamt	10	355,00	49,82	15,76	319,4	390,6	294	421	
P3 (ms)	Männer	7	474,57	57,19	21,61	421,7	527,5	386	562	,796
	Frauen	4	483,50	45,58	22,79	411,0	556,0	444	548	
	Gesamt	11	477,82	51,05	15,39	443,5	512,1	386	562	
Amplitude P3 (µV)	Männer	2	22,50	20,51	14,50	-161,7	206,7	8	37	,962
	Frauen	1	21,00	,	,	,	,	21	21	
	Gesamt	3	22,00	14,53	8,39	-14,1	58,1	8	37	
RTM (ms)	Männer	7	493,29	118,99	44,97	383,2	603,3	359	734	,304
	Frauen	4	573,50	114,56	57,28	391,2	755,8	448	721	
	Gesamt	11	522,45	118,62	35,76	442,8	602,1	359	734	

Bei den in Tabelle T26 aufgeführten Variablen führte die jeweilige Kombination mit dem Geschlecht zu keinem signifikanten Ergebnis (vgl. Tabelle T26, letzte Spalte).

Im Folgenden sollen mit den Daten der 3. Untersuchung i.d.R. keine weitere Analysen durchgeführt werden, da eventuelle signifikante Ergebnisse, die auf nur 11 MS-Patienten basieren, als irrelevant zu betrachten sind.

### 3.3 EDSS-Verteilung (1. - 3. Termin)

Im Folgenden soll schwerpunktmäßig untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen den empirisch geschätzten EDSS-Werten und den gemessenen Daten für die Variablen P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM vorkommt.

Die „EDSS-Werte“ wurden auch drei Klassen unterteilt: 1 = 0-2,5 Grad, 2 = 2,6-5 Grad, 3 = 5,1-7,5 Grad. In der folgenden Tabelle T27 sind Angaben der beschreibenden Statistik für die drei Untersuchungstermine zusammengefasst.

Tab. T27: Ergebnisse der beschreibenden Statistik für die EDSS-Skala bei den drei Untersuchungsterminen (n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min./Max. = Minimum/Maximum)

Termin/ EDSS	n	X	SD	Min.	Max.	Median	Exzess	Schiefe
1. EDSS	168	3,256	2,036	0,0	7,5	3	-1,073	0,298
2. EDSS	42	3,476	1,767	1,0	7,0	3	-0,952	0,341
3. EDSS	11	4,000	1,612	1,5	7,0	4	-0,227	0,197

Wie aus Tabelle T27 zu entnehmen ist, steigen der Mittelwerte für EDSS zwischen der 1. und 3. Untersuchung von 3,256 auf 4,000 Einheiten leicht an. Die entsprechenden Mediane liegen mit jeweils 3,0 Scores im 1. und 2. Untersuchungstermin etwas niedriger als die Mittelwerte; beim 3. Termin sind Mittelwert und Median mit 4,0 Scores gleich.

Inwiefern eine Normalverteilung der Daten anzunehmen ist, wird gegebenenfalls näher überprüft. Hierzu soll insbesondere darauf hingewiesen werden, dass die beiden Kenngrößen „Exzess“ und „Schiefe“, die die Verteilungsform der Daten widerspiegeln, verhältnismäßig kleine Werte ausweisen (nahe der Null); dies ist nämlich ein Charakteristikum für die Annahme einer annähernden Normalverteilung, die jedoch später teststatistisch (z.B. durch den K-S-/Sharipo-Wilk-Test) untermauert werden soll.

### 3.3.1 Überprüfung auf Normalverteilung der Variablen Alter, Krankheitsdauer, P2, N2, P3, Amplitude P3, RTM nach EDSS-Grad (1. Termin)

In Tabelle T28 finden sich die Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-/Shapiro-Wilk-Tests für die untersuchten Variablen Alter, Krankheitsdauer, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM nach den drei Teilgruppen der Variablen EDSS beim 1. Untersuchungstermin.

Ergänzend wurden Boxplotdiagramme (Abbildungen A1-A7) zum optischen Überblick der Verteilungsform, 95%-CI und Extremwerte für die Teilgruppen der o.a. Variablen jeweils in Kombination mit der Variablen EDSS (in 3 Teilgruppen klassiert) erstellt.

Tab. T28: Tests auf Normalverteilung (1. Untersuchungstermin: N=168)

Variable:	EDSS-Grad	Kolmogorov-Smirnov-Test <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk-Test <sup>b</sup>		
		Z-Wert	Fg.	p ≤	Z-Wert	Fg.	p ≤
Alter (Jahre)	bis 2,5	,058	80	,200			
	2,6 - 5,0	,094	51	,200			
	5,1 - 7,5	,084	37	,200	,979	37	,751
Krankheitsdauer (Jahre)	bis 2,5	,146	80	,001			
	2,6 - 5,0	,174	51	,001			
	5,1 - 7,5	,200	37	,001	,864	37	,010
P2 (ms)	bis 2,5	,157	61	,001			
	2,6 - 5,0	,194	36	,001	,881	36	,010
	5,1 - 7,5	,132	29	,200	,948	29	,252
N2 (ms)	bis 2,5	,149	72	,001			
	2,6 - 5,0	,258	44	,001	,757	44	,010
	5,1 - 7,5	,081	30	,200	,979	30	,806
P3 (ms)	bis 2,5	,131	80	,002			
	2,6 - 5,0	,210	51	,001			
	5,1 - 7,5	,074	37	,200	,980	37	,790
Amplitude P3 (µV)	bis 2,5	,140	52	,013			
	2,6 - 5,0	,112	27	,200	,938	27	,136
	5,1 - 7,5	,176	16	,200	,926	16	,278
RTM (ms)	bis 2,5	,183	80	,001			
	2,6 - 5,0	,134	51	,023			
	5,1 - 7,5	,142	37	,056	,917	37	,013

<sup>a</sup> Signifikanzkorrektur nach Lilliefors; <sup>b</sup> ..Es wird bis zu n ≤ 50 Fällen berechnet.

Den in obiger Tabelle T28 (Spalten:  $p \leq ?$ ) ausgeführten Ergebnissen zufolge, besteht kein Anlass generell die Nullhypothese beizubehalten, was die Verteilungsform den Daten für die einzelnen Variablen in Bezug auf den EDSS-Grad (in drei Teilgruppen) anbelangt.

Die berechneten p-Werte deuten auf eine signifikant abweichende Datenverteilung von der Normalverteilung für die einzelnen Variablen in Bezug auf die Teilgruppe für EDSS bis zu einem Wert von 2,5 (Ausnahme „Alter“). Das Gleiche gilt für die zweite Teilgruppe (EDSS: 2,6-5 Grad) mit Ausnahme der Variable „Amplitude P3 ( $\mu V$ )“.

Dagegen sind die Messwerte bei allen Variablen für die dritte Teilgruppe in Bezug auf die Variable „EDSS:  $> 5,0$ “ (annähernd) normalverteilt, da die zugehörigen Werte für  $p > 0,05$  sind. Nach dem Ergebnis des „Shapiro-Wilk-Tests“ bildet die Variable „RTM“, für die ein p-Wert = 0,013 (bzw.  $< 0,05$ ) berechnet wurde, eine Ausnahme (vgl. Tabelle T28, letzte Zeile/Spalte).

Einen schnellen visuellen Überblick der Verteilungen der in Tabelle T28 überprüften Variablen nach den EDSS-Teilgruppen ermöglichen die nachstehenden Abbildungen A1 bis A7.

Die zugehörigen Boxplot-Diagramme stellen die Mediane, die oberen und unteren Grenzen der 95%-CI sowie die Extremwerte für die Variablen „Alter“, Krankheitsdauer“, „P2“, „N2“, „P3“, „Amplitude P3“ und „RTM“ in Bezug auf die drei Teilgruppen der Variablen EDSS-Grad (1=0-2,5 Grad, 2=2,6-5 Grad, 3=5,1-7,5 Grad) grafisch dar.

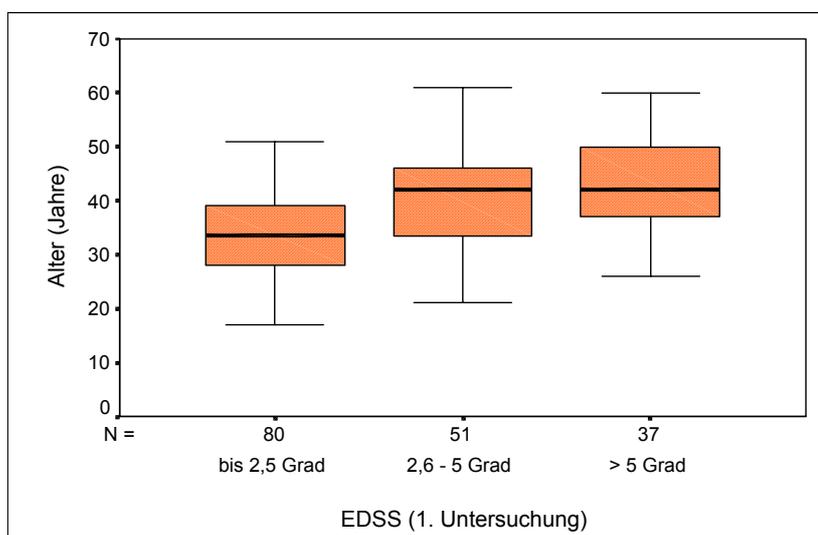


Abb. A1: Boxplotverteilung der Variablen Alter (Jahre) nach EDSS-Grad

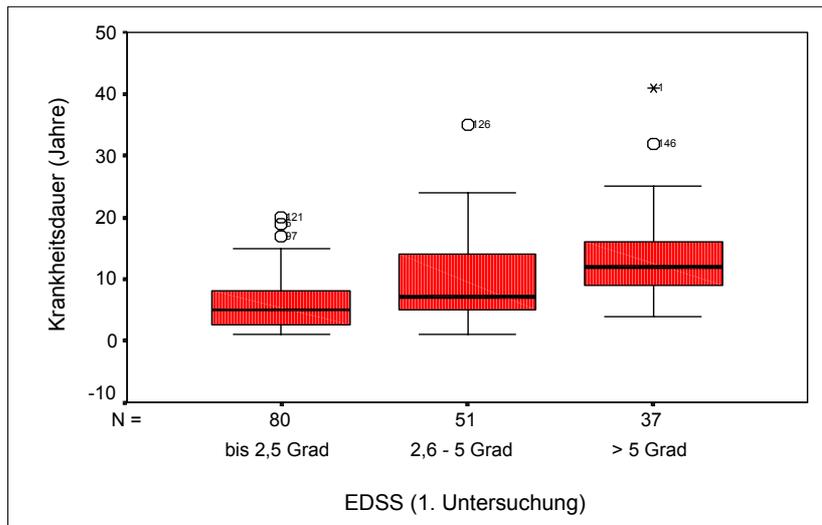


Abb. A2: Boxplotverteilung der Variablen Krankheitsdauer (Jahre) nach EDSS-Grad

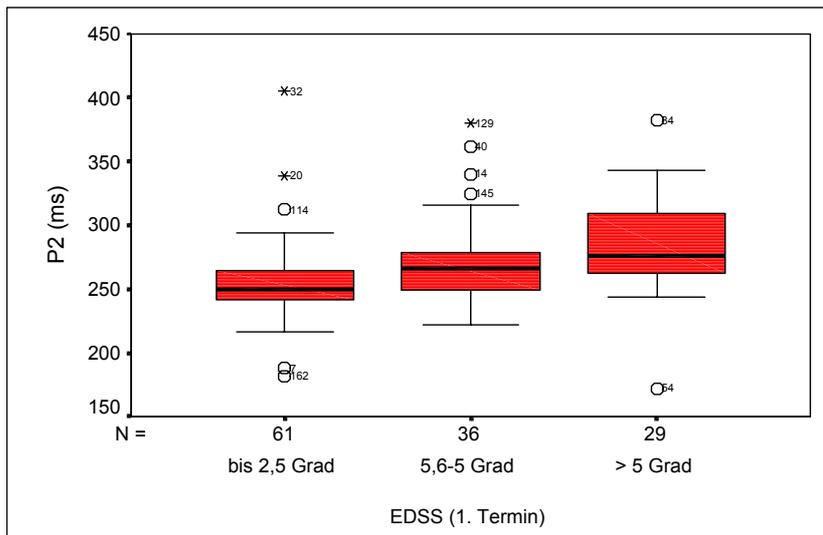


Abb. A3: Boxplotverteilung der Variablen P2 (ms) nach EDSS-Grad

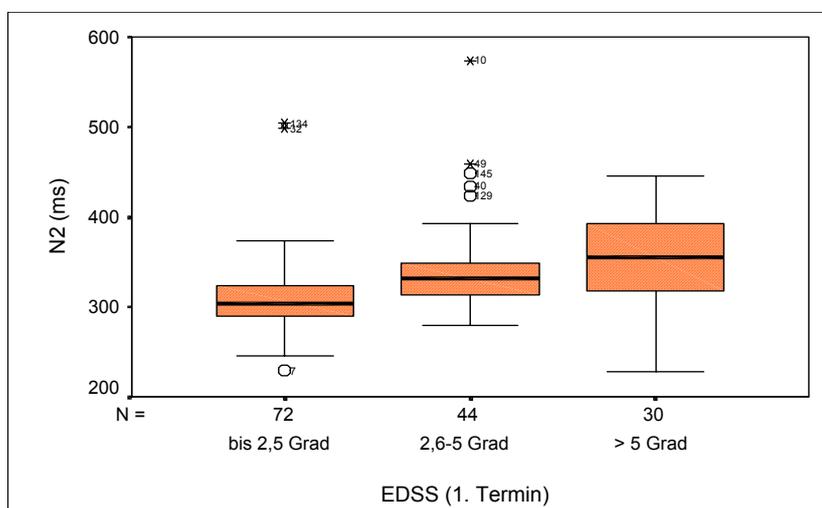


Abb. A4: Boxplotverteilung der Variablen N2 (ms) nach EDSS-Grad

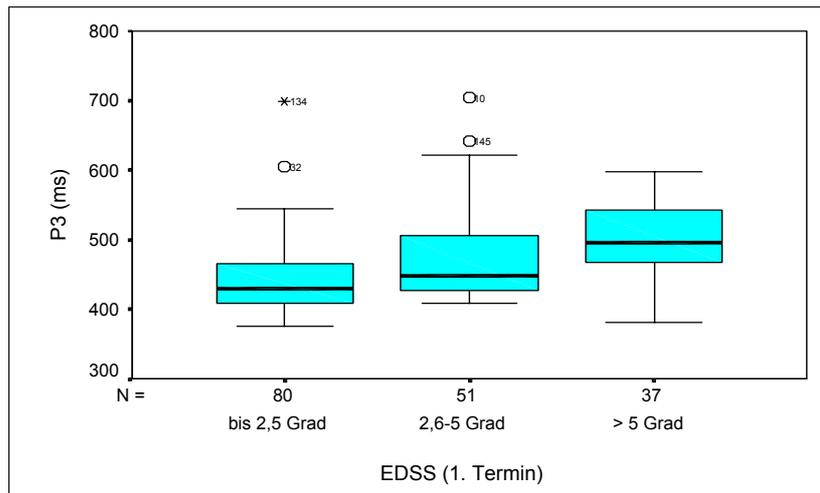


Abb. A5: Boxplotverteilung der Variablen P3 (ms) nach EDSS-Grad

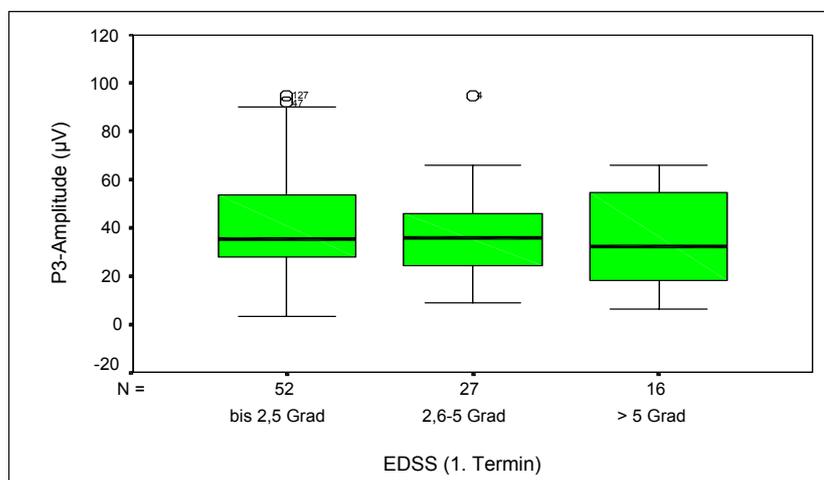


Abb. A6: Boxplotverteilung der Variablen Amplitude P3 (µV) nach EDSS-Grad

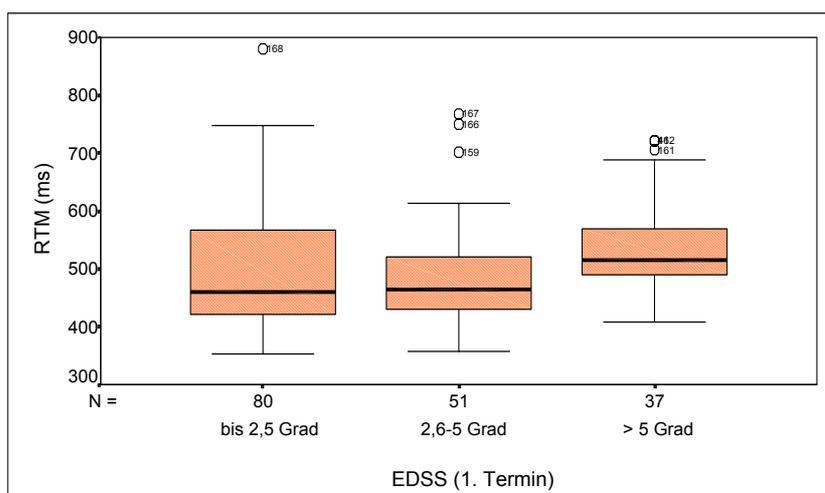


Abb. A7: Boxplotverteilung der Variablen RTM (ms) nach EDSS-Grad

Mit Ausnahme der Variablen Amplitude P3, die in Beziehung zu der EDSS-Skala negativ korreliert (s. auch Abbildung A6), hängen alle anderen Variablen jeweils mit dem

EDSS-Grad offenkundig positiv zusammen; d. h. mit steigenden Werten der Variablen „EDSS“ sind ebenso höhere Mediane bei den Variablen Alter, Krankheitsdauer, P2, N2, P3 und RTM festzustellen (s. auch Abbildungen A1-A5 und A7).

Signifikanzvergleiche unter den Teilgruppen der in obigen Abbildungen A1-A7 dargestellten Variablen bezüglich der EDSS-Werte werden im folgenden Kapitel 3.3.2 behandelt.

### 3.3.2 Vergleiche innerhalb der Variablen P3-Latenz, Alter und Krankheitsdauer nach EDSS-Grad (1. Termin)

Im Folgenden finden sich zum einen die Ergebnisse der beschreibenden Statistik (Tabelle T29) und zum anderen (Tabelle T30) die der Signifikanzprüfung aus dem Vergleich zwischen einzelnen Variablen und dem neurologischen Beeinträchtigungsgrad (EDSS) für die 168 Patienten der ersten Untersuchung bzw. des 1. Termins.

In der Tabelle T29 sind die Ergebnisse der beschreibenden Statistik zwischen EDSS und den obig genannten Variablen ausgeführt. Die Bewertungsscores für die einzelnen Patienten werden durch die Variable EDSS-Grad (in drei Klassen: 1: 0 - 2,5; 2: 2,6-5; 3: 5,1-7,5 Grad) repräsentiert:

Tab. T29: Ergebnisse der beschreibenden Statistik einzelner Variablen nach EDSS-Grad und insgesamt (erste Untersuchung: N = 168; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min./Max. = Minimum/Maximum; CI = Konfidenzintervall; UG/OG = Untere/Obere Grenze; K-S-Test = Kolmogorov-Smirnov-Test)

EDSS-Grad mit		N	X	SD	SdF	95%-CI für X		Min./Max.		K-S-Test <sup>(a)</sup>		
Variable:	Gruppe:					UG	OG			Z-Wert	Fg.	p ≤
P3-Latenzwert (ms)	bis 2,5	80	405,70	5,37	0,60	404,50	406,90	399	419	,262	80	,001
	2,6 - 5,0	51	409,96	6,62	0,93	408,10	411,82	399	423	,231	51	,001
	5,1 - 7,5	37	411,73	6,53	1,07	409,55	413,91	399	423	,198	37	,001
	<b>Gesamt</b>	<b>168</b>	<b>408,32</b>	<b>6,53</b>	<b>0,50</b>	<b>407,33</b>	<b>409,32</b>	<b>399</b>	<b>423</b>			
Alter (Jahre)	bis 2,5	80	33,30	7,74	0,87	31,58	35,02	17	51	,058	80	,200
	2,6 - 5,0	51	40,92	9,78	1,37	38,17	43,67	21	61	,094	51	,200
	5,1 - 7,5	37	42,97	8,48	1,39	40,14	45,80	26	60	,084	37	,200
	<b>Gesamt</b>	<b>168</b>	<b>37,74</b>	<b>9,55</b>	<b>0,74</b>	<b>36,29</b>	<b>39,20</b>	<b>17</b>	<b>61</b>			
Krankheitsdauer (Jahre)	bis 2,5	80	5,83	4,30	,48	4,87	6,78	1	20	,146	80	,001
	2,6 - 5,0	51	10,02	7,10	0,99	8,02	12,02	1	35	,174	51	,001
	5,1 - 7,5	37	14,03	7,90	1,30	11,39	16,66	4	41	,200	37	,001
	<b>Gesamt</b>	<b>168</b>	<b>8,90</b>	<b>6,93</b>	<b>0,53</b>	<b>7,85</b>	<b>9,96</b>	<b>1</b>	<b>41</b>			

<sup>(a)</sup> Kolmogorov-Smirnov-/Sharipo-Wilk-Test; Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Aus obiger Tabelle geht hervor, dass die Daten bei den einzelnen Gruppen gemäß der drei EDSS-Teilgruppen für die Variablen „P3-Latenzwert“ und „Krankheitsdauer2

nicht normalverteilt sind (vgl. Tabelle T29, letzte Spalte „p“).

Das Ergebnis der Varianzanalyse (wie auch der nicht parametrischen Rankvarianzanalyse bzw. des Kruskal-Wallis-/H-Tests) ist bei allen drei Variablen signifikant. Das varianzanalytische Ergebnis hierzu liefert die nachstehende Tabelle T30.

Tab. T30: Ergebnisse der Signifikanzprüfung (Varianzanalyse mit F-Test) zwischen einzelnen Variablen nach EDSS-Grad (Quelle = Variationsquelle/-ursache; SAQ/MAQ = Summe/ Mittel der Abweichungsquadrate; zG/iG = zwischen/innerhalb den/der Gruppen; F = F-Wert; Fg. = Freiheitsgrad;  $p \leq$  Irrtumswahrscheinlichkeit)

Variablen: EDSS-Grad mit	Quelle	SAQ	Fg.	MAQ	F-Wert	p <
P3-Latenzwert (ms)	zG	1116,62	2	558,312	15,323	<b>,001</b>
	iG	6012,02	165	36,436		
	Gesamt	7128,64	167			
Alter (Jahre)	zG	3106,54	2	1553,267	21,154	<b>,001</b>
	iG	12115,46	165	73,427		
	Gesamt	15221,99	167			
Krankheitsdauer (Jahre)	zG	1792,97	2	896,486	23,730	<b>,001</b>
	iG	6233,50	165	37,779		
	Gesamt	8026,48	167			

Demnach liegt es nahe, dass mindestens zwischen zwei Teilgruppenmittelwerten bei allen drei untersuchten Variablen signifikante Unterschiede vorkommen (Tabelle T30). Dies wird nachstehend durch Mehrfachvergleiche (Post hoc Tests) jeweils untersucht.

Tab. T31: Ergebnisse der Signifikanzprüfung durch Mehrfachvergleiche (Post hoc Test: GH = Games-Howell-Test; MD = Mittlere Differenz; SdF = Standardfehler der Differenz; UG/OG = Untere/Obere Grenze 95%-Konfidenzintervall; p = Signifikanz)

Abhängige Variable:	EDSS-Grad: Teilgruppen (I, J) - GH-Test: #						
	I	J	MD (I-J)	SdF	UG	OG	p ≤
P3-Latenzwert (ms) (Normwerte)	1= bis 2,5	2= 2,6-5	-4,26	1,08	-6,89	-1,63	,001
	1= bis 2,5	3= 5,1-7,5	-6,03	1,20	-8,99	-3,07	,001
	2= 2,6-5	3= 5,1-7,5	-1,77	1,30	-5,16	1,62	,430
Alter (Jahre)	1= bis 2,5	2= 2,6-5	-7,62	1,54	-11,48	-3,76	,001
	1= bis 2,5	3= 5,1-7,5	-9,67	1,70	-13,61	-5,74	,001
	2= 2,6-5	3= 5,1-7,5	-2,05	1,85	-6,72	2,61	,548
Krankheitsdauer (Jahre)	1= bis 2,5	2= 2,6-5	-4,19	1,10	-6,84	-1,55	,013
	1= bis 2,5	3= 5,1-7,5	-8,20	1,22	-11,56	-4,85	,001
	2= 2,6-5	3= 5,1-7,5	-4,01	1,33	-7,93	-0,09	,044

# Die Signifikanzgrenze beträgt bei Mehrfachvergleichen für drei Untergruppen  $p = (0,05 : 3) = 0,0167$ . Zu gleichen Ergebnissen führten paarweise Vergleiche mit nicht parametrischen Tests (U-Test).

Für die obigen Signifikanzvergleiche (paarweise Vergleiche) gilt als Signifikanzniveau nicht die grundsätzlich vereinbarte Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$ , sondern der

auf die Anzahl der Teilgruppen {d.h.: Anzahl der Teilgruppen x (Anzahl der Teilgruppen minus 1) durch 2} angepasste neue P-Wert. So gilt für die drei Teilgruppen der EDSS-Skala das neu berechnete Signifikanzniveau  $(3 \times 2 : 2) = 3$  bzw.  $p = 0,05 : 3 = 0,0167$ . Aufgrund der Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Tabelle T31) fanden sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ) zwischen den mittleren P3-Latenzwertbereichen, dem Patientenalter und der mittleren Krankheitsdauer bezüglich der EDSS-Kategorien 1 und 2 bzw. „bis zu 2,5 Grad“ und „2,6-5,0 Grad“ sowie zwischen 1 und 3 bzw. „bis zu 2,5 Grad“ und „über 5,0 Grad“.

### 3.3.3 Beschreibende Statistik und Signifikantvergleiche für P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM nach EDSS-Grad (1. Termin)

In Tabelle T32 sind die Ergebnisse der beschreibenden Statistik für die Variablen der visuell evozierten Potenziale (VEP) und der mittleren Reaktionszeit (RTM) jeweils in Bezug auf die drei EDSS-Klassen.

Tab. T32: Ergebnisse der beschreibenden Statistik einzelner Variablen nach EDSS-Grad und insgesamt (erste Untersuchung: N = 168; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min./Max. = Minimum/Maximum)

EDSS-Grad		P2 (ms)	N2 (ms)	P3 (ms)	Amplitude P3 ( $\mu$ V)	RTM (ms)
bis 2,5	<b>n</b>	<b>61</b>	<b>72</b>	<b>80</b>	<b>52</b>	<b>80</b>
	X	254,39	311,03	442,56	42,35	494,36
	SD	31,50	42,79	51,83	20,94	109,35
	Min.	182	229	376	3	353
	Max.	405	504	698	95	881
	Median	250	303,5	430	35,5	460,5
2,6-5	<b>n</b>	<b>36</b>	<b>44</b>	<b>51</b>	<b>27</b>	<b>51</b>
	X	272,53	342,86	473,80	37,26	487,08
	SD	35,41	53,36	64,58	19,82	86,63
	Min.	222	280	408	9	358
	Max.	380	574	704	95	768
	Median	266	331,5	448	36	464
> 5 Grad	<b>n</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>37</b>	<b>16</b>	<b>37</b>
	X	283,45	355,80	498,22	35,38	533,49
	SD	38,72	49,84	54,30	20,55	86,06
	Min.	172	228	381	6	407
	Max.	382	446	598	66	722
	Median	276	355	496	32	516
Gesamt	<b>N</b>	<b>126</b>	<b>146</b>	<b>168</b>	<b>95</b>	<b>168</b>
	X	266,26	329,82	464,30	39,73	500,77
	SD	36,22	51,03	60,53	20,56	99,07
	Min.	172	228	376	3	353
	Max.	405	574	704	95	881
	Median	260,5	321	451,5	36	476

Um einen ersten Eindruck über die Dateneigenschaften der einzelnen Variablen zu bekommen, wurden - gleichzeitig mit den Berechnungen der beschreibenden Statistik - Signifikanzvergleiche zwischen den drei Teilgruppen der jeweiligen Variablen in Bezug auf den EDSS-Grad mittels der „Einfaktoriellen Varianzanalyse“ durchgeführt (Tabelle T32; Ergebnisse hierzu s. Tabelle T33; zum gleichen Ergebnis führten Vergleiche mittels des nicht parametrischen Kruskal-Wallis- bzw. H-Tests - sog. Rankvarianzanalyse).

Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass die Fallanzahl unter den einzelnen Variablen schwankt, da die Messwerte teilweise fehlten.

Tab. T33: Ergebnisse der Signifikanzprüfung (Varianzanalyse mit F-Test) zwischen den Variablen P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM nach EDSS-Grad (Quelle = Variationsquelle/-ursache; SAQ/MAQ = Summe/ Mittel der Abweichungsquadrate; zG/iG = zwischen/innerhalb den/der Gruppen; F = F-Wert; Fg. = Freiheitsgrad;  $p \leq$  Irrtumswahrscheinlichkeit)

Variablen: EDSS-Grad mit	Quelle	SAQ	Fg.	MAQ	F-Wert	$p \leq$
P2 (ms)	zG	18571,66	2	9285,83	7,856	,001
	iG	145384,70	123	1181,99		
	Gesamt	163956,36	125			
N2 (ms)	zG	53161,44	2	26580,72	11,714	,001
	iG	324483,93	143	2269,12		
	Gesamt	377645,37	145			
P3 (ms)	zG	84969,52	2	42484,76	13,305	,001
	iG	526858,00	165	3193,08		
	Gesamt	611827,52	167			
Amplitude P3 ( $\mu$ V)	zG	824,18	2	412,09	0,974	,381
	iG	38904,70	92	422,88		
	Gesamt	39728,88	94			
RTM (ms)	zG	52448,53	2	26224,27	2,727	,068
	iG	1586589,42	165	9615,70		
	Gesamt	1639037,95	167			

Wie aus Tabelle T33 zu entnehmen ist, bestehen zwischen den Mittelwerten der drei Teilgruppen für die Variablen P2, N2 und P3 nach der EDSS-Klassifikation signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ). Für die Variablen „Amplitude P3“ und „RTM“ konnte dagegen kein signifikanter Unterschied unter den entsprechenden Teilgruppenmittelwerten festgestellt werden.

Folglich muss mindestens zwischen zwei Teilgruppen-Mittelwerten ein signifikanter Unterschied für die Variablen P2, N2 und P3 vorkommen.

Zur genauen Identifikation der Signifikanz zwischen den verglichenen drei Mittelwerten untereinander wurden auch hier Mehrfachtests (sogenannte „Post hoc Tests“) durchgeführt. Das Ergebnis hierzu liefert die folgende Tabelle T34.

Tab. T34: Ergebnisse der Signifikanzprüfung durch Mehrfachvergleiche (Post hoc Test: GH = Games-Howell-Test; MD = Mittlere Differenz; SdF= Standardfehler der Differenz; UG/OG = Untere/Obere Grenze 95%-Konfidenzintervall; p = Signifikanz)

Variable:	EDSS-Grad - Teilgruppen (I, J): - GH-Test: #								
	I	J	n <sub>i</sub>	n <sub>j</sub>	MD (I-J)	SdF	UG	OG	p =
P2 (ms)	1= bis 2,5	2= 2,6-5	61	36	-18,13	7,23	-35,67	-0,60	,004
	1= bis 2,5	3= 5,1-7,5	61	29	-29,05	7,75	-47,88	-10,23	,001
	2= 2,6-5	3= 5,1-7,5	36	29	-10,92	8,58	-31,74	9,90	,616
N2 (ms)	1= bis 2,5	2= 2,6-5	72	44	-31,84	9,12	-54,53	-9,14	,000
	1= bis 2,5	3= 5,1-7,5	72	30	-44,77	10,35	-69,94	-19,61	,000
	2= 2,6-5	3= 5,1-7,5	44	30	-12,94	11,28	-42,07	16,19	,539
P3 (ms)	1= bis 2,5	2= 2,6-5	80	51	-31,24	10,13	-56,84	-5,65	,013
	1= bis 2,5	3= 5,1-7,5	80	37	-55,65	11,23	-81,16	-30,15	,000
	2= 2,6-5	3= 5,1-7,5	51	37	-24,41	12,20	-54,73	5,90	,139
Amplitude P3 (µV)	1= bis 2,5	2= 2,6-5	52	27	5,09	4,88	-6,46	16,63	,542
	1= bis 2,5	3= 5,1-7,5	52	16	6,97	5,88	-7,71	21,65	,475
	2= 2,6-5	3= 5,1-7,5	27	16	1,88	6,49	-13,87	17,64	,953
RTM (ms)	1= bis 2,5	2= 2,6-5	80	51	7,28	17,57	-33,08	47,65	,906
	1= bis 2,5	3= 5,1-7,5	80	37	-39,12	19,50	-83,71	5,46	,097
	2= 2,6-5	3= 5,1-7,5	51	37	-46,41	21,18	-90,94	-1,88	,039

# Als Signifikanzgrenze gilt der Wert:  $p = (0,05 : 3) = 0,0167..$  (vgl. Anmerkung unterhalb Tabelle T41)  
Zu gleichen Ergebnissen führten paarweise Vergleiche mit nicht parametrischen Tests (U-Test).

Demnach konnte aufgrund von Mehrfachvergleichen (Post hoc Tests) für die Variable P2 ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0167$ ) zwischen den beiden Mittelwerten in Bezug auf die Teilgruppen der EDSS bis 2,5 Grad und über 5 Grad festgestellt werden (vgl. Tabelle T34, letzte Spalte).

Ebenfalls signifikant sind die Mittelwertdifferenzen bei den Variablen N2 und P3 bezüglich der EDSS-Werte für die Teilgruppen „bis zu 2,5 Grad“ und „2,6 bis 5 Grad“ sowie zwischen „bis zu 2,5 Grad“ und „über 5 Grad“ (vgl. Tabelle T34).

Aufgrund der Ergebnisse der Varianzanalyse und der Mehrfachvergleiche (Tabellen T33 und T34) bestehen dagegen keine signifikanten Unterschiede unter den gemäß der EDSS-Skalierung drei Teilgruppen bei den Variablen „Amplitude P3“ und „RTM“ (vgl. Tabelle T34, letzte Spalte).

### 3.3.4 Vergleiche innerhalb der Variablen Alter, Krankheitsdauer, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM nach EDSS-Grad (2. Termin)

Es wurde ferner auch überprüft, ob und in welchem Ausmaß ein Zusammenhang zwischen den erhobenen Variablen vorkommt.

In Tabelle T35 sind die Ergebnisse aus der Korrelation zwischen der Variablen EDSS-Grad und Alter, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM bei der zweiten Untersuchung (N=42).

Tab. T35: Korrelation (nach Pearson) zwischen der EDSS-Grad und den Variablen Alter, P2, P3, Amplitude P3 und RTM - Zweite Untersuchung (N = 42)

Pearson-Korrelation	EDSS-Grad korreliert mit:					
	Alter (Jahre)	P2 (ms)	N2 (ms)	P3 (ms)	Amplitude P3 ( $\mu$ V)	RTM (ms)
r =	0,421	0,597	0,426	0,475	0,207	0,293
p =	0,006	0,000	0,012	0,001	0,381	0,063
N =	42	32	35	42	20	41

Bei der zweiten Untersuchung (N=42) konnten signifikante Korrelationen zwischen den Variablen EDSS und Alter, P2, N2 und P3 festgestellt werden. Die Variablen „Amplitude P3“ und „RTM“ korrelieren mit der „EDSS“ statistisch nicht signifikant (Tabelle T35).

Nachstehend (Abbildungen A8-A14) sind die Boxplot-Verteilungen nach dem EDSS-Grad (1=bis 2,5; 2=2,6-5; 3=5-7,5 Grad) grafisch dargestellt.

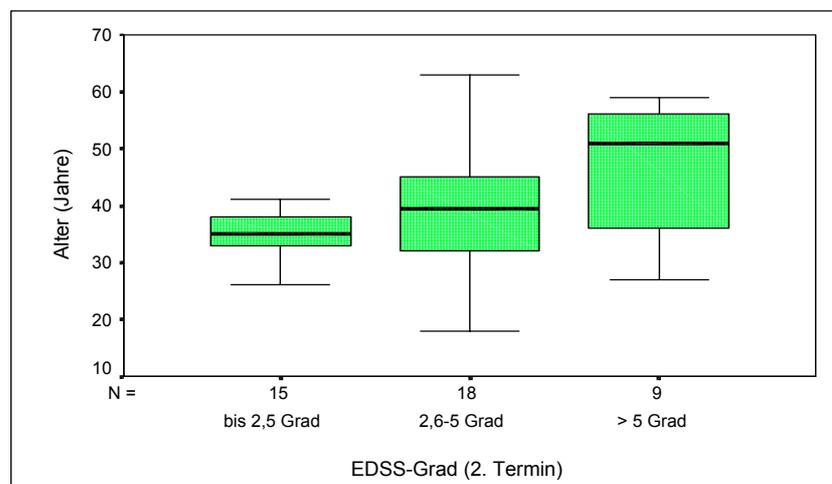


Abb. A8: Boxplotverteilung: Alter (Jahre) nach EDSS-Grad - 2. Termin

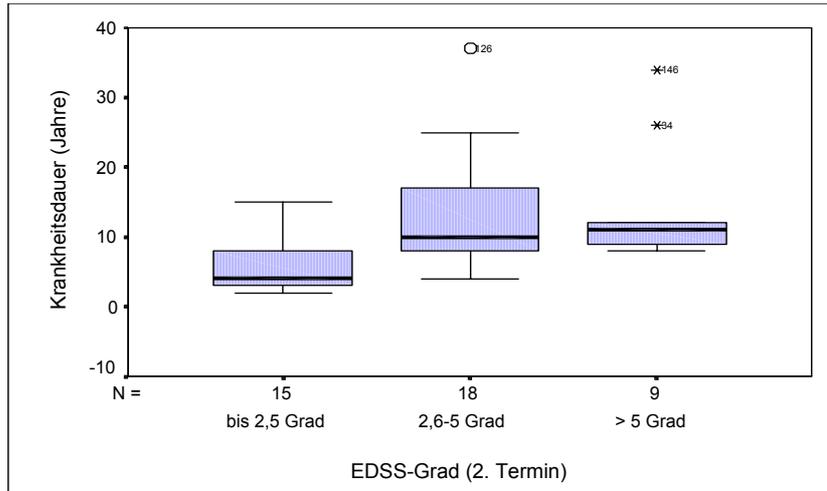


Abb. A9: Boxplotverteilung: Krankheitsdauer (Jahre) nach EDSS-Grad - 2. Termin

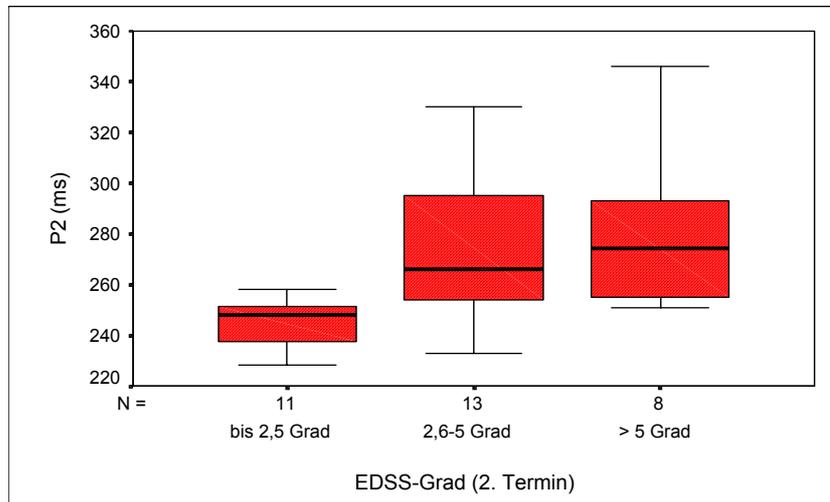


Abb. A10: Boxplotverteilung: P2 nach EDSS-Grad: 2. Termin

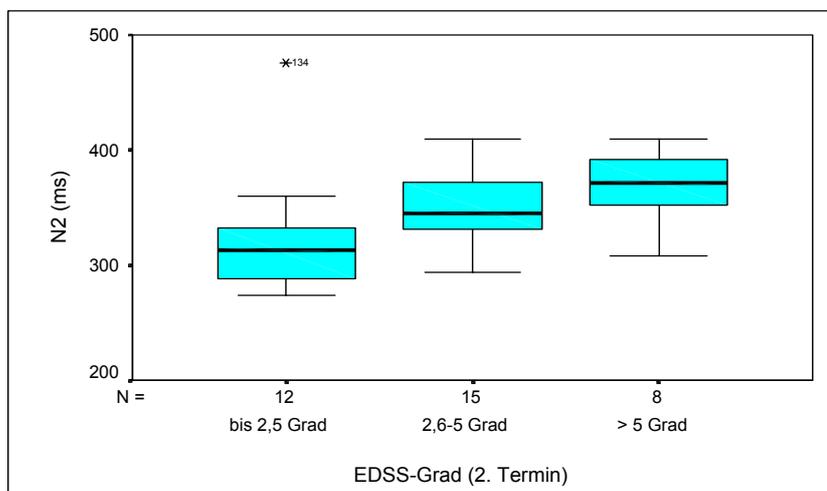


Abb. A11: Boxplotverteilung von N2 nach EDSS-Grad: 2. Termin

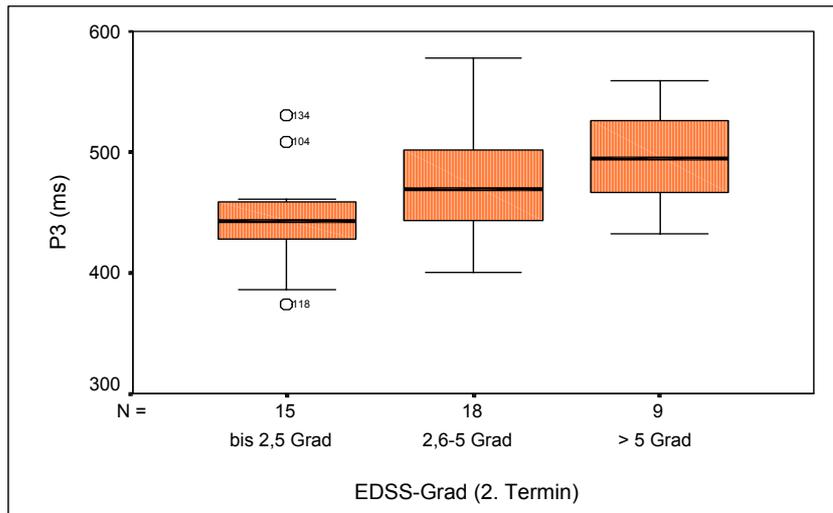


Abb. A12: Boxplotverteilung von P3 nach EDSS-Grad: 2. Termin

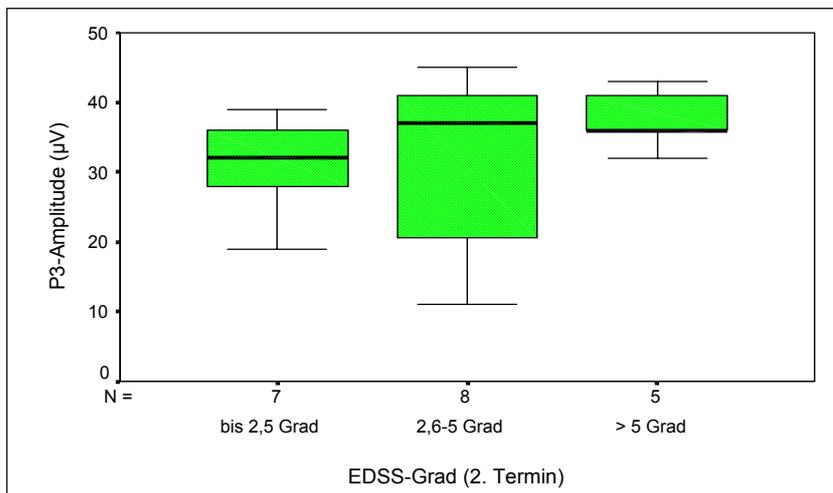


Abb. A13: Boxplotverteilung von Amplitude P3 nach EDSS-Grad: 2. Termin

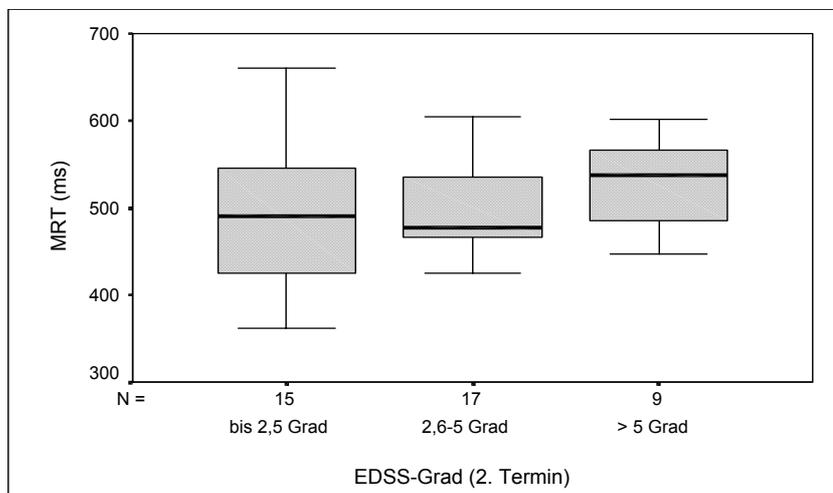


Abb. A14: Boxplotverteilung von RTM nach EDSS-Grad: 2. Termin

Was die Verteilungsform gemäß der obig aufgeführten Abbildungen A8 - A14 anbelangt, sind meistens die Daten nicht normalverteilt (s. die jeweilige Lage des Medians, der 95%-CI und der Extremwerte).

Zudem ist festzustellen, dass die Mediane in Bezug auf den EDSS-Grad bei allen Variablen positiv korrelieren, d.h. ein höherer EDSS-Schweregrad (X-Achse) geht mit höheren Werten der jeweiligen Variablen (Alter, Krankheitsdauer, N2, P2, P3, Amplitude P3, RTM) auf der Y-Achse einher.

In der folgenden Tabelle T36 sind die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test (bzw. Rangvarianzanalyse) auf Signifikanz aufgeführt.

Tab. T36: Signifikanzvergleiche innerhalb der jeweiligen Variablen nach EDSS-Grad - 2. Termin (N=42)

K-W-Test <sup>a</sup>	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	P2 (ms)	N2 (ms)	P3 (ms)	Amplitude P3 (µV)	RTM (ms)
$\chi^2 =$	5,260	12,516	11,038	9,054	7,304	1,934	2,306
Fg. =	2	2	2	2	2	2	2
p =	,072	,002	,004	,011	,026	,380	,316

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis-Test (Gruppenvariable nach EDSS-Grad)

Nach den Ergebnissen des K-W-Tests bestehen signifikante Unterschiede unter den drei Teilgruppen bei den Variablen Krankheitsdauer, P2, N2 und P3. Dies besagt, dass jeweils mindestens zwischen zwei Teilgruppen für diese Variablen signifikante Mittelwertunterschiede vorkommen müssen. Da es hier um drei Teilgruppen handelt, wird als Signifikanzniveau  $p = \frac{0,05}{3} = 0,0167$  zugrundegelegt; p-Werte gelten dann als signifikant, wenn sie diesen Grenzwert nicht überschreiten.

In der nachstehenden Tabelle T36a finden sich die Ergebnisse, die durch diesbezügliche Paarweise-Vergleiche mittels des U-Tests zwischen den drei Teilgruppen erzielt worden sind. Die entsprechende Signifikanzgrenze ist  $p = 0,0167$  (s.o.), da jeweils drei Untergruppen untereinander verglichen werden.

Tab. T36a: Ergebnisse der Signifikanzvergleiche zwischen der jeweiligen Variable-Teilgruppen nach dem EDSS-Grad (1=bis 2,5 Grad; 2=2,6-5 Grad; 3=5,1 - 7,5 Grad) - 2. Termin (N=42)

Gruppenweise Signifikanzvergleich mittels U-Test: Ergebnisse					
Variable:	Teilgruppen nach EDSS:	n/n	U-Wert	Z-Wert	p ≤
Alter (Jahre)	1 mit 2	15/18	94,0	-1,488	,137
	1 mit 3	15/9	32,5	-2,099	,035
	2 mit 3	18/9	57,0	-1,236	,216
Krankheitsdauer (Jahre)	1 mit 2	15/18	49,5	-3,103	<b>,001</b>
	1 mit 3	15/9	20,0	-2,847	<b>,004</b>
	2 mit 3	18/9	69,5	-0,594	,552
P2 (ms)	1 mit 2	11/13	25,5	-2,666	<b>,008</b>
	1 mit 3	11/8	7,0	-3,061	<b>,002</b>
	2 mit 3	13/8	48,5	-0,254	,800
N2 (ms)	1 mit 2	12/15	41,0	-2,392	,017
	1 mit 3	12/8	16,0	-2,469	<b>,014</b>
	2 mit 3	15/8	39,0	-1,356	,175
P3 (ms)	1 mit 2	15/18	81,0	-1,953	,051
	1 mit 3	15/9	24,5	-2,566	<b>,010</b>
	2 mit 3	18/9	64,5	-0,849	,396
Amplitude P3 (mV)	1 mit 2	7/8	22,0	-0,697	,486
	1 mit 3	7/5	7,5	-1,630	,103
	2 mit 3	8/5	18,0	-0,294	,769
RTM (ms)	1 mit 2	15/17	116,0	-0,434	,664
	1 mit 3	15/9	48,0	-1,164	,244
	2 mit 3	17/15	48,5	-1,509	,131

Aus Tabelle T36a geht hervor, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen 1 und 2 bzw. 1 und 3 für die Variablen „Krankheitsdauer“, P2 besteht sowie zwischen den Teilgruppen 1 und 3 für die Variablen N2 und P3.

Dagegen konnte bei allen andern Vergleichen kein signifikanter Unterschied zwischen den verglichen Teilgruppen festgestellt werden.

Hingewiesen soll allerdings darauf, dass die Fallzahlen (n/n) bei den einzelnen Teilgruppen klein/sehr klein im Vergleich zu den Ergebnissen der Teilnehmer bei der ersten Untersuchung (n=168; vgl. Tabelle T34) sind.

### 3.4 P3-Latenznormwerte und empirische P3-Messwerte im Vergleich (1. - 3. Termin)

Die Abbildung A15 stellt die Werte für die Variable P3 bezüglich der altersgemäßen Anpassung der Referenzwerte als Boxplot-Diagramm graphisch dar. Wegen der kleinen Fallanzahl in der ersten (bis 19 J.) und in der letzten Klasse ( $\geq 60$  J.) wurde eine neue Boxplot-Darstellung mit nur vier Klassen als Abbildung A16 zusätzlich erstellt.

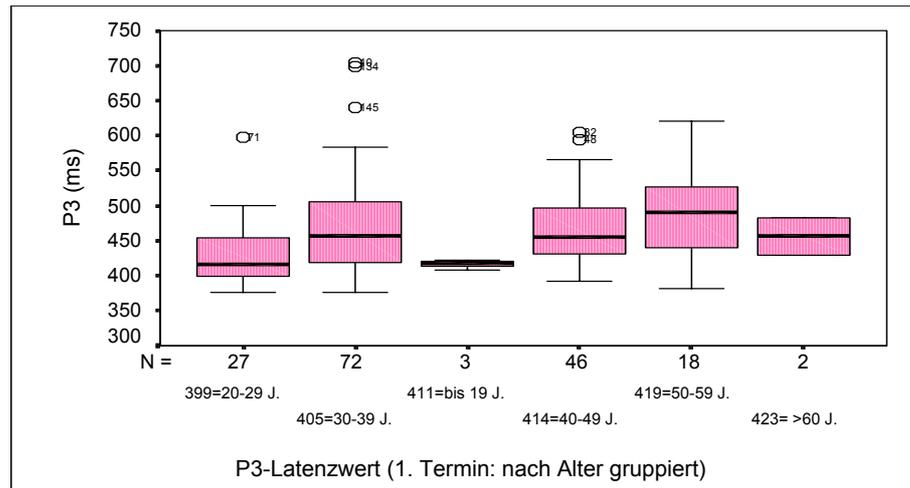


Abb. A15: Boxplot-Verteilung der Variablen „P3-Latenzwert“ in Bezug auf die dem Alter angepassten Referenzwerte

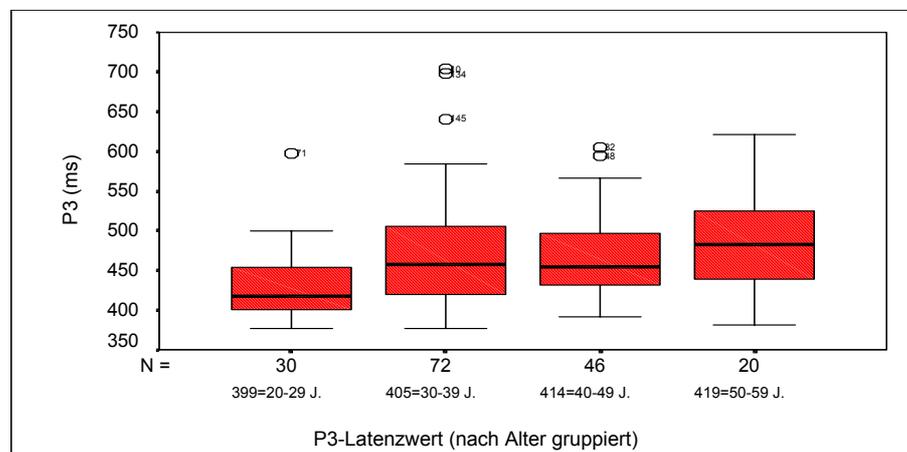


Abb. A16: Boxplot-Verteilung der Variablen „P3-Latenzwert“ in Bezug auf die dem Patientenalter (vier Teilgruppen) angepassten Referenzwerte (1. Termin)

Wie die obigen Boxplot-Darstellungen A22 und A23 zeigen, steigen die P3-Werte (Mediane) erwartungsgemäß sukzessiv mit den altersgewichteten Referenzwerten an. Damit wird zum einen die Lage der Mediane, 95%-CI und evtl. Extremwerte definiert und zum anderen wird ein schneller Überblick über die jeweilige Verteilungsform der Daten vermittelt.

Der untere Rand der jeweiligen Box steht für das 25-Quantil, das heißt, bis dahin liegen 25% der Werte. Der obere Rand der Box steht für das 75-Quantil, das heißt, darüber liegen noch 25% der Werte. Die Box enthält also 50% aller Werte. Die Länge der Striche (Whiskers der Box & Whiskers Plots) erstreckt sich vom Minimum bis zum Maximum; vereinbarungsgemäß kann aber diese Länge nicht größer als die 1,5-fache Länge der Box (Kastenlänge) werden. Werte darüber und darunter werden als einzelne Werte (Extremwerte oder Ausreißer) betrachtet.

Die diesbezüglichen Daten wurden sicherheitshalber auf Normalverteilung teststatistisch mittels des K-S-Tests bzw. Sharipo-Wilk-Tests überprüft. In Tabelle T37 finden sich die Ergebnisse beider Tests in Bezug auf die dem Alter angepassten Referenzwerte zusammengefasst.

Tab. T37: Tests auf Normalverteilung für v23: P3 nach dem Patientenalter angepasst (6 Teilgruppen mit Referenzwerten; K-S-/S-W-Test = Kolmogorov-Smirnov-/ Shapiro-Wilk-Test; Z = Z-Wert; Fg. = Freiheitsgrad;  $p \leq$  Irrtumswahrscheinlichkeit - zweiseitig)

P3 (ms): Latenzwert/ Altersklasse:	K-S-Test <sup>(#)</sup>			S-W-Test <sup>(+)</sup>			K-S-Test <sup>(#)</sup>			S-W-Test <sup>(+)</sup>		
	Z	Fg.	$p \leq$									
1. 411/bis 19 J.	,253	3	--	--	--	--						
2. 399/20-29 J.	,184	27	<b>,019</b>	,832	27	<b>,010</b>	,211	30	<b>,002</b>	,819	30	<b>,010</b>
3. 405/30-39 J.	,113	72	<b>,024</b>				,113	72	<b>,024</b>			
4. 414/40-49 J.	,181	46	<b>,001</b>	,907	46	<b>,010</b>	,181	46	<b>,001</b>	,907	46	<b>,010</b>
5. 419/50-59 J.	,140	18	,200	,978	18	,891	,140	20	,200	,975	20	,818
6. 423/ $\geq$ 60 J.	,260	2	--	--	--	--						

<sup>(#)</sup> Signifikanzkorrektur nach Lilliefors; Sharipo-Wilk-Test wird nur für  $n \leq 50$  Fälle berechnet. In der zweiten Hälfte der Tabelle N1 sind die Klassen 1 und 2 sowie 5 und 6 zusammengefasst (s. auch Abbildung A16).

Wie aus obiger Tabelle T37 zu entnehmen ist, weicht (nach dem Kolmogorov-Smirnov-/Sharipo-Wilk-Test) die Datenverteilung für P3 bei den Klassen 2 bis 4 von der Normalverteilung signifikant ab. Für die Klassen 1 und 6 kann allerdings keine Signifikanzprüfung auf Normalverteilung durchgeführt werden, da die Fallanzahl sehr klein ist.

### 3.4.1 Signifikanzvergleich zwischen P3-Latenz und P3 (1. -3. Termin)

Die folgende Tabelle T38 gibt die Ergebnisse der beschreibenden Statistik für die Latenz- (P3-Referenzwerte-1./2./3.) und empirischen Messwerte (P3a,b,c) sowie die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den Paardifferenzen der Latenz- und Messwerten für das VEP „P3“ beim 1. (v03a - v23), 2. (v04a - v24) und 3. (v05a - v25) Untersuchungstermin wieder.

Tab. T38: Statistik bei gepaarten Stichproben: t-Test und Korrelation (X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SfM = Standardfehler des Mittelwertes; Fg. = Freiheitsgrad; UG/OG = Untere/Obere Grenze; r = Korrelationskoeffizient):

Code: Variable/Termin		N	Mittelwert	SD	SfM						
v03a: P3-Referenz (ms)/1.		168	408,32	6,53	0,50						
v23: P3a (ms)/1.		168	464,30	60,53	4,67						
v04a: P3- Referenz (ms)/2.		42	409,52	6,91	1,07						
v24: P3b (ms)/2.		42	467,19	47,33	7,30						
v05a: P3- Referenz (ms)/3.		11	411,91	6,24	1,88						
v05: P3c (ms)/3.		11	477,82	51,05	15,39						
Signifikanzvergleich für gepaarte Differenzen:							t-Test			Spearman-Korrelation	
Differenz zwischen Referenz- und Messwerten		X	SD	SfM	95%-CI der Differenz		T-Wert	Fg.	p <	Rho =	
					UG	OG				p ≤	
1.	v03a - v23	-55,98	59,69	4,61	-65,07	-46,89	-12,16	167	<b>,001</b>	,181	<b>,019</b>
2.	v04a - v24	-57,67	46,48	7,17	-72,15	-43,18	-8,04	41	<b>,001</b>	,195	,215
3.	v05a - v25	-65,91	48,77	14,71	-98,68	-33,14	-4,48	10	<b>,001</b>	,417	,201

v03a/v04a/v05a = P3-Referenzwerte für 1., 2., 3. Termin (die Latenzwerte sind dem damaligen aktuellen Patientenalter angepasst); v23/v24/v25 = empirische P3-Werte

Wie das Ergebnis des t-Tests zeigt (Tabelle T38), unterscheiden sich die Mittelwerte zwischen empirischen P3-Werten und P3-Referenzwerten bei allen drei Untersuchungsterminen statistisch signifikant voneinander ( $p \leq 0,05$ ). Die negativen mittleren Differenzen (s. Spalte X), zeigt dass die empirischen P3-Werte (s. Variablen: v03a-v05a) weit höher (verlängerte Zeiten) als die Referenzwerte für P3 (s. Variablen: v23-v25) liegen.

Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass die Stärke der Korrelation zwischen den jeweils verglichenen Merkmalen (für drei Untersuchungstermine) durch den Korrelationskoeffizient „r“ (nach Pearson) mit den Werten  $r=0,181$ ,  $r=0,195$  und  $r=0,417$  belegt wird (s. die letzten zwei Spalten unterer Hälfte obiger Tabelle T38). Unter Berücksichtigung der Fallanzahl bei den jeweiligen Vergleichen ist die Korrelation zwischen P3-Latenz-/Referenzwerten und den empirischen P3 Messwerten nur beim ersten Untersuchungstermin statistisch signifikant ( $r = 0,181$ ; Fg.=167 bzw. N=168;  $p = 0,019$ ).

### 3.5 Pathologie

Die Variable „Pathologie“ gibt (wie bereits erwähnt) die Anzahl der neu klassifizierten Patienten mit MS in zwei Teilgruppen (pathologisch vs. nicht pathologisch) in Bezug auf die Differenzwerte zwischen alterskorrigierten P3-Latenzwerten/Normwerten und empirischen Messwerten des visuell evozierten Potenzials „P3“ wieder.

#### 3.5.1 Vergleich zwischen nicht- und pathologischen Fällen (1. Termin)

Anhand der in der Klinik verwendeten/verfügbaren (eigenen Listen) für P3-Latenzwerte bzw. Referenzwerte wurden für alle drei Untersuchungstermine drei weitere Variablen (u1a, u2a und u3a) gebildet, die die Differenzen zwischen dem Referenzwert (obere/untere Konfidenzgrenzen) - gewichtet nach dem Alter des jeweiligen Patienten - und des gemessenen P3-Wertes (v23, v24, v25) repräsentieren.

Die neuen Variablen spiegeln also den möglichen pathologischen Bereich für jeden Patienten (für die drei Untersuchungszeitpunkte) wider. Negative Differenzen sind pathologisch (hier: jeweils mit „-1“ kodiert) und Null- bzw. positive Differenzwerte (jeweils mit „2“ kodiert) werden als nicht pathologisch - im Sinne einer validen Reklassifizierung - eingestuft.

In der Tabelle 39 finden sich die Häufigkeitsverteilungen dieser neuen Variablen.

Tab. T39: Häufigkeitsverteilungen aus der Kombination zwischen Pathologie (-1= pathologisch; 2 = nicht-pathologisch) und den drei Follow-up-Terminen (u1a, u2a, u3a)

Code:/ Pathologie:	u1a: 1. Untersuchung		u2a: 2. Untersuchung			u3a: 3. Untersuchung		
	n	%	n	%		n	%	
-1 = pathologisch	115	68,5	37	88,1	22,0	9	81,8	5,4
2 = nicht pathologisch	53	31,5	5	11,9	3,0	2	18,2	1,2
Gesamt	168	100,0	42	100,0	25,0	11	100,0	6,6
Fehlend			126		75,0	157		93,4
Gesamt			168		100,0	168		100,0

Demnach überwiegen die pathologischen Fälle bei allen drei Zeitpunkten eindeutig. Von den 168 MS-Patienten wurden 115 Patienten (68,5%) bei der ersten Untersuchung (u1a) eindeutig als pathologisch eingestuft. Von den 42 Patienten, die einen zweiten Untersuchungstermin wahrgenommen hatten, waren 37 Patienten (88,1%) eindeutig pathologisch, und von den beim dritten Termin 11 Untersuchten (u3a) wurden 9 Patienten (81,8%) als pathologisch diagnostiziert (Tabelle T39).

Zwischen den beiden Gruppen und den Variablen Geschlecht, Diagnose, EDSS und Therapie fanden Signifikanzvergleiche der Häufigkeitsverteilungen durch Kontingenz-

tafelanalyse nach dem  $\chi^2$ -Test. Ein signifikanter Unterschied konnte dabei nur bei der Kombination der Variablen EDSS und Pathologie festgestellt werden ( $\chi^2 = 9,17$ ; Fg.=2;  $p = 0,01$ ). Auf die diesbezüglichen Kontingenztafeln (bzw. Kreuztabellen) mit den Häufigkeitsverteilungen wird hierbei verzichtet.

In der folgenden Tabelle T40 sind alle 168 Patienten, die bei der ersten Untersuchung teilgenommen haben, nach der neu gebildeten Variable „Pathologie“ (pathologisch; nicht pathologisch) ausgeführt. Zu bemerken ist allerdings, dass die Variablen „Alter“, „EDSS-Grad“, „P2“, „N2“, „P3“, „Amplitude P3“ und „RTM“ teilweise unterschiedliche Fallzahlen aufweisen.

Tab. T40: Gruppenstatistiken innerhalb der einzelner Variablen nach der Reklassifikation - „Pathologie“: 1=pathologisch, 2=nicht pathologisch (X = Mittelwert; SD= Standardabweichung; Fg.=Freiheitsgrad; p =Irrtumswahrscheinlichkeit)

Variable:	Beschreibende Statistik				F-/t-Test		
	Pathologie <sup>(+)</sup>	n	X	SD	F-/T-Wert	Fg.	p ≤
Alter (Jahre)	pathologisch	115	39,09	8,59	7,49	1	,0069
	nicht pathologisch	53	34,83	10,87			
EDSS-Grad	pathologisch	115	2,63	2,03	13,23	1	,0000
	nicht pathologisch	53	2,44	1,82			
P2 (ms)	pathologisch	85	274,62	39,36	15,54	1	,0001
	nicht pathologisch	41	248,93	19,73			
N2 (ms)	pathologisch	100	343,42	54,13	26,50	1	,0001
	nicht pathologisch	46	300,26	25,33			
P3 (ms)	pathologisch	115	490,18	55,97	110,22	1	,0000
	nicht pathologisch	53	408,15	14,26			
Amplitude P3 (µV)	pathologisch	60	34,45	16,40	11,98	1	,0001
	nicht pathologisch	35	48,77	23,84			
RTM (ms)	pathologisch	115	523,96	97,22	22,55	1	,0000
	nicht pathologisch	53	450,45	83,84			

<sup>(+)</sup> reklassifiziert: 1 = pathologisch; 2 = nicht pathologisch

Wie aus obiger Tabelle T40 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Mittelwerte zwischen den Teilgruppen der einzelnen Variablen nach der neuen Klassifikation der MS-Patienten - pathologisch vs. nicht pathologisch - statistisch signifikant voneinander.

Die Mittelwerte liegen in den jeweiligen Teilgruppen mit pathologischen Fällen signifikant höher als die in den Teilgruppen mit nicht pathologischen Fällen. Nur bei der Variablen „Amplitude P3“ verhalten sich die Mittelwerte ihrem Betrag nach erwartungsgemäß umgekehrt, d.h. niedrigere Amplitude P3-Werte weichen von der Norm signifikant ab.



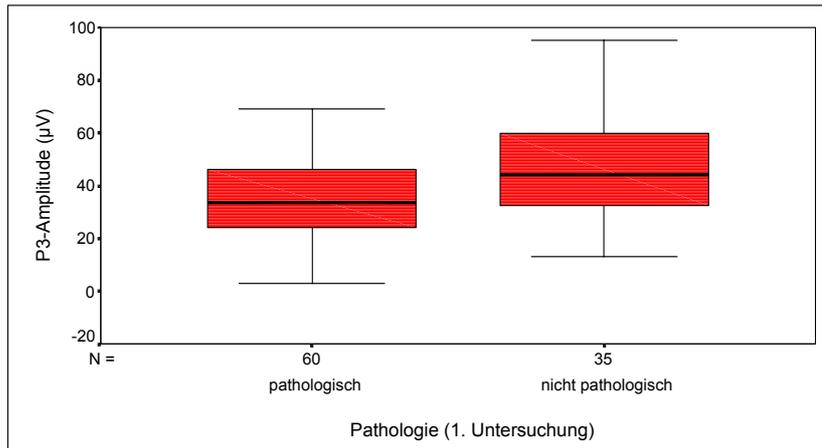


Abb. A20: Boxplot-Verteilung der untersuchten Patienten (pathologisch vs. nicht pathologisch) für die Variable Amplitude P3 ( $\mu\text{V}$ ) beim 1. Termin (N=95)

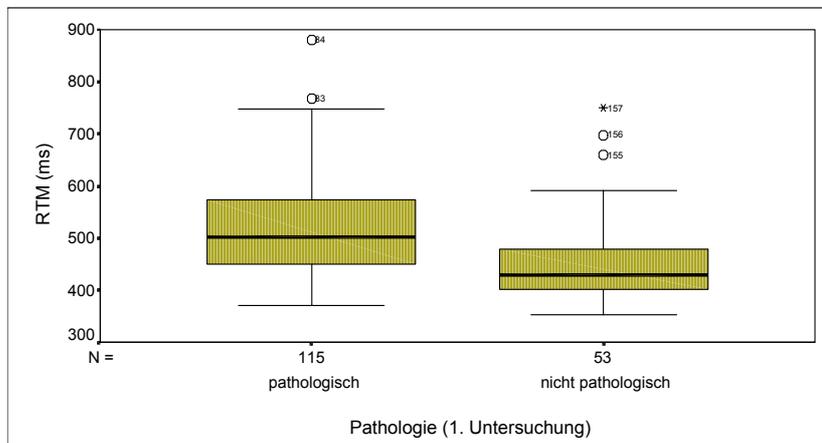


Abb. A21: Boxplot-Verteilung der untersuchten Patienten (pathologisch vs. nicht pathologisch) für die Variable RTM (ms) beim 1. Termin (N=168)

Aus den obig dargestellten Abbildungen A17-A21 ist eindeutig zu sehen, dass die Mediane in der Untergruppe der als nicht pathologisch bezeichneten Patienten niedriger liegen als die Mediane bei den pathologisch eingestuften Probanden innerhalb der Variablen der VEP. Umgekehrt ist die Lage der Mediane lediglich bei der Variablen Amplitude P3 (s. Abbildung A20; vgl. auch die Mittelwerte in Tabelle T40).

### 3.5.2 Pathologie (2. Termin): Beschreibung pathologischer und nicht pathologischer Fälle

Nachstehend gibt die Tabelle T41 die Häufigkeitsverteilung der Patienten für die Variablen P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM kombiniert mit der Variable U2b (-1= pathologisch vs. 2= nicht pathologisch) bei der zweiten Untersuchung (N=42).

Tab. T41: Häufigkeitsverteilung der Patienten für die Variablen v18-v30 in Kombination mit der Variablen U2b bei der zweiten Untersuchung (N=42)

Variable:	mit Variable U2b	Anzahl der Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
V18: P2 (ms)	pathologisch	27	73,0	10	27,0	37	100,0
	nicht pathologisch	5	100,0	0	0,0	5	100,0
V21: N2 (ms)	pathologisch	30	81,1	7	18,9	37	100,0
	nicht pathologisch	5	100,0	0	0,0	5	100,0
V24: P3 (ms)	pathologisch	37	100,0	0	0,0	37	100,0
	nicht pathologisch	5	100,0	0	0,0	5	100,0
V27: Amplitude P3 (µV)	pathologisch	18	48,6	19	51,4	37	100,0
	nicht pathologisch	2	40,0	3	60,0	5	100,0
V30: RTM (ms)	pathologisch	37	100,0	0	0,0	37	100,0
	nicht pathologisch	4	80,0	1	20,0	5	100,0

Aus obiger Tabelle T41 ist ersichtlich, dass sich die Anzahl der nicht pathologischen Fälle zwischen 2 und 5 von insgesamt 42 MS-Patienten je nach Variablenkombination schwankt. Wegen der offenkundig kleinen Fallzahlen in den nicht pathologischen Teilgruppen wird es auf Signifikanzvergleiche verzichtet.

In den folgenden Abbildungen A22-A27 sind die Boxplotverteilungen der Mediane für einzelnen Teilgruppen (nicht-/pathologisch) der in Tabelle T41 ausgeführten Variablen grafisch dargestellt.

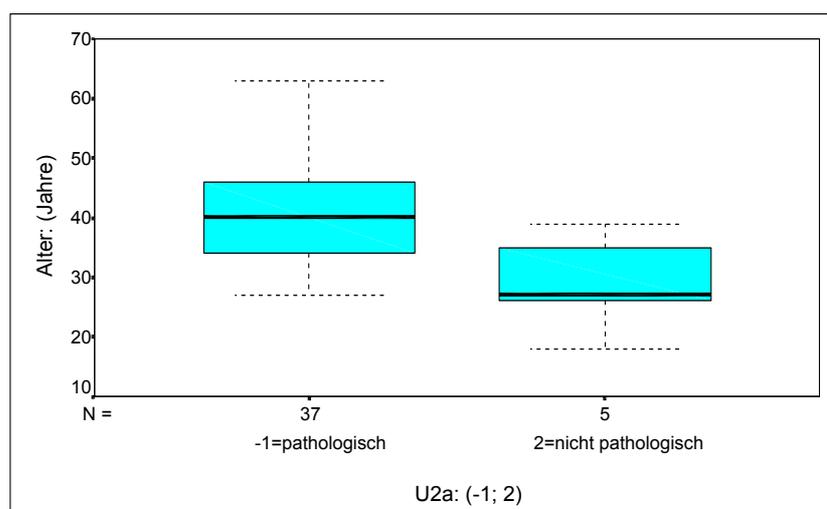


Abb. A22: Boxplotverteilung des Alters nach u2a (-1 = pathologisch; 2 = nicht pathologisch): 2. Untersuchungstermin

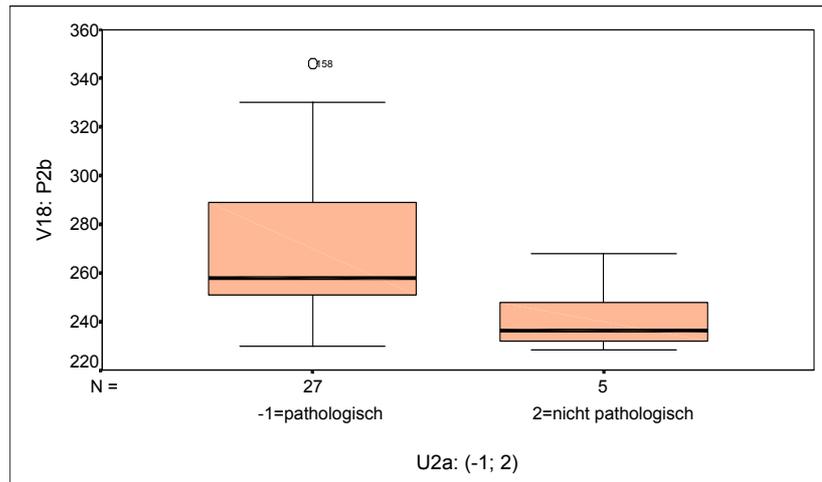


Abb. A23: Boxplotverteilung der Variablen P2b nach u2a (-1 = pathologisch; 2 = nicht pathologisch): 2. Untersuchungstermin

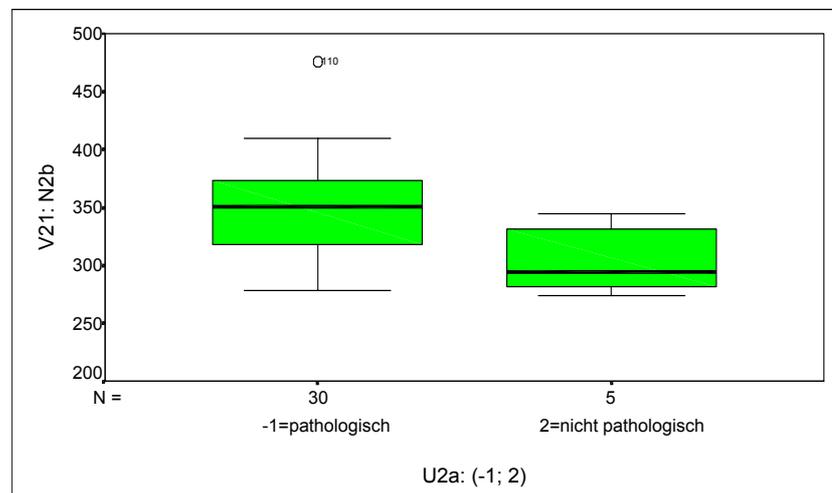


Abb. A24: Boxplotverteilung der Variablen N2b nach u2a (-1 = pathologisch; 2 = nicht pathologisch): 2. Untersuchungstermin

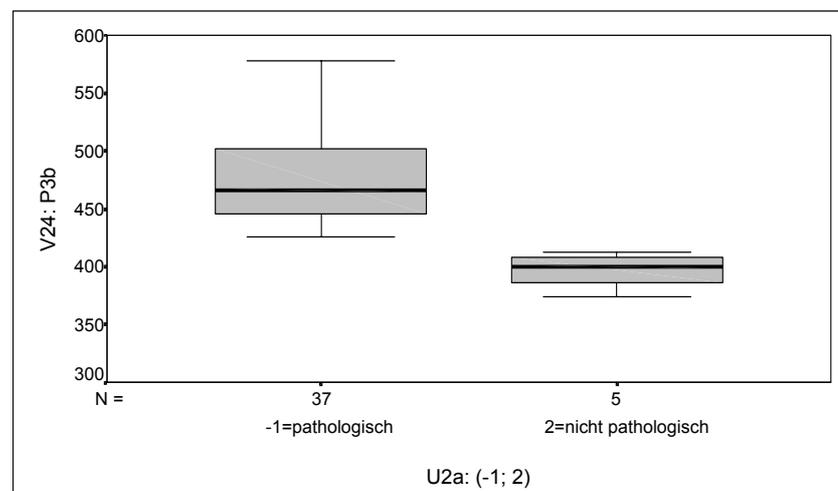


Abb. A25: Boxplotverteilung der Variablen P3b nach u2a (-1 = pathologisch; 2 = nicht pathologisch): 2. Untersuchungstermin

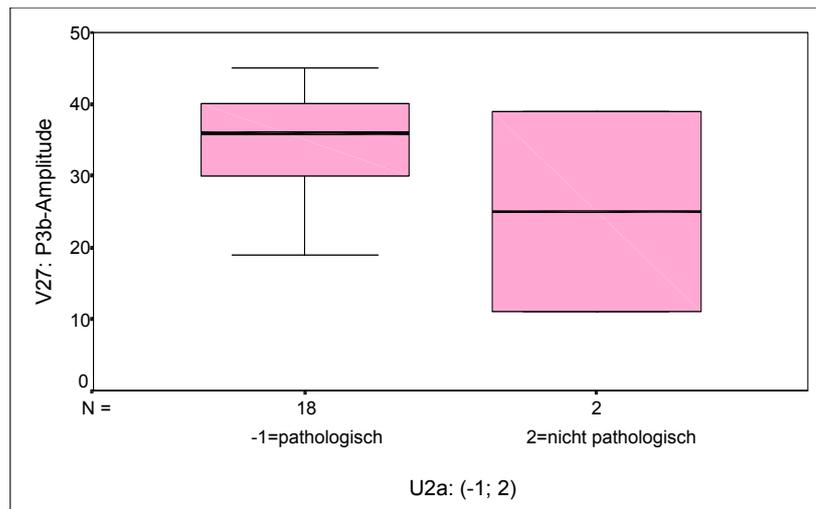


Abb. A26: Boxplotverteilung der Variablen P2b-Amplitude nach u2a (-1 = pathologisch; 2 = nicht pathologisch): 2. Untersuchungstermin

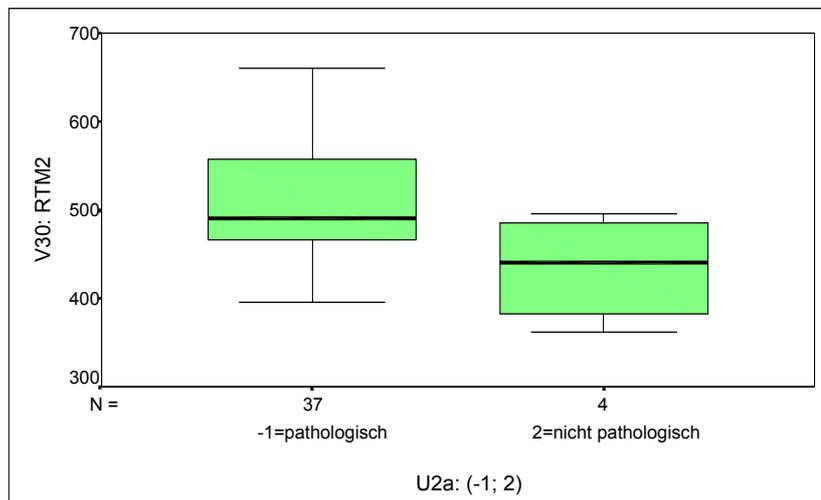


Abb. A27: Boxplotverteilung der Variablen MRT nach u2a (-1 = pathologisch; 2 = nicht pathologisch): 2. Untersuchungstermin

### 3.6 Diagnosenverteilung (1.-3. Termin)

Für die Diagnosegruppen „primär (PP) und/oder sekundär (SP) chronisch progrediente MS und schubförmig chronisch progrediente (Sf) Multiple Sklerose“ wurden die Häufigkeitsverteilungen beim jeweiligen Untersuchungstermin gebildet.

Der Vergleichbarkeit halber werden die Ergebnisse der drei Untersuchungstermine für die „Diagnose: MS“ gemeinsam in der folgenden Tabellen T42 (für die Gesamtfallanzahl) und T42a (nur für die pathologischen Fälle) aufgeführt.

Tab. T42: Häufigkeitsverteilung nach Diagnoseverlauf und Untersuchungstermin (N/n = Fallanzahl; PP/SP = Primär/Sekundär chronisch progredient; Sf = Schubförmig)

Diagnoseverlauf: Untersuchungstermin	N	PP		SP		Sf	
		n	%	n	%	n	%
1.	<b>168</b>	<b>12</b>	7,1	<b>41</b>	24,4	<b>115</b>	68,5
2.	<b>42</b>	<b>2</b>	4,8	<b>11</b>	26,2	<b>29</b>	69,0
3.	<b>11</b>	<b>1</b>	9,1	<b>5</b>	45,5	<b>5</b>	45,5

Wie aus obiger Tabelle T42 zu entnehmen ist, wies die überwiegende Mehrheit der Patienten bei allen drei Untersuchungsterminen eine schubartige Verlaufsform aus, gefolgt von der Gruppe der Patienten mit einer sekundären chronisch progredienten Form. Die Teilgruppe PP (primär chronisch progredient) ist mit zwei bzw. einem Patienten beim 2. und 3. Untersuchungstermin eindeutig unterbesetzt.

Tab. T42a: Häufigkeitsverteilung nach Diagnose und Untersuchungstermin (N/n = Fallanzahl; nur pathologische Fälle; PP/SP = Primär/Sekundär chronisch progredient; Sf = Schubförmig)

Termin: (nur pathologische Fälle)	Diagnose (gruppiert nach Verlaufsform der MS)						
	Gesamt	PP		SP		Sf	
	N	n	%	n	%	n	%
1. Termin	115	9	7,8	31	27,0	75	65,2
2. Termin	37	1	2,7	11	29,7	25	67,6
3. Termin	9	1	11,1	4	44,4	4	44,4

Wie in der Gesamtheit (Tabelle T42) entfallen die meisten als eindeutig pathologisch klassifizierte Patienten auch auf die Diagnosegruppe mit schubförmigem MS-Verlauf (Tabelle T42a, letzte Spalte).

Des Weiteren wurden die beiden Teilgruppen PP und SP bei den nachfolgenden Vergleichsuntersuchungen in eine Teilgruppe (PP) zusammengefasst. Wegen der kleinen Fallanzahl fanden wahlweise bzw. selten Vergleiche innerhalb der einzelnen Variablen für den 2. bzw. 3. Termin statt.

### 3.6.1 Vergleiche klinischer Merkmale nach Diagnose (1. Termin)

In diesem Kapitel werden die erhobenen klinischen bzw. neurophysiologischen Merkmale mit der Diagnose kombiniert und auf Signifikanz mittels des t- und U-Tests überprüft.

Das Ergebnis der erfassten Variablen bei der 1. Untersuchung (Gesamtfallanzahl: N=168) nach der Diagnose liefert die nachstehende Tabelle T43.

Tab. T43: Gruppenstatistiken einzelner Variablen nach Diagnosegruppen (MS=Multiple Sklerose) beim ersten Untersuchungstermin (PP = primär+sekundär chronisch progredient, Sf = schubförmig remittierend; N = 168; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Fg.= Freiheitsgrade; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Variable	Beschreibende Statistik				t-Test			U-Test		
	Diagnose	n	X	SD	T-Wert	Fg.	p ≤	U-Wert	Z-Wert	p ≤
Alter (Jahre)	1=PP	53	44,28	9,26	6,792	166	,001	1377,5	-5,704	,001
	2=Sf	115	34,73	8,08						
Krankheitsdauer	1=PP	53	12,70	8,53	5,173	166	,001	1705,5	-4,590	,001
	2=Sf	115	7,16	5,24						
EDSS	1=PP	53	5,25	1,38	11,478	166	,001	1705,5	-4,590	,001
	2=Sf	115	2,34	1,59						
P2 (ms)	1=PP	42	276,81	36,29	2,353	124	,020	1147,0	-3,194	,001
	2=Sf	84	260,99	35,22						
N2 (ms)	1=PP	45	346,47	44,14	2,686	144	,008	1335,0	-3,974	,001
	2=Sf	101	322,41	52,33						
P3 (ms)	1=PP	53	480,92	54,80	2,452	166	,015	2121,0	-3,163	,002
	2=Sf	115	456,64	61,72						
Amplitude P3 (µV)	1=PP	23	29,52	16,72	-2,835	93	,006	509,0	-2,772	,006
	2=Sf	72	42,99	20,70						
RTM (ms)	1=PP	53	522,94	93,49	1,987	166	,049	2311,5	-2,512	,012
	2=Sf	115	490,55	100,28						

Wie aus obiger Tabelle T43 zu entnehmen ist, bestehen in Bezug auf die beiden Diagnosegruppen („primär und/oder sekundär chronisch progredient“ gegenüber „schubförmig chronisch progredient“) bei allen untersuchten Variablen nach den t-Test signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ; s. Tabelle T43, letzte Spalte). Zum gleichen Ergebnis führten die Vergleiche mit dem parameterfreien U-Test (Tabelle T43, Spalten: U-Test).

Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass die Mittelwerte bei der Teilgruppe der Patienten mit einer primären oder sekundären chronisch progredienten Form bei fast allen Merkmalen signifikant höher liegen als bei der Teilgruppe der Patienten mit einer schubförmigen MS; eine Ausnahme macht die Variable „Amplitude P3“, die Mittelwerte verhalten sich hier erwartungsgemäß umgekehrt (vgl. Tabelle T43).

In den beiden folgenden Abbildungen A27a und A27b sind die Zusammenhänge zwischen dem EDSS-Grad und der P3-Latenzen ergänzend grafisch dargestellt.

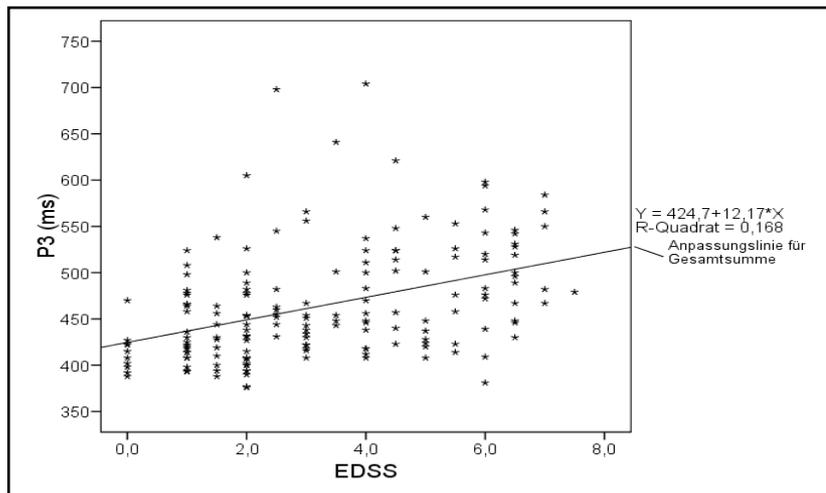


Abb. A27a: Zusammenhang zwischen EDSS-Grad und P3-Latenzwert (N=168)

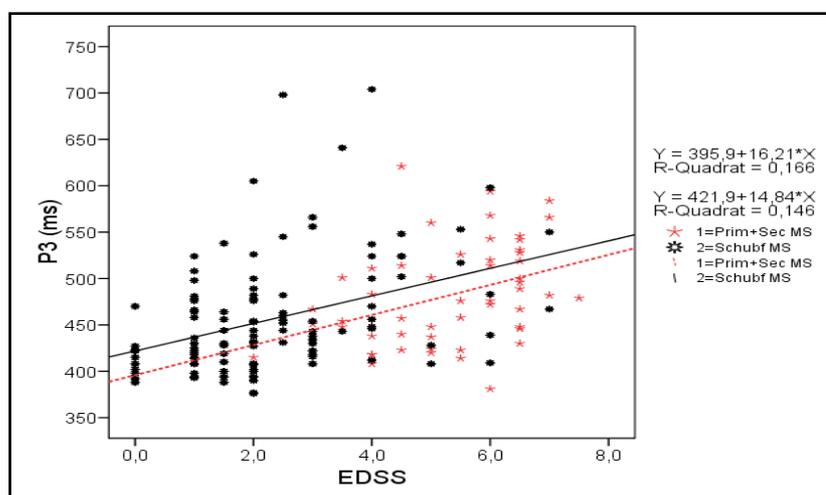


Abb. A27b: Zusammenhang zwischen EDSS-Grad und P3-Latenzwert nach Verlaufsform der MS (1=primäre+sekundäre MS; 2=schubförmige MS)

Beide Regressionsgeraden verlaufen miteinander parallel und sie haben einen nahezu gleichen Wert beim Bestimmtheitsmaß ( $R^2 = 0,166$  zu  $0,146$ ) und beim Regressionskoeffizienten  $\beta = 16,21$  zu  $14,84$ )

### 3.6.2 Vergleiche klinischer Merkmale nach Diagnose (2. Termin)

In der folgenden Tabelle T44 sind die Ergebnisse von 42 Patienten, die eine zweite Untersuchung unterzogen hatten. Überprüft wurde jeweils, ob zwischen den beiden Diagnosegruppen signifikante Unterschiede bei den einzelnen Merkmalen bestehen.

Die durchgeführten Signifikanzvergleiche betreffen die Variablen: Alter, EDSS-Grad, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM (2. Untersuchung!):

Tab. T44: Gruppenstatistiken einzelner Variablen nach Diagnosegruppen. 2. Untersuchungstermin (N=42; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Fg.= Freiheitsgrad; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Variable:	Diagnose:	n	X	SD	t-Test <sup>(*)</sup>		
					T-Wert	Fg.	p ≤
Alter (Jahre)	Prim./sec. chron.	13	46,77	13,13	3,376	40	,002
	Schubförmig	29	36,38	6,90			
Krankheitsdauer (Jahre)	Prim./sec. chron.	13	15,00	10,26	2,380	40	,022
	Schubförmig	29	9,00	6,04			
EDSS-Grad	Prim./sec. chron.	13	5,46	1,05	7,430	40	,001
	Schubförmig	29	2,59	1,20			
P2 (ms)	Prim./sec. chron.	11	286,91	30,54	3,285	30	,003
	Schubförmig	21	254,76	23,89			
N2 (ms)	Prim./sec. chron.	11	363,00	29,54	1,623	33	,114
	Schubförmig	24	337,58	47,69			
P3 (ms)	Prim./sec. chron.	13	472,00	40,95	0,437	40	,665
	Schubförmig	29	465,03	50,46			
Amplitude P3 (µV)	Prim./sec. chron.	8	32,00	10,98	-0,370	18	,716
	Schubförmig	12	33,58	8,21			
RTM (ms)	Prim./sec. chron.	13	519,69	53,36	1,057	39	,297
	Schubförmig	28	495,32	74,54			

<sup>(\*)</sup> Gleiche Ergebnisse ergaben sich mittels des parameterfreien U-Tests.

Wie aus Tabelle T44 ersichtlich ist, unterscheiden sich die Mittelwerte für das Alter, die Krankheitsdauer, den EDSS-Wert und das VEP „P2-Wert“ in Bezug auf die Diagnosegruppen (d.h. Patiententeilgruppen mit „primärer oder sekundärer progredienter MS“ und „schubförmiger MS“) statistisch signifikant voneinander ( $p < 0,05$ ).

Ebenso höher liegen die Mittelwerte für die Diagnosegruppe „primär/sekundär chronisch progrediente MS“ - mit Ausnahme der „Amplitude P3 - bei allen anderen untersuchten Variablen der visuell evozierten Potenziale und der RTM; diese Mittelwertunterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Von den 42 Patienten dieser Untersuchung waren 37 als eindeutig pathologisch eingestuft. Das diesbezügliche Ergebnis aus der Signifikanzprüfung (t-Test für Gruppenmittelwertvergleiche) liefert die nachstehende Tabelle T45.

Tab. T45: Gruppenstatistiken untersuchter Variablen nach Diagnosegruppen beim zweiten Untersuchungstermin: Pathologische Fälle (N=37; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Fg. = Freiheitsgrad; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Code/Variable:	V09: Diagnose:	n	X	SD	t-Test <sup>(*)</sup>		
					T-Wert	Fg.	p ≤
V04: Alter (Jahre)	Primär/sek. chron.	12	47,42	13,49	2,839	35	,007
	Schubförmig	25	37,96	5,53			
V12: EDSS	Primär/sek. chron.	12	5,21	1,08	6,116	35	,001
	Schubförmig	25	2,70	1,21			
V18: P2 (ms)	Primär/sek. chron.	10	274,20	21,88	1,130	25	,269
	Schubförmig	17	262,35	28,50			
V21: N2 (ms)	Primär/sek. chron.	10	345,30	36,63	-0,135	30	,894
	Schubförmig	22	348,59	72,53			
V24: P3 (ms)	Primär/sek. chron.	12	473,75	47,34	-1,125	35	,268
	Schubförmig	25	502,44	81,64			
V27: Amplitude P3 (µV)	Primär/sek. chron.	4	25,50	11,12	-1,099	19	,285
	Schubförmig	17	32,71	11,92			
V30: RTM (ms)	Primär/sek. chron.	12	514,08	80,66	1,053	35	,300
	Schubförmig	25	489,84	57,36			

(\*) Gleiche Ergebnisse ergaben sich mittels des parameterfreien U-Tests.

Wie beim Vergleich in der Gesamtheit der zweiten Untersuchung (N=42; vgl. auch Tabelle T44) konnte in der Teilgruppe der ausgewiesenen pathologischen Fälle (N=37) ein signifikanter Unterschied nur bei den Variablen „Alter“ und „EDSS-Grad“ in Bezug auf die Diagnosegruppen (1. primär/sekundär chronisch progredient und 2. schubförmig chronisch progredient) festgestellt werden (Tabelle T45, letzte Spalte).

Für die Variablen P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM ist ein gesicherter Unterschied nicht verifizierbar; hingewiesen werden soll allerdings darauf, dass die Fallanzahl durch weitere Selektionskriterien kleiner ist, so dass die Entdeckung einer möglichen statistischen Signifikanz eingeschränkt wird.

### 3.6.3 Vergleiche klinischer Merkmale nach Diagnose (3. Termin)

Vergleiche innerhalb der jeweils untersuchten Merkmalen nach Diagnosegruppen bei der dritten Untersuchung konnten wegen der niedrigen Teilnehmerzahl (n=11) nicht durchgeführt werden.

Die als Beispiel jedoch nachstehend dargestellten Ergebnisse sind demnach irrelevant (vgl. Tabelle T46).

Tab. T46: Gruppenstatistiken einzelner Variablen nach Diagnosegruppen beim dritten Untersuchungstermin (N=11; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Fg. = Freiheitsgrad; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Code/Variable:	Diagnose:	n	X	SD	T-Wert	Fg.	p ≤
V05: Alter (Jahre)	Primär/sek. chron.	6	44,50	9,63	0,713	9	,494
	Schubförmig	5	40,60	8,23			
V13: EDSS	Primär/sek. chron.	6	4,917	1,24	2,588	9	,029
	Schubförmig	5	2,900	1,34			
V19: P2 (ms)	Primär/sek. chron.	5	281,80	25,16	-0,162	5	,877
	Schubförmig	2	287,00	69,30			
V22: N2 (ms)	Primär/sek. chron.	6	367,33	44,65	0,954	8	,368
	Schubförmig	4	336,50	58,00			
V25: P3 (ms)	Primär/sek. chron.	6	501,17	50,81	1,853	9	,097
	Schubförmig	5	449,80	38,58			
V28: Amplitude P3 (µV)	Primär/sek. chron.	2	22,50	20,51	0,060	1	,962
	Schubförmig	1	21,00	-,			
V31: RTM (ms)	Primär/sek. chron.	6	538,33	114,57	0,467	9	,652
	Schubförmig	5	503,40	133,92			

Aus Tabelle T46 geht hervor, dass sich nur die Mittelwerte der Diagnosegruppen in Bezug auf die Variable EDSS voneinander signifikant unterscheiden ( $p < 0,05$ ). Der Mittelwert der Variablen „EDSS-Grad“ beträgt in der Untergruppe der primär/sekundär chronisch Kranken 4,917; in der Teilgruppe der Patienten mit schubförmigen MS-Verlauf macht er mit 2,9 lediglich etwa die Hälfte dessen aus.

Insbesondere soll es darauf hingewiesen werden, dass nur 11 Patienten bei einer dritten Untersuchung teilgenommen hatten, so dass - durch ihre Unterteilung in zwei Teilgruppen - die jeweils entstehende sehr kleine Fallanzahl der beiden Teilgruppen die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist.

### 3.6.4 Pathologie (pathologische Fälle) nach Diagnose (1. Termin)

Gleichermaßen wurden die als pathologisch reklassifizierten Patienten (Variable-Code: U1a: Anzahl pathologischer Fälle N=115) nach Diagnosegruppen unterteilt und miteinander überprüft.

Die Ergebnisse der beschreibenden und der vergleichenden Statistik (t-Test/U-Test) enthält die folgende Tabelle T47.

Tab. T47: Gruppenstatistiken pathologisch eingestuftes Patienten (n=115) anhand einzelner Variablen nach Diagnosegruppen beim ersten Untersuchungstermin (Fg. = Freiheitsgrad; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Beschreibende Statistik					t-Test		
Variable:	Diagnose:	n	X	SD	T-Wert	Fg.	p ≤
Alter (Jahre)	Primär/sek. chron.	40	43,73	8,79	4,582	113	,001
	Schubförmig	75	36,61	7,44			
EDSS-Grad	Primär/sek. chron.	40	5,53	1,21	9,987	113	,001
	Schubförmig	75	2,62	1,61			
P2 (ms)	Primär/sek. chron.	32	281,88	39,47	1,326	83	,189
	Schubförmig	53	270,25	39,01			
N2 (ms)	Primär/sek. chron.	34	355,35	46,25	1,595	98	,114
	Schubförmig	66	337,27	57,13			
P3 (ms)	Primär/sek. chron.	40	501,15	47,19	1,544	113	,125
	Schubförmig	75	484,33	59,60			
Amplitude P3 (µV)	Primär/sek. chron.	17	30,06	18,04	-1,312	58	,195
	Schubförmig	43	36,19	15,59			
RTM (ms)	Primär/sek. chron.	40	536,48	89,70	1,009	113	,315
	Schubförmig	75	517,28	100,95			

Zunächst ist festzustellen, dass die Fallanzahl der untersuchten Patienten bei den einzelnen Variablen wegen fehlender Angaben schwankt (Tabelle T47, Spalte „N“). Von den 115 pathologischen Fällen hatten 40 Patienten (34,8%) einen primären/sekundären Verlauf und 75 Patienten (65,2%) einen schubförmigen Verlauf.

Nach dem Ergebnis der Signifikanzprüfung (t-Test bzw. U-Test für unverbundene Stichproben) unterscheiden sich die Mittelwerte bei den einzelnen Variablen bezüglich der beiden Diagnoseteilgruppen (1: „Primär/Sekundär chronisch progredient“ vs. 2: „Schubförmig chronisch progredient“) nur bei den Variablen „Alter“ und „EDSS-Grad“ statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Dagegen zeigen die Mittelwertunterschiede bei den Variablen der visuell evozierten Potenziale (VEP bzw. „Event-related potentials: ERP“) nach den beiden Diagnosegruppen keine statistische Signifikanz (vgl. Tabelle T47).

### 3.6.5 Pathologie (nicht pathologische Fälle) nach Diagnose (1. Termin)

Im Folgenden wurden Untersuchungen innerhalb der Patientengruppe durchgeführt, die als nicht pathologische Gruppe bezeichnet wird. Insgesamt waren 53 Patienten, deren Messwerte definitionsgemäß innerhalb des festgelegten Referenzbereichs lagen (vgl. Kapitel 3.2.6.6: Bildung der erzeugten Variable „Pathologie“).

Die Tabelle T48 enthält die entsprechenden Ergebnisse der beschreibenden und analytischen Statistik (t-Test für unabhängige Variablen/Stichproben) nach Diagnosegruppen.

Tab. T48: Gruppenstatistiken nicht pathologisch eingestufte Patienten (n=53) anhand einzelner Variablen nach Diagnosegruppen beim ersten Untersuchungstermin (n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Fg.= Freiheitsgrad; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

<b>Variable:</b>	<b>Diagnose:</b>	N	X	SD	T-Wert	Fg.	p ≤
Alter (Jahre)	Primär/sek. chron.	13	46,00	10,81	5,238	51	,001
	Schubförmig	40	31,20	8,15			
EDSS-Grad	Primär/sek. chron.	13	4,39	1,53	5,564	51	,001
	Schubförmig	40	1,81	1,42			
P2 (ms)	Primär/sek. chron.	10	260,60	15,82	2,259	39	,030
	Schubförmig	31	245,16	19,60			
N2 (ms)	Primär/sek. chron.	11	319,00	20,38	3,064	44	,004
	Schubförmig	35	294,37	24,03			
P3 (ms)	Primär/sek. chron.	13	418,69	14,71	3,358	51	,001
	Schubförmig	40	404,73	12,47			
Amplitude P3 (µV)	Primär/sek. chron.	6	28,00	13,56	-2,523	33	,017
	Schubförmig	29	53,07	23,36			
RTM (ms)	Primär/sek. chron.	13	481,31	96,11	1,548	51	,128
	Schubförmig	40	440,43	78,16			

Mit Ausnahme der Variablen „RTM“ unterscheiden sich die Mittelwerte bei allen anderen Variablen in Bezug auf die beiden Diagnoseteilgruppen voneinander statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Mit Ausnahme der Mittelwerte der Amplitude P3 liegen bei allen anderen Variablen die Mittelwerte für die Teilgruppe „primär/sekundär chronisch progredient MS“ signifikant höher als die Mittelwerte für die Teilgruppe mit „schubförmiger MS“.

Wegen fehlender bzw. nicht erhobener Daten/Messwerte liegt oft eine unterschiedliche Fallanzahl (bzw. kleine Fallzahlen!) zwischen den verglichenen Variablen bezüglich der beiden Diagnoseteilgruppen vor (vgl. Tabelle T48, Spalte N).

### 3.7 Medikamentöse Therapie

In diesem Kapitel werden zuerst die Häufigkeitsverteilungen der verabreichten Medikamente für alle drei Untersuchungstermine tabellarisch (Tabelle T49) und gegebenenfalls grafisch (Abbildungen A28-A32) dargestellt.

#### 3.7.1 Verordnete Medikamente

Die folgende Tabelle T49 enthält die durchgeführte Pharmakotherapie der Patienten in Bezug auf die drei Untersuchungstermine.

Darin sind die absoluten und prozentualen Häufigkeiten je nach Medikament und Untersuchungstermin enthalten.

Tab. T49: Verteilung der Medikamenten-Therapie nach Untersuchungstermin

Medikamenten-Therapie	Untersuchungstermin:					
	1. (*)		2.		3.	
	n	%	n	%	n	%
1=Betainterferone (+)	72	42,9 <sup>(+)</sup>	19	45,2	1	9,1
3=Copaxone (Glatirameracetat)	27	16,1	11	26,2	6	54,5
4=Immunglobuline	19	11,3	7	16,7	2	18,2
5=Imurek	5	3,0	1	2,4	-	-
6=Linomide	14	8,3	2	4,8	-	-
9=keine Therapie	31	18,5	2	4,8	2	18,2
Gesamt	168	100,0	42	100,0	11	100,0

(\*) signifikant bezüglich des Geschlechts

(+) Interferon-β-1a (Rebif® = 21,4% + Avonex® = 3,6%) + Interferon-β-1b (Betaferon® = 17,9%)

Wie aus obiger Tabelle T49 hervorgeht, sind die Medikamente Rebif, Betaferon, Copaxone und Immunglobuline häufiger als die anderen bei allen drei Untersuchungsterminen zur Behandlung der MS verabreicht worden. Geringe Quoten entfielen auf die Präparate Avonex, Imurek und Linomide. Bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten (jeweils 18,5% beim 1. und 3. Untersuchungstermin) konnte keine medikamentöse Therapie angegeben werden.

In den folgenden Abbildungen A28 bis A32 sind die Verteilungen den Variablen P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM nach den angewendeten Therapiemöglichkeiten als Boxplot-Diagramme grafisch dargestellt. Diese Angaben beziehen sich nur auf den ersten Untersuchungstermin.

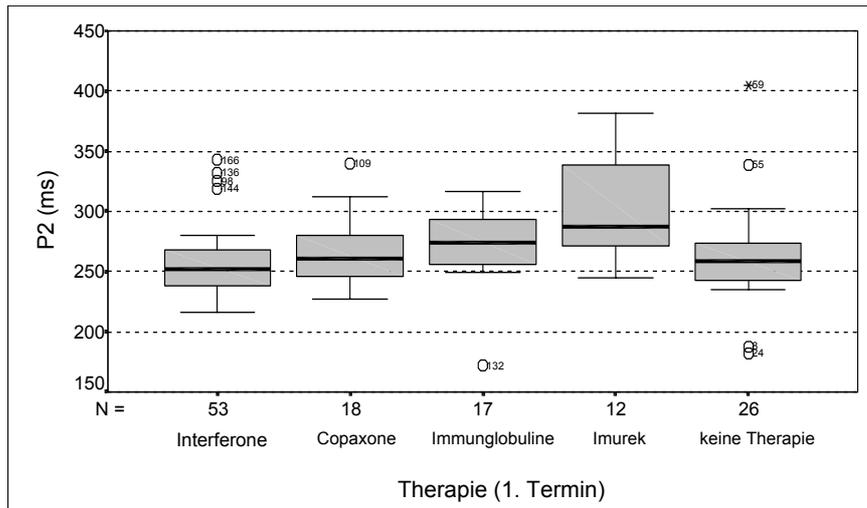


Abb. A28: Boxplotverteilung: P2 (ms) nach medikamentöser Behandlung

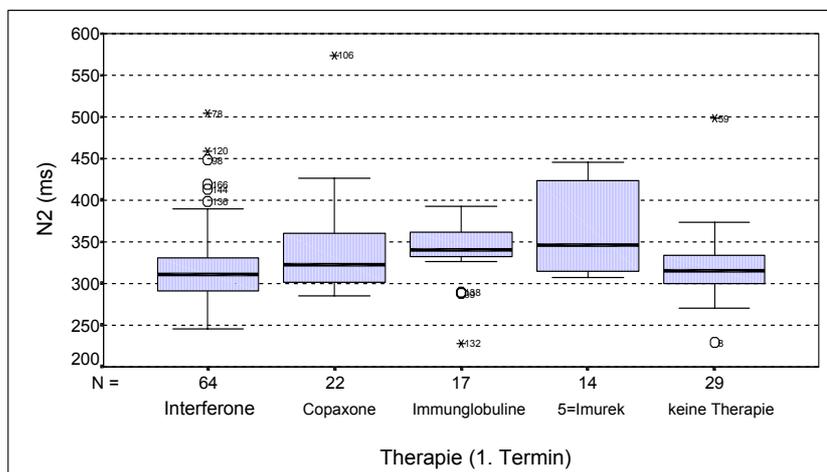


Abb. A29: Boxplotverteilung: N2 (ms) nach medikamentöser Behandlung

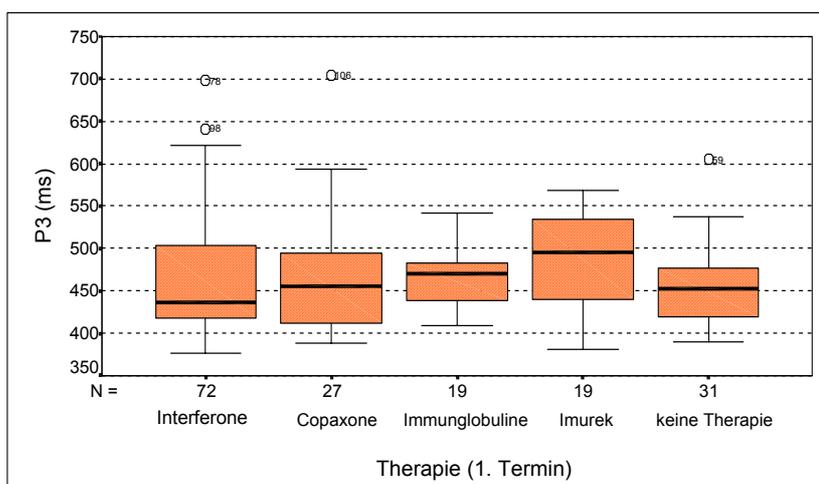


Abb. A30: Boxplotverteilung: P3 (ms) nach medikamentöser Behandlung

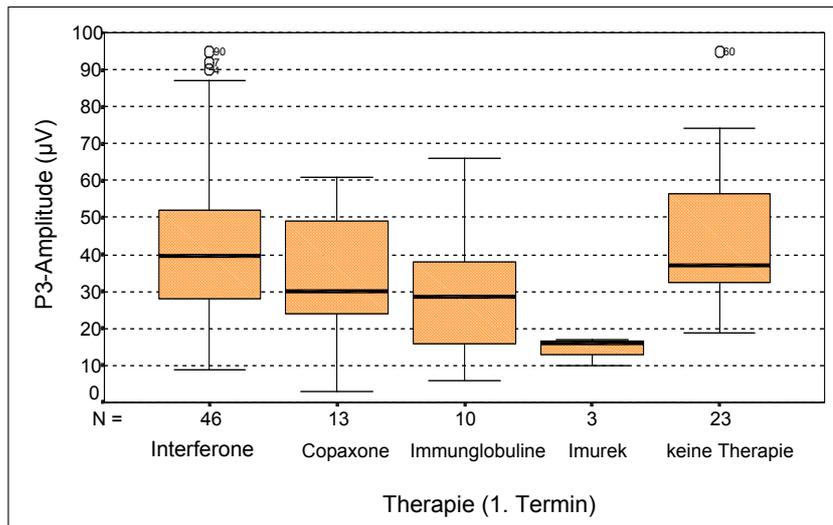


Abb. A31: Boxplotverteilung: Amplitude P3 ( $\mu\text{V}$ ) nach medikamentöser Behandlung

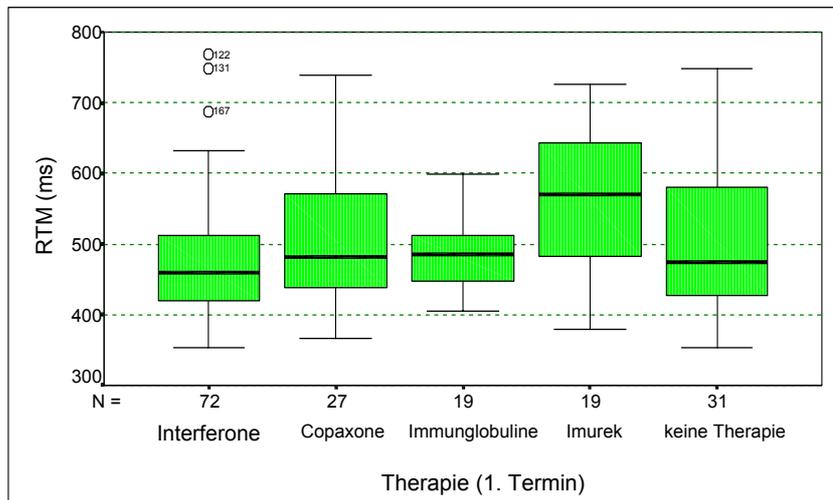


Abb. A32: Boxplotverteilung: RTM (ms) nach medikamentöser Behandlung

### 3.7.2 Vergleich zwischen Patientenmerkmalen und Therapie

In Folgenden sind die Ergebnisse der beschreibenden Statistik sowie die zugehörigen Ergebnisse der Signifikanzprüfung für die untersuchten Variablen Diagnose, Alter EDSS, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM in Bezug auf die Medikation.

#### 3.7.2.1 Beschreibende Statistik und Signifikanzprüfung

Die Ergebnisse aus der Kombination zwischen medikamentöser Behandlung der untersuchten MS-Patienten bei der ersten und zweiten Klinikaufnahme und Diagnoseverlauf gibt die folgende Tabelle T50 wieder.

Tab. T50: Kreuztabelle zwischen medikamentöser Therapie und Diagnoseverlauf beim 1. und 2. Untersuchungstermin (N=Fallanzahl; erwartet =Erwartungswert; ZS/SS/GS = Zeilen-/Spalten-/Gesamt-Summe; SP/(SP) = sekundär/(primär) progredienter MS-Verlauf; Sf = schubförmiger MS-Verlauf)

Medikamentöse Behandlung		Diagnose: 1. Termin <sup>(a)</sup>			Diagnose: 2. Termin <sup>(b)</sup>		
		SP/(PP) <sup>#</sup>	Sf	Gesamt	SP/(PP) <sup>#</sup>	Sf	Gesamt
Betainterferone <sup>(+)</sup>	N	<b>14/(0)</b>	<b>58</b>	<b>72</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>19</b>
	erwartet	22,7	49,3	72,0	5,9	13,1	19,0
	% nach ZS	19,4	80,6	100,0	15,8	84,2	100,0
	% nach SS	26,4	50,4	42,9	23,1	55,2	45,2
	% nach GS	8,3	34,5	42,9 <sup>(+)</sup>	7,1	38,1	45,2
Copaxone	N	<b>6/(3)</b>	<b>21</b>	<b>27</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
	erwartet	8,5	18,5	27,0	3,4	7,6	11,0
	% nach ZS	22,2	77,8	100,0	9,1	90,9	100,0
	% nach SS	11,3	18,3	16,1	7,7	34,5	26,2
	% nach GS	3,6	12,5	16,1	2,4	23,8	26,2
Immunglobuline	N	<b>15/(8)</b>	<b>4</b>	<b>19</b>	<b>6/(2)</b>	<b>1</b>	<b>7</b>
	erwartet	6,0	13,0	19,0	2,2	4,8	7,0
	% nach ZS	78,9	21,1	100,0	85,7	14,3	100,0
	% nach SS	28,3	3,5	11,3	46,2	3,4	16,7
	% nach GS	8,9	2,4	11,3	14,3	2,4	16,7
Imurek	N	<b>2/(0)</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	erwartet	1,58	3,4	5,0	,3	,7	1,0
	% nach ZS	40,0	60,0	100,0	100,0	,0	100,0
	% nach SS	3,8	2,6	3,0	7,7	,0	2,4
	% nach GS	1,2	1,8	3,0	2,4	,0	2,4
Linomide	N	<b>10/(0)</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
	erwartet	4,4	9,6	14,0	,6	1,4	2,0
	% nach ZS	71,4	28,6	100,0	100,0	,0	100,0
	% nach SS	18,9	3,5	8,3	15,4	,0	4,8
	% nach GS	6,0	2,4	8,3	4,8	,0	4,8
keine Therapie	N	<b>6/(1)</b>	<b>25</b>	<b>31</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
	erwartet	9,8	21,2	31,0	,6	1,4	2,0
	% nach ZS	19,4	80,6	100,0	,0	100,0	100,0
	% nach SS	11,3	21,7	18,5	,0	6,9	4,8
	% nach GS	3,6	14,9	18,5	,0	4,8	4,8
Gesamt	N	<b>53/(12)</b>	<b>115</b>	<b>168</b>	<b>13</b>	<b>29</b>	<b>42</b>
	erwartete N	53,0	115,0	168,0	13,0	29,0	42,0
	% nach ZS	31,5	68,5	100,0	31,0	69,0	100,0

### Anmerkungen:

<sup>(+)</sup> Interferon-β-1a (Rebif<sup>®</sup> = 21,4% + Avonex<sup>®</sup> = 3,6%) + Interferon-β-1b (Betaferon<sup>®</sup> = 17,9%)

# Angaben in Klammern geben MS-Patienten mit einem primär progredienten Verlauf wieder.

<sup>(a)</sup> 3 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,58.  
1. Termin (N=168): Chi-Quadrat nach Pearson:  $\chi^2 = 38,349$ ; df. = 5; p < 0,001

<sup>(b)</sup> 9 Zellen (75,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,31.  
2. Termin (N=42): Chi-Quadrat nach Pearson:  $\chi^2 = 21,915$ ; df. = 5; p < 0,001

Aus obiger Tabelle T50 geht hervor, dass die meist verabreichten Präparate beim 1. Untersuchungstermin entweder Interferone- $\beta$ -1a/b (50,4%) oder Glatirameracetat (Copaxone =18,5%) zur Behandlung einer schubförmig (n=115) verlaufenden MS waren. 21,7% erhielten keine medikamentöse Behandlung. Zu bemerken ist allerdings, dass 31 MS-Patienten (18,5% von insgesamt N=168) „ohne medikamentöse Behandlung“ beim 1. Untersuchungstermin waren.

Patienten (n=53) mit einem sekundären/(primären) MS-Verlauf wurden (1. Termin) mit Immunglobulinen (23,8%), Betainterferonen (26,4%) oder Linomiden (18,9%) behandelt.

Entsprechende Häufigkeitsverteilungen der eingenommenen Medikamente wurden (unter Berücksichtigung der Angaben von nur 42 Patienten) auch beim 2. Untersuchungstermin in Bezug auf die Diagnoseverläufe festgestellt (vgl. die drei letzten Spalten obiger Tabelle T50).

Die durchgeführte Signifikanzprüfung über die Häufigkeitsverteilung der medikamentösen Behandlung nach dem Diagnoseverlauf führte bei beiden Untersuchungsterminen nach dem Chi-Quadrat nach Pearson ( $\chi^2$ ) zu einem sehr signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied ist allerdings - v.a. bezüglich der 2. Untersuchung - aufgrund der hohen Unterbesetzung der Zellen (75%) nicht verallgemeinerungsfähig.

Aus dem gleichen Grunde wurde keine Kombination mit den 11 Patienten des dritten Untersuchungstermins durchgeführt.

Die durchgeführte Medikamententherapie für die 168 MS-Patienten beim ersten Termin wurde in Bezug auf die Merkmale „Alter“, „EDSS“, „EKP“ (P2, N2, P3-Referenzwerte, P3, Amplitude P3) und die „RTM“ (mittlere Reaktionszeit) untersucht.

Nachstehend (Tabelle T51) finden sich die diesbezüglichen Ergebnisse der beschreibenden Statistik für den ersten Untersuchungstermin zusammengefasst.

Tab. T51: Beschreibende Statistik erhobener Merkmale in Bezug auf die Medikamententherapie beim 1. Untersuchungstermin (N/n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min./Max. = Minimum/Maximum)

Medikation/ Therapie	Alter (Jahre)	EDSS- Grad	P2 (ms)	N2 (ms)	P3- Referenz	P3 (ms)	Amplitude P3 (µV)	RTM (ms)	
<b>1=</b> <b>Interferone<sup>(+)</sup></b>	<b>n</b>	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>53</b>	<b>64</b>	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>46</b>	<b>72</b>
	<b>X</b>	<b>36,43</b>	<b>2,94</b>	<b>256,85</b>	<b>319,8</b>	<b>407,71</b>	<b>460,64</b>	<b>42,28</b>	<b>476,49</b>
	SD	9,81	1,89	27,02	48,36	6,46	65,71	21,98	85,29
	Min.	17	,0	216	246	399	376	9	353
	Max.	59	7,5	343	504	419	698	95	768
	Median	36,5	2,5	252	311	405	436	39,5	460
	Exzess	-,599	-,371	2,332	3,702	-,1206	1,903	,257	2,155
Schiefe	,135	,619	1,34	1,714	,187	1,398	,777	1,293	
<b>3=</b> <b>Copaxone</b>	<b>n</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>13</b>	<b>27</b>
	<b>X</b>	<b>35,67</b>	<b>2,76</b>	<b>267,83</b>	<b>342,23</b>	<b>406,78</b>	<b>470,44</b>	<b>34,54</b>	<b>512,19</b>
	SD	6,92	1,88	30,38	63,22	5,21	74,13	16,75	93,16
	Min.	20	1	227	285	399	388	3	367
	Max.	47	7	340	574	414	704	61	740
	Median	36	2	260,5	322,5	405	456	30	482
	Exzess	-,357	-,127	,45	8,368	-,982	2,532	-,421	,122
Schiefe	-,319	1,05	1,1	2,572	,307	1,452	,052	,804	
<b>4=</b> <b>Immunglobuline</b>	<b>n</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>10</b>	<b>19</b>
	<b>X</b>	<b>44,58</b>	<b>5,08</b>	<b>272,06</b>	<b>337,24</b>	<b>412,42</b>	<b>463,58</b>	<b>30,40</b>	<b>486,42</b>
	SD	10,34	1,32	33,11	38,72	7,66	35,31	18,19	53,64
	Min.	26	2	172	228	399	409	6	405
	Max.	61	7	316	392	423	542	66	598
	Median	44	5,5	274	341	414	470	28,5	485
	Exzess	-1,095	-,081	4,570	3,082	-,155	-,208	,284	,042
Schiefe	,059	-,621	-1,620	-1,528	-,164	,235	,747	,536	
<b>5=</b> <b>Imurek</b>	<b>n</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
	<b>X</b>	<b>39,0</b>	<b>3,5</b>	<b>278,5</b>	<b>335,75</b>	<b>408,4</b>	<b>456,4</b>	<b>10</b>	<b>585</b>
	SD	13,4	2,55	20,82	39,69	7,99	33,4	,	121,97
	Min.	25	1	262	308	399	431	10	419
	Max.	58	6,5	309	393	399	514	10	726
	Median	35	2	271,5	321	419	448	10	583
	Exzess	-1,03	-2,993	3,239	2,325	-,134	3,659	,	-,102
Schiefe	,664	,509	1,711	1,591	,374	1,852	,	-,297	
<b>6=</b> <b>Linomide</b>	<b>n</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>14</b>
	<b>X</b>	<b>39,64</b>	<b>5,107</b>	<b>316,38</b>	<b>377,3</b>	<b>408,86</b>	<b>494,79</b>	<b>16,5</b>	<b>554,86</b>
	SD	8,28	1,47	52,87	54,49	6,67	61,8	,71	111,24
	Min.	27	2	245	312	399	381	16	380
	Max.	54	6,5	382	446	419	568	17	722
	Median	37,5	5,75	308	377	405	514	16,5	550
	Exzess	-,994	-,318	-1,722	-2,085	-1,092	-,857	,	-,956
Schiefe	,467	-,86	,134	-,038	,602	-,702	,	,185	
<b>9=</b> <b>keine Therapie</b>	<b>n</b>	<b>31</b>	<b>31</b>	<b>26</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>31</b>	<b>23</b>	<b>31</b>
	<b>X</b>	<b>37,35</b>	<b>2,419</b>	<b>263,27</b>	<b>321,00</b>	<b>408,32</b>	<b>455,42</b>	<b>44,91</b>	<b>518</b>
	SD	8,98	1,954	42,74	44,43	6,21	47,63	18,52	127,71
	Min.	19	,0	182	229	399	390	19	353
	Max.	57	6,50	405	498	419	605	95	881
	Median	39	2	259	316	405	452	37,00	474
	Exzess	-,426	-,443	4,500	8,871	-1,224	1,873	,885	,757
Schiefe	-,109	,606	1,304	2,085	-,004	1,124	,988	1,103	
<b>Gesamt</b>	<b>N</b>	<b>168</b>	<b>168</b>	<b>126</b>	<b>146</b>	<b>168</b>	<b>168</b>	<b>95</b>	<b>168</b>
	<b>X</b>	<b>37,74</b>	<b>3,256</b>	<b>266,26</b>	<b>329,82</b>	<b>408,32</b>	<b>464,3</b>	<b>39,73</b>	<b>500,77</b>
	SD	9,55	2,036	36,22	51,03	6,53	60,53	20,56	99,07
	Min.	17	,0	172	228	399	376	3	353
	Max.	61	7,5	405	574	423	704	95	881
	Median	37,5	3	260,5	321	405	451,5	36	476
	Exzess	-,402	-1,07	2,68	4,38	-1,05	1,97	,416	1,08
Schiefe	,191	,298	1,08	1,61	-1,05	1,25	,759	1,103	

(+) Interferone: Interferon-β-1a (Rebif® = 21,4% + Avonex® = 3,6%) + Interferon-β-1b (Betaferon® = 17,9%)

In Bezug auf die Medikamententherapie wurden Signifikanzvergleiche auf Mittelwertunterschiede zwischen den Teilgruppen mittels der Varianzanalyse (bzw. Kruskal-Wallis-Test) durchgeführt. Das Ergebnis der Varianzanalyse für diese Vergleiche enthält die nachstehende Tabelle T51a.

Tab. T51a: Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen (Quelle = Variationsursache; zG/iG = zwischen/innerhalb den/der Gruppen; SAQ/MAQ = Summe/Mittel der Abweichungsquadrate; Fg. = Freiheitsgrade; F = F-Wert; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

<b>Variablen:</b>	Quelle	SAQ	Fg.	MAQ	F-Wert	p ≤
Alter (Jahre) * Therapie	zG	1191,40	5	238,280	2,751	,021
	iG	14030,60	162	86,609		
	Gesamt	15221,99	167			
EDSS-Grad * Therapie	zG	146,76	5	29,352	8,713	,001
	iG	545,73	162	3,369		
	Gesamt	692,49	167			
P2 (ms) * Therapie	zG	26234,13	5	5246,827	4,572	,001
	iG	137722,22	120	1147,685		
	Gesamt	163956,36	125			
N2 (ms) * Therapie	zG	35691,24	5	7138,248	2,922	,015
	iG	341954,13	140	2442,530		
	Gesamt	377645,37	145			
P3-Referenzwerte * Therapie	zG	414,78	5	82,956	2,002	,081
	iG	6713,86	162	41,444		
	Gesamt	7128,64	167			
P3 (ms) * Therapie	zG	17762,50	5	3552,501	0,969	,439
	iG	594065,02	162	3667,068		
	Gesamt	611827,52	167			
P3-Ampl. (µV) * Therapie	zG	4101,60	5	820,320	2,049	,079
	iG	35627,28	89	400,307		
	Gesamt	39728,88	94			
RTM (ms) * Therapie	zG	135521,54	5	27104,308	2,920	,015
	iG	1503516,41	162	9280,965		
	Gesamt	1639037,95	167			

Aus obiger Tabelle T51a geht hervor, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen für die Variablen Alter, EDSS, P2, N2, und RTM besteht. Das heißt, dass ein signifikanter Unterschied mindestens zwischen zwei Mittelwerten vorkommen soll. Dagegen unterscheiden sich die Mittelwerte der Variablen P3-Referenzwerte, P3 und Amplitude P3 nur zufällig voneinander (vgl. auch Mittelwerte in Tabelle T51).

Gleichermaßen - wie beim ersten Untersuchungstermin - wurden im Folgenden die Ergebnisse für den 2. und 3. Untersuchungstermin berechnet und tabellarisch zusammengefasst.

### 3.7.2.2 Medikamententherapie - 2. Termin

Zuerst geben die Boxplotdarstellungen der untersuchten Merkmale (wie beim 1. Termin) einen Überblick über die Verteilungsform. In den folgenden Abbildungen A33 bis A37 sind die Boxplot-Verteilungen der untersuchten Variablen nach Medikamententherapie für den 2. Untersuchungstermin grafisch dargestellt.

(**Anmerkung:** Jede Variable ist in den Abbildungen jeweils mit dem entsprechenden Variablen-Code für die SPSS-Auswertung versehen; der Buchstabe „b“ und/oder die Ziffer „2“ sind für die 2. Untersuchung als Unterscheidungscode angegeben).

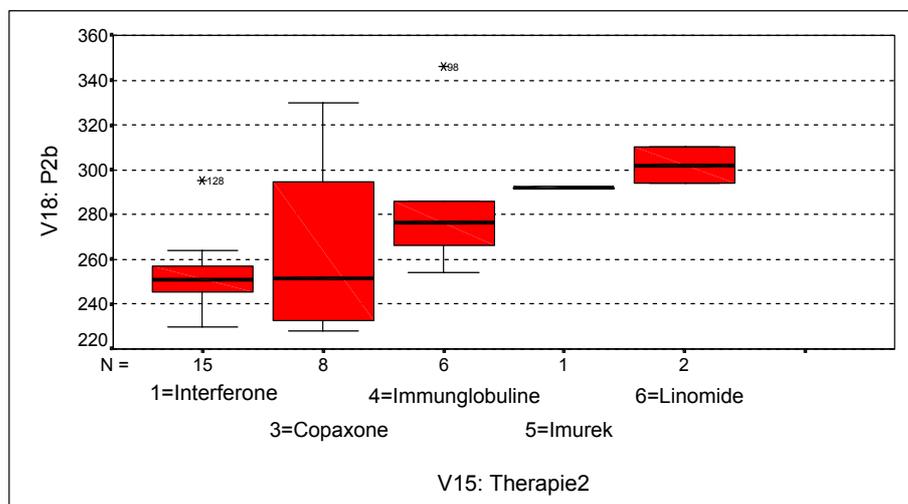


Abb. A33: Boxplotverteilung von P2 nach Therapiegruppen: 2. Termin

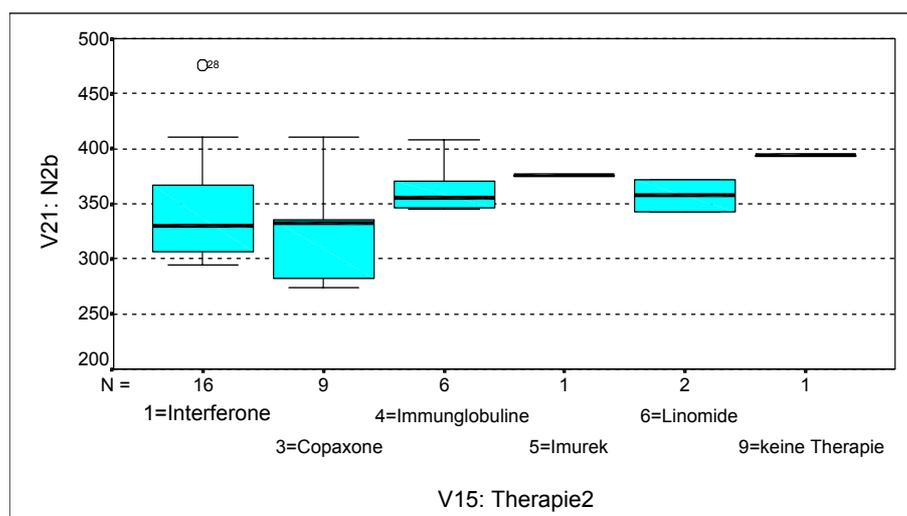


Abb. A34: Boxplotverteilung von N2 nach Therapiegruppen: 2. Termin

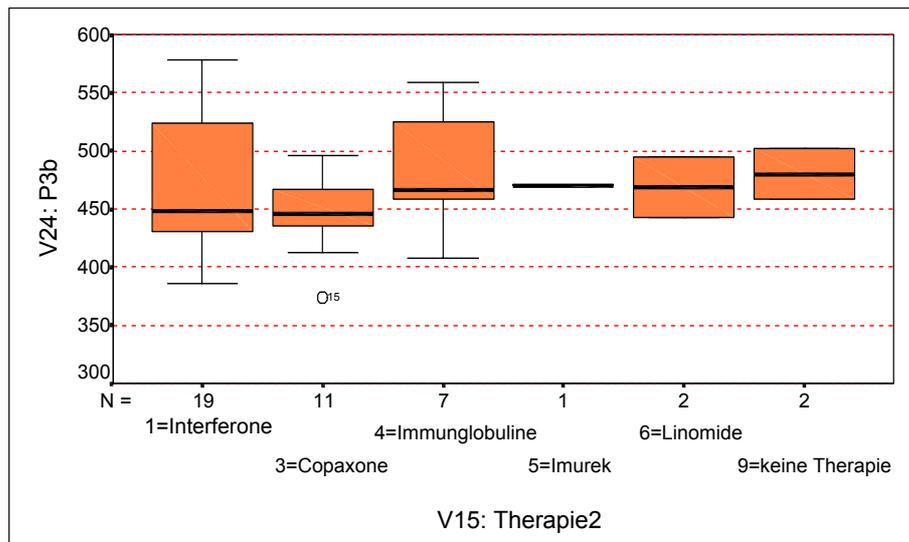


Abb. A35: Boxplotverteilung von P3 nach Therapiegruppen: 2. Termin

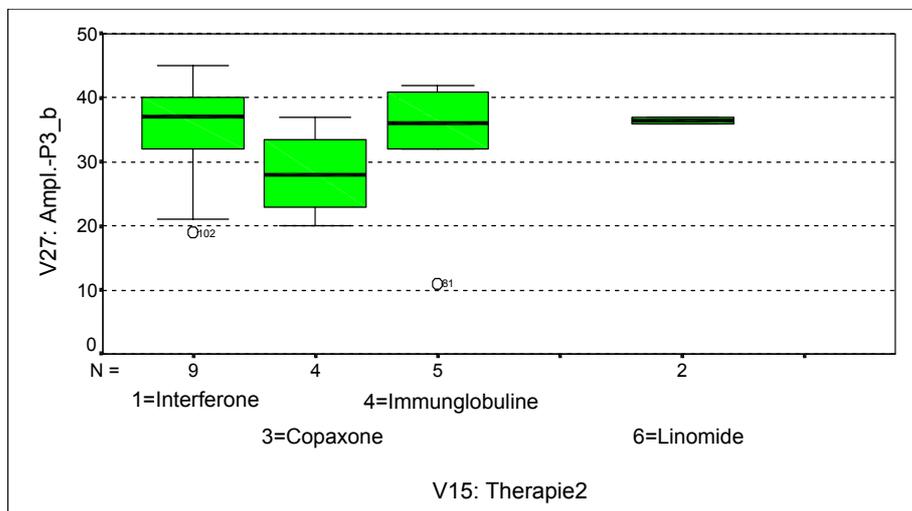


Abb. A36: Boxplotverteilung von Amplitude P3 nach Therapiegruppen: 2. Termin

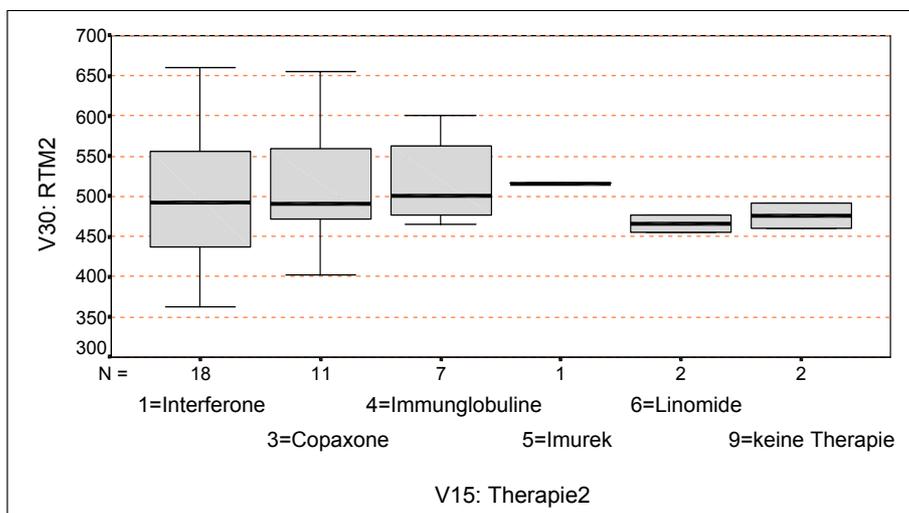


Abb. A37: Boxplotverteilung von RTM nach Therapiegruppen: 2. Termin

Für die 42 Patienten, die einen zweiten Untersuchungstermin in der Klinik wahrgenommen haben, wurden - wie bei der ersten Untersuchung - die gleichen Variablen erhoben. Die entsprechende Auswertung der beschreibenden Statistik gibt die folgende Tabelle T52 zusammengefasst wieder.

Tab. T52: Beschreibende Statistik erhobener Variablen in Bezug auf die Medikation beim 2. Untersuchungstermin (N/n = Fallanzahl; X = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min./Max. = Minimum/Maximum)

Medikation/ Therapie	Alter (Jahre)	EDSS- Grad	P2 (ms)	N2 (ms)	P3- Referenz	P3 (ms)	Amplitude P3 (µV)	RTM (ms)	
<b>1=</b>	<b>n</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>9</b>	<b>18</b>
<b>Rebif<sup>(+)</sup></b>	X	34,79	3,105	252,67	343,25	407,16	471,16	34,56	497,33
	SD	8,18	1,78	14,68	49,84	6,2	53,76	9,14	80,02
	Min.	18	1,0	230	294	399	386	19	362
	Max.	51	6,5	295	476	419	578	45	660
	Median	33	3	251	330	405	448	37	493
	Exzess	,146	-,888	4,728	2,037	-,1018	-,971	-,323	-,608
	Schiefe	,229	0,43	1,553	1,42	,278	,332	-,898	,179
<b>3=</b>	<b>n</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>11</b>
<b>Copaxone</b>	X	37,27	2,636	264,38	326,22	407,73	445,73	28,25	511,36
	SD	6,12	1,12	41,05	45,35	5,27	33,3	7,14	73,42
	Min.	26	1,5	228	274	399	374	20	403
	Max.	48	5	330	410	414	496	37	655
	Median	36	2,5	251,5	332	405	446	28	491
	Exzess	,305	,499	-,45	-,092	-,1247	1,197	,038	-,8,0
	Schiefe	,069	,954	1,1	,603	,167	-,736	,188	,676
<b>4=</b>	<b>n</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>7</b>
<b>Immun- globuline</b>	X	49,43	5,286	284,17	363,67	414,14	485,57	32,40	521,14
	SD	12,26	1,38	32,65	23,69	8,71	55,3	12,62	54,79
	Min.	35	3,5	254	345	405	408	11	466
	Max.	63	7,0	346	408	423	559	42	601
	Median	56	5	276,5	356	419	466	36	501
	Exzess	-,244	-,2021	3,378	2,855	-,2,608	-,889	3,027	-,1,71
	Schiefe	-,246	,026	1,714	1,68	-,238	,282	-,1,706	,547
<b>5=#</b>	<b>n</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>1</b>
<b>Imurek</b>	X	59	6	292	376	419	470		516
<b>6=#</b>	<b>N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Linomide</b>	X	50,5	5	302	357,5	416,5	469	36,5	466
<b>9=# keine Therapie</b>	<b>N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>		<b>2</b>
	X	43	2,5		394	414	480		476
<b>Gesamt</b>	<b>N</b>	<b>42</b>	<b>42</b>	<b>32</b>	<b>35</b>	<b>42</b>	<b>42</b>	<b>20</b>	<b>41</b>
	X	39,60	3,476	265,81	345,57	409,52	467,19	32,95	503,05
	SD	10,32	1,767	30,16	44,03	6,91	47,33	9,17	68,82
	Min.	18	1	228	274	399	374	11	362
	Max.	63	7	346	476	423	578	45	660
	Median	37	3	255,5	343	405	459	36	491
	Exzess	-,077	-,952	,722	,824	-,1,01	-,239	,223	-,186
	Schiefe	,545	,341	1,142	,658	,220	,414	-,961	,343

# Wegen N=1 bzw. N=2 entfallen die Kenngrößen SD, Min., Max., Median etc.

(+) zusammengesetzt aus: Rebif + (Betaferon = Interferon-β-1b) + (Avonex = Interferon-β-1a)

In Bezug auf die Medikamententherapie wurde für jede Variable (zwischen den Teilgruppen) ein Signifikanzvergleich auf Mittelwertunterschied mittels der Varianzanalyse

durchgeführt. Das Ergebnis dieser Vergleiche liefert die nachstehende Tabelle T53.

Tab. T53: Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen (Quelle = Variationsursache; zG/iG = zwischen/innerhalb den/der Gruppen; SAQ/MAQ = Summe/Mittel der Abweichungsquadrate; Fg.= Freiheitsgrade; F = F-Wert; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Variablen:	Quelle	SAQ	Fg.	MAQ	F-Wert	p ≤
Alter (Jahre) * Therapie	zG	1812,57	5	362,513	5,103	,001
	iG	2557,55	36	71,043		
	Gesamt	4370,12	41			
EDSS-Grad * Therapie	zG	46,21	5	9,243	4,069	,005
	iG	81,76	36	2,271		
	Gesamt	127,98	41			
P2 (ms) * Therapie	zG	7934,83	5	1586,967	2,036	,107
	iG	20266,04	26	779,463		
	Gesamt	28200,88	31			
N2 (ms) * Therapie	zG	8976,18	5	1795,237	0,914	,486
	iG	56944,39	29	1963,600		
	Gesamt	65920,57	34			
P3-Referenzwerte * Therapie	zG	518,41	5	103,682	2,596	,042
	iG	1438,07	36	39,946		
	Gesamt	1956,48	41			
P3 (ms) * Therapie	zG	8074,05	5	1614,811	0,694	,631
	iG	83782,42	36	2327,290		
	Gesamt	91856,48	41			
Amplitude P3 (µV) * Therapie	zG	138,29	5	27,656	0,265	,925
	iG	1458,67	14	104,191		
	Gesamt	1596,95	19			
RTM (ms) * Therapie	zG	8016,50	5	1603,300	0,309	,904
	iG	181457,40	35	5184,497		
	Gesamt	189473,90	40			

Nach dem Ergebnis der Varianzanalyse ergab sich eine Signifikanz zwischen den Teilgruppen bei den Variablen „Alter (Jahre)“, „EDSS-Grad“ und „P3-Referenzwerte“ (vgl. Tabelle T53).

Wie Tabelle T52 zeigt, sind die Teilgruppen 5, 6 und 9 mit jeweils einem bzw. zwei MS-Patienten offenbar unterbesetzt. Die Aussagekraft des Ergebnisses der Signifikanzprüfung (Tabelle T53) ist somit sehr eingeschränkt.

### 3.7.2.3 Beschreibende Statistik nach Therapie (3. Termin)

Wie beim 1. und 2. Untersuchungstermin wurden auch hier die gleichen Variablen erhoben und analysiert.

Nachstehend gibt die Tabelle T54 die Ergebnisse der beschreibenden Statistik für den 3. Untersuchungstermin wieder. Hier waren insgesamt nur 11 Patienten beteiligt.

Tab. T54: Beschreibende Statistik erhobener Variablen in Bezug auf die Medikation beim 3. Untersuchungstermin (N/n=Fallanzahl; X=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min./Max. = Minimum/Maximum)

Medikation/ Therapie	P3-Referenz	Alter (Jahre)	EDSS- Grad	P2 (ms)	N2 (ms)	P3 (ms)	Amplitude P3 (µV)	RTM (ms)	
<b>1= Rebif</b>	<b>n</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	--	<b>1</b>	<b>1</b>	--	<b>1</b>
	X	419	52	5,5	--	416	516	--	734
<b>3=# Copaxone</b>	<b>n</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
	X	410	39,17	3,25	280,67	333,2	455	21	508,5
	SD	6,48	8,16	1,475	50,21	50,77	36,78	,	120,43
	Min.	399	27	1,5	238	294	386	21	359
	Max.	414	48	5,0	336	421	482	21	721
	Median	414	41	3	268	320	468,5	21	494,5
	Exzess	,214	-1,055	-1,724	,	3,766	2,879	--	2,245
	Schiefe	-1,323	-,628	,316	1,063	1,876	-1,707	--	1,036
<b>4=# Immuno- globuline</b>	<b>n</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
	X	414	43,50	4	264,5	338	450	22,50	443,5
<b>9=# keine Therapie</b>	<b>n</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	--	<b>2</b>
	X	412	48	5,5	306	396	555	--	537,5
<b>Gesamt</b>	<b>N</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>11</b>
	X	411,91	42,73	4	283,29	355	477,82	22	522,45
	SD	6,24	8,81	1,612	35,06	49,82	51,05	14,53	118,62
	Min.	399	27	1,5	238	294	386	8	359
	Max.	419	58	7,0	336	421	562	37	734
	Median	414	42	4	274	348	476	21	486
	Exzess	,379	,034	-,227	-,934	-1,957	,053	--	0,045
	Schiefe	-1,030	-,116	,197	,416	,145	,038	,308	0,796

(#) Wegen N=1 bzw. N=2 entfallen die Kenngrößen SD, Min., Max., Median etc.

Erwartungsgemäß sind die Untergruppen der Medikamententherapie bei allen Untersuchten Variablen unterbesetzt bzw. fehlen die Teilgruppen „5=Imurek“ und „6=Linomide“ gänzlich aus (vgl. Tabellen T54 und T52).

Da in den Teilgruppen der Tabelle T54 meistens ein oder zwei Fälle vorkommen, wurde hier auf eine Signifikanzprüfung verzichtet.

### 3.8 Vergleiche zwischen dem 1. und 2. Termin

In diesem Kapitel werden Signifikanzvergleiche zwischen verbundenen Stichproben durchgeführt. Es handelt sich also um Daten, die von denselben Patienten stammen, die sowohl beim ersten als auch beim zweiten Untersuchungstermin teilgenommen hatten. Für sämtliche Vergleiche wurde der t-Test/Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewendet.

Die Ergebnisse des t-Tests für Paardifferenzen und die mitberechneten Korrelationen sind für die jeweils überprüfte Variable (P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM) in der folgenden Tabelle T55 zusammengefasst.

Tab. T55: Statistik bei gepaarten Stichproben 1. und 2. Untersuchungstermin (n = Fallanzahl;  $X \pm S$  = Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Fg. = Freiheitsgrad; p= Irrtumswahrscheinlichkeit; r = Korrelationskoeffizient)

Code: Variable	n	$X \pm S$	gepaarte Differenzen $X \pm S$	t-Test <sup>(#)</sup>			Pearson-Korrelation	
				t-Wert	Fg.	$p \leq$	r =	$p \leq$
v17: P2 (ms)	26	262,96 $\pm$ 25,24	-2,81 $\pm$ 30,4	-0,470	25	,642	0,414	,035
v18: P2 (ms)	26	265,77 $\pm$ 30,42						
v20: N2 (ms)	32	345,00 $\pm$ 64,53	1,03 $\pm$ 48,0	0,122	31	,904	0,669	,001
v21: N2 (ms)	32	343,97 $\pm$ 44,54						
v23: P3 (ms)	42	482,71 $\pm$ 74,18	15,52 $\pm$ 63,6	1,583	41	,121	0,527	,001
v24: P3 (ms)	42	467,19 $\pm$ 47,33						
v26: Amplitude P3	14	34,50 $\pm$ 12,75	3,86 $\pm$ 13,5	1,583	13	,121	0,316	,270
v27: Amplitude P3	14	30,64 $\pm$ 10,02						
v29: RTM (ms)	41	489,98 $\pm$ 67,49	-13,07 $\pm$ 69,9	-1,197	40	,238	0,474	,002
v30: RTM (ms)	41	503,05 $\pm$ 68,82						

<sup>(#)</sup> Nach dem nicht parametrischen Test von Wilcoxon für Paardifferenzen waren die Ergebnisse ebenso nicht signifikant (vgl. Anhang I: Tabellen I-3 und I-4).

Nach den Ergebnissen des t-Tests besteht zwischen dem 1. und 2. Untersuchungszeitpunkt bei allen untersuchten Variablen (P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM) kein signifikanter Unterschied (s. drittletzte Spalte obiger Tabelle T55). Die berechneten Mittelwerte unterscheiden sich zwischen dem 1. und 2. Untersuchungszeitpunkt damit nur zufällig. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sind dagegen - mit Ausnahme bei der Variablen Amplitude P3 - statistisch signifikant (s. letzte Spalte obiger Tabelle T55). Diese Ergebnisse basieren allerdings auf unterschiedlichen und/oder kleinen Patientenzahlen (s. zweite Spalte obiger Tabelle T55).

Ebenso sind die Paardifferenzen zwischen dem 1. und 3. Untersuchungstermin bei den 11 MS-Patienten statistisch nicht signifikant (vgl. Anhang I: Tabelle I-4).

Die gemessenen Latenzen der EKP zwischen dem 1. und 2. und 3. Untersuchungstermin haben sich kaum verschlechtert, im Gegenteil haben sich z. B die Latenzwerte P3 teilweise verbessert. Nur die mittleren Reaktionszeiten (RTM) sind etwas größer geworden (verlängert) jedoch nicht signifikant.

### 3.9 Zusammenhangsanalysen und Signifikanzvergleiche

In diesem Kapitel werden abschließend Korrelationsanalysen für die Gesamtheit (N=168) und für die Gruppe der als pathologisch eingestuften Patienten (N=115) zwischen EDSS-Grad und den Variablen Alter, Krankheitsdauer, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM durchgeführt.

In Tabelle T56 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen den Variablen EDSS-Grad und Alter, P2, N2, P3, Amplitude P3, RTM für die Gesamtheit (N=168) aufgeführt.

Tabelle T56: Zusammenhang zwischen EDSS und einzelnen Variablen (N = 168; r = Korrelationskoeffizient; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

<b>Variable:</b>		Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	P2 (ms)	N2 (ms)	P3 (ms)	Amplitude P3 (µV)	RTM (ms)
EDSS-Grad	r =	0,463	0,478	0,382	0,442	0,409	-0,229	0,155
	p ≤	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,025	0,046
	N =	168	168	126	146	168	95	166

Sämtliche Korrelationen sind zwischen der Variable EDSS und den Variablen Alter, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

In der folgenden Tabelle T57 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen den Variablen EDSS und Alter, P2, N2, P3, Amplitude P3, RTM für die als pathologisch eingestuften Patienten (N=115) zu entnehmen.

Tab. T57: Zusammenhang zwischen EDSS und einzelnen Variablen (N=115; r = Korrelationskoeffizient; p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

<b>Variable:</b>		Alter (Jahre)	P2 (ms)	N2 (ms)	P3 (ms)	Amplitude P3 (µV)	RTM (ms)
EDSS-Grad	r =	0,359	0,200	0,270	0,310	-0,035	0,066
	p ≤	0,001	0,067	0,007	0,001	0,792	0,488
	N =	115	85	100	115	60	113

Wie in Tabelle T57 zu sehen ist, besteht ein signifikanter Zusammenhang bei den eindeutig als pathologisch bezeichnen Patienten (N=115) zwischen den Variablen EDSS und Alter, N2 sowie P3 ( $p < 0,05$ ).

Eine Zusammenfassung der Interkorrelationen zwischen den untersuchten Variablen für den ersten Untersuchungstermin ist dem folgenden Kapitel zu entnehmen.

### 3.9.1 Korrelationen und grafische Darstellungen (1. Termin)

In der folgenden Tabelle T58 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen den quantitativ verteilten (metrischen) Variablen beim 1. Untersuchungstermin. Die Tabellen enthalten die Korrelationskoeffizienten (vereinbarungsgemäß wird der Pearson'sche Korrelationskoeffizient mit kleinem „r“ bezeichnet), die Irrtumswahrscheinlichkeit („p“) und die Fallanzahl („n“) der gepaarten Variablen.

Um einen genauen Überblick über die Datenverteilung bei der Variablenkombination zu vermitteln, wurden die Originaldaten der quantitativ verteilten Variablen als sog. Scatter-/ Streudiagramme (Punktwolkediagramme) grafisch dargestellt. Zusätzlich wurden die Regressionsgeraden mit den 95%-CI ausgedruckt (vgl. Abbildungen A38-A44).

Tab. T58: Korrelationen für Analyse des ersten Untersuchungstermins (n = Fallanzahl; r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; **fettgedruckte** und **grau-unterlegte p-Werte** sind signifikant; <sup>(?)</sup> = 2-seitige Fragestellung)

Code: Variable <sup>(1)</sup>		V03	D01	V11	V17	V20	V23	V26	V29
V03: Alter (Jahre)	r =	1							
	p =								
	n =	168							
D01: Krankheitsdauer (Jahre)	r =	,504	1						
	p =	<b>,000</b>							
	n =	168	168						
V11: EDSS	r =	,463	,478	1					
	p =	<b>,000</b>	<b>,000</b>						
	n =	168	168	168					
V17: P2 (ms)	r =	,090	,245	,382	1				
	p =	,315	<b>,006</b>	<b>,000</b>					
	n =	126	126	126	126				
V20: N2 (ms)	r =	,211	,341	,442	,841	1			
	p =	<b>,011</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>				
	n =	146	146	146	126	146			
V23: P3 (ms)	r =	,228	,294	,409	,560	,779	1		
	p =	<b>,003</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>			
	n =	168	168	168	126	146	168		
V26: Amplitude P3 (µV)	r =	-,177	-,047	-,229	-,350	-,462	-,336	1	
	p =	,086	,649	<b>,025</b>	<b>,001</b>	<b>,000</b>	<b>,001</b>		
	n =	95	95	95	86	92	95	95	
V29: RTM (ms)	r =	,166	,171	,156	,402	,394	,415	-,305	1
	p =	<b>,031</b>	<b>,027</b>	<b>,043</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,003</b>	
	n =	168	168	168	126	146	168	95	168

<sup>(1)</sup> Zu vergleichbarem Ergebnis führten Korrelationsanalysen nach Spearman (Rho-Koeffizienten)

Keine statistische Signifikanz besteht zwischen dem Alter und den EKP „N2“ und „Amplitude P3“. Ebenso ist die Korrelation zwischen Krankheitsdauer und der Amplitude P3 nicht signifikant (Tabelle T58).

Zwischen allen anderen Variablen (Paarweise miteinander) liegen signifikante Zusammenhänge vor ( $p < 0,05$ ).

Zur Veranschaulichung der Beziehungen zwischen den erhobenen Daten für die Variablen „P3-Latenz“, „Alter“, „P2“, „N2“, „P3“, „Amplitude P3“ und „RTM“ in Bezug auf die Variable „EDSS-Grad“ wurden Streu-/Punktwolkediagramme erstellt; die grafische Darstellung dieser Zusammenhänge wurden jeweils durch die Anpassung einer Regressionsgerade mit dem Ergebnis der zugehörigen linearen Regressionsanalyse nachstehend mit aufgeführt (s. Abbildungen A38 - A44).

Nachstehend stellen die folgenden Streudiagramme mit Anpassung der Regressionsgeraden und die 95%-Konfidenzintervalle (95%-CI) die Beziehungen zwischen dem EDSS-Grad und den o.a Variablen (ausgenommen der Variablen „Krankheitsdauer“, da diese Daten unsichere bzw. nur subjektive Patientenangaben sind) grafisch dar.

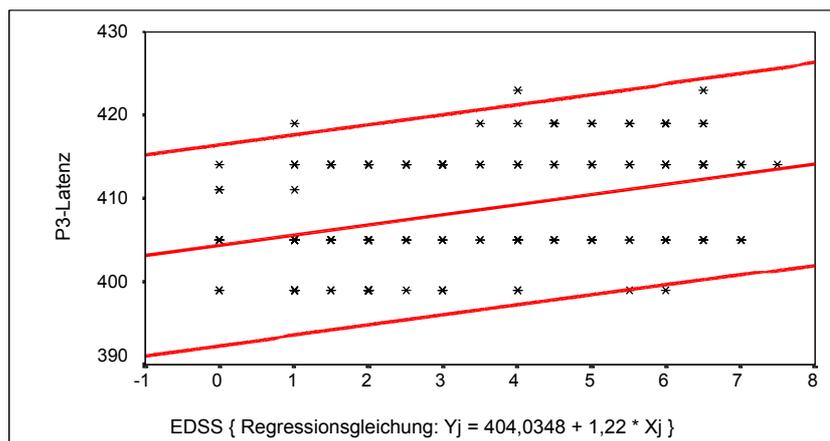


Abb. A38: Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95%-CI für die Latenzwerte in Bezug auf EDSS ( $r = 0,380$ ; Regressionsgleichung:  $Y_j = 407,348 + 1,22 * X_j$ )

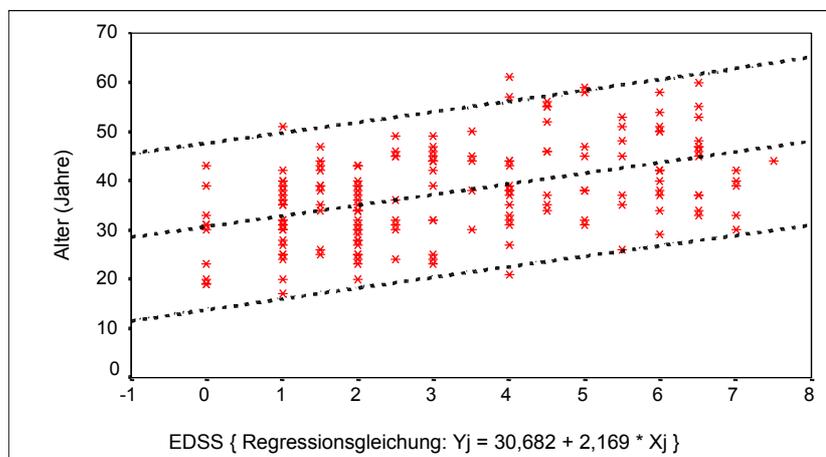


Abb. A39: Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95%-CI für das Alter in Bezug auf EDSS ( $r = 0,463$ ; Regressionsgleichung:  $Y_j = 30,682 + 2,169 * X_j$ )

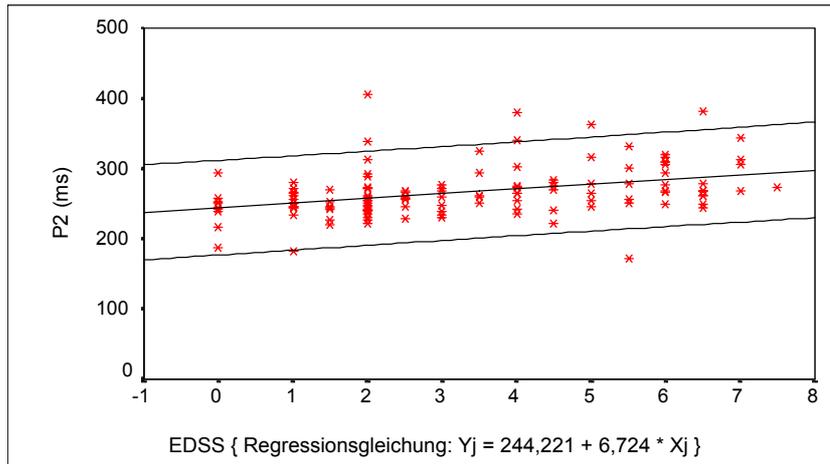


Abb. A40: Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95%-CI für P2 (ms) in Bezug auf EDSS ( $r = 0,382$ ; Regressionsgleichung:  $Y_j = 244,221 + 6,724 * X_j$ )

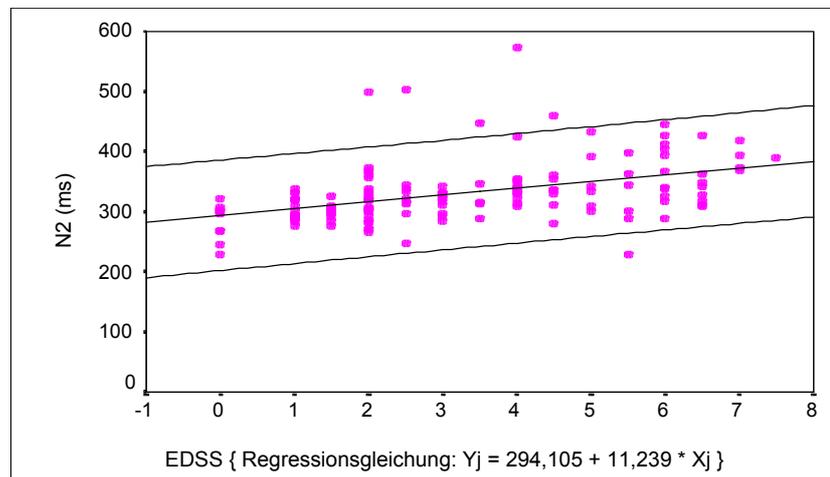


Abb. A41: Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95%-CI für N2 (ms) in Bezug auf EDSS ( $r = 0,442$ ; Regressionsgleichung:  $Y_j = 294,105 + 11,239 * X_j$ )

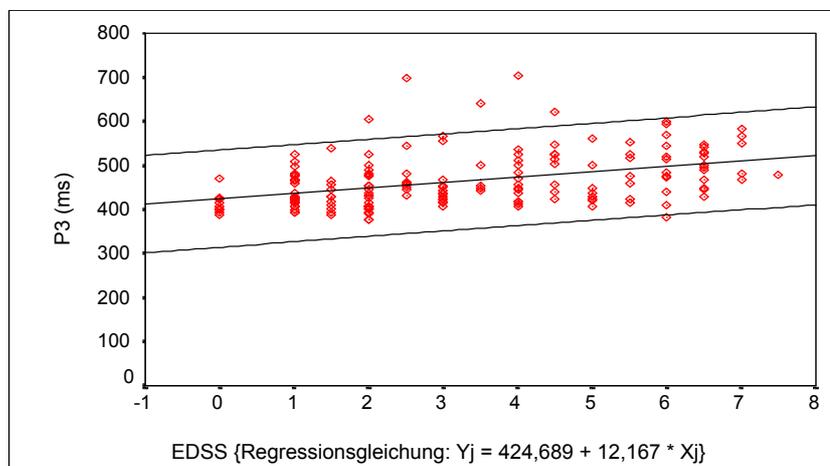


Abb. A42: Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95%-CI für P3 (ms) in Bezug auf EDSS ( $r = 0,409$ ; Regressionsgleichung:  $Y_j = 424,689 + 12,167 * X_j$ )

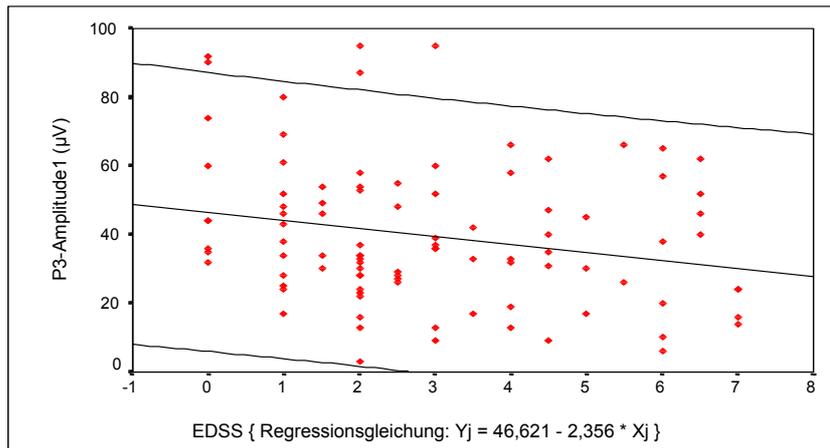


Abb. A43: Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95%-CI für Amplitude P3 ( $\mu\text{V}$ ) in Bezug auf EDSS ( $r = -0,229$ ; Regressionsgleichung:  $Y_i = 46,621 - 2,356 * X_i$ )

Nur zwischen dem EDSS-Grad und der Amplitude P3 ( $\mu\text{V}$ ) besteht eine signifikant negative Korrelation, wie die Abbildung A43 zeigt (vgl. auch Tabelle T59); das heißt, bei hohen EDSS-Werten kommen kleine Werte für die Amplitude P3 vor.

Vorausgesetzt, dass diese Beziehung linear negativ ist, dann gilt folgende Regressionsgleichung:  $Y_j = 46,621 - 2,356 * X_j$ . Das heißt, der Ausgangswert für Amplitude P3 verringert von 46,621 bei einem Wert der EDSS-Skala = 0,0 auf einen Wert für Amplitude P3 = 30,129 und bei einem EDSS-Wert = 7.

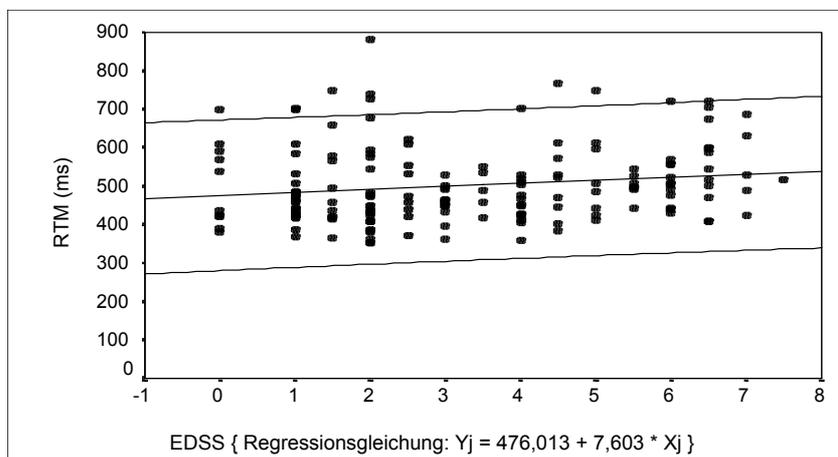


Abb. A44: Streudiagramm mit Regressionsgerade und 95%-CI für RTM (ms) in Bezug auf die EDSS-Grad ( $r = 0,156$ ; Regressionsgleichung:  $Y_j = 476,013 + 7,603 * X_j$ )

Wie aus obiger Abbildung A44 ersichtlich, besteht nur eine schwache jedoch signifikante Korrelation (vgl. Tabelle T58:  $r = 0,156$ ;  $p = 0,043$ ) zwischen den gemessenen RTM-Werten und der EDSS-Skala. Das heißt, höhere Messwerte für RTM korrelieren mit höheren EDSS-Werten (vgl. auch Regressionsgleichung in Abbildung A44). Die Steigung der Regressionsgerade ist allerdings gering.

Der Vollständigkeit halber werden in den beiden folgenden Tabellen T59 und T60 die entsprechenden Korrelationsergebnisse für die 2. und 3. Untersuchung ausgeführt.

### 3.9.2 Korrelationen (2. Termin)

Nachstehend (Tabelle T59) finden sich die Korrelationskoeffizienten, die Irrtumswahrscheinlichkeiten ( $p = \dots$ ) und N-Werte für die Variablen Alter, Krankheitsdauer, EDSS, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM für die 42 MS-Patienten der zweitens Termins.

Tab. T59: Korrelationen für Analyse des zweiten Untersuchungstermins ( $r =$  Korrelationskoeffizient; Signifikanz ( $p \leq$ ) ist **fettgedruckt** und **grau** unterlegt)

Code: Variable		V04	D02	V12	V18	V21	V24	V27
V04: Alter (Jahre)	r=	1,0						
	p ≤	,						
	n=	42						
D02: Krankheitsdauer (Jahre)	r=	,588	1,0					
	p ≤	<b>,000</b>	,					
	n=	42	42					
V12: EDSS-Grad	r=	,421	,411	1,0				
	p ≤	<b>,006</b>	<b>,007</b>	,				
	n=	42	42	42				
V18: P2 (ms)	r=	,385	,399	,596	1,0			
	p ≤	<b>,030</b>	<b>,024</b>	<b>,000</b>	,			
	n=	32	32	32	32			
V21: N2 (ms)	r=	,326	,221	,426	,629	1,0		
	p ≤	,056	,202	<b>,011</b>	<b>,000</b>	,		
	n=	35	35	35	31	35		
V24: P3 (ms)	r=	,290	,205	,475	,477	,713	1,0	
	p ≤	,062	,192	<b>,001</b>	<b>,006</b>	<b>,000</b>	,	
	n=	42	42	42	32	35	42	
V27: Amplitude P3 (μV)	r=	,033	,309	,207	-,145	-,159	,241	1,0
	p ≤	,889	,185	,381	,543	,515	,306	,
	n=	20	20	20	20	19	20	20
V30: RTM (ms)	r=	-,027	,050	,293	,226	,062	,321	,055
	p ≤	,865	,757	,063	,222	,726	<b>,040</b>	,817
	n=	41	41	41	31	34	41	20

Signifikante Korrelationen bestehen insbesondere zwischen den Variablen Krankheitsdauer“, „EDSS“, „N2“, „N3“; ebenso signifikant korreliert die Variable „RTM“ mit der Variablen „P3“.

Nur die Variable „Amplitude P3“ steht in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zu den anderen Variablen (Tabelle T59).

### 3.9.3 Korrelationen (3. Termin)

Die folgende Tabelle T60 enthält die Korrelationskoeffizienten, die P- und N-Werte für die Variablen Alter, Krankheitsdauer, EDSS, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM.

Zu bemerken ist hierzu, dass nur 11 Patienten eine 3. Untersuchung unterzogen haben bzw. in der neurologischen Klinik behandelt wurden.

Tab. T60: Korrelationen für Analyse des **dritten** Untersuchungstermins (r = Korrelationskoeffizient; Signifikanz ( $p \leq$ ) ist **fettgedruckt** und **grau** unterlegt)

Code: Variable:		v05	D03	v13	v19	v22	v25	v28
v05: Alter (Jahre)	r=	1,0						
	p ≤	,						
	n=	11						
D03: Krankheitsdauer (Jahre)	r=	,600	1,0					
	p ≤	,051	,					
	n=	11	11					
v13: EDSS	r=	,102	,269	1,0				
	p ≤	,765	,423	,				
	n=	11	11	11				
v19: P2 (ms)	r=	,281	,469	,706	1,0			
	p ≤	,541	,288	,076	,			
	n=	7	7	7	7			
v22: N2 (ms)	r=	,484	,547	,636	,916	1,0		
	p ≤	,156	,102	<b>,048</b>	<b>,004</b>	,		
	n=	10	10	10	7	10		
v25: P3 (ms)	r=	,546	,519	,654	,700	,793	1,0	
	p ≤	,082	,102	<b>,029</b>	,080	<b>,006</b>	,	
	n=	11	11	11	7	10	11	
v28: Amplitude P3 (μV)	r=	,900	,931	,699	-1,000	-,966	-,980	1,0
	p ≤	,287	,237	,508	,	,167	,127	,
	n=	3	3	3	2	3	3	3
v31: RTM (ms)	r=	,260	-,100	,194	,677	,315	,422	-1,000
	p ≤	,440	,770	,567	,095	,375	,197	<b>,001</b>
	n=	11	11	11	7	10	11	3

Für den 3. Untersuchungstermin liegen die Angaben von 11 Patienten vor. Das Ergebnis der Interkorrelationen der erhobenen Variablen enthält die Tabelle T60.

Demnach ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Variablen „P2“, „N2“ und „N3“ sowie zwischen „Amplitude P3“ und „RTM“.

### 3.9.4 Multivariate Analyse

#### 3.9.4.1 Multiple lineare Regressionsanalyse

Mittels der einfachen linearen Regression lässt sich der Einfluss einer stetigen Einflussvariablen auf eine ebenso stetige Zielvariable statistisch überprüfen. Zudem wird die Stärke des Zusammenhangs (Korrelationskoeffizient: „r =“) zwischen den beiden Variablen ermittelt (vgl. Kapitel 3.9.1).

Will man den Einfluss mehrerer stetiger Prädiktor-Variablen auf eine quantitativ oder diskret verteilte Variable (Kriteriumsvariable) untersuchen, so bietet sich die multiple lineare Regressionsanalyse. Die Stärke des Zusammenhangs unter den einzelnen Variablen und ihr gemeinsamer quantitativer Beitrag zur Erklärung des Schweregrades der MS durch die Variable „EDSS-Grad“ wird mit den 168 Patienten der ersten Untersuchung nachstehend multivariat mittels der multiplen linearen Regression untersucht. Durch dieses Modell lässt sich also der gemeinsame Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM auf den EDSS-Grad untersuchen.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß der EDSS-Grad - als Ausdruck der Schwere der MS - durch die Variablen Alter, Krankheitsdauer, Geschlecht, Diagnose, die VEP (P2, N2, P3, Amplitude P3) und die mittlere Reaktionszeit (RTM) bestimmt wird.

Mit den erklärenden stetigen Variablen und der Kriteriumsvariablen „EDSS“ wurden jeweils bivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt und grafische Darstellungen über den Zusammenhang der jeweiligen o. a. Variablen mit der Kriteriumsvariable EDSS erstellt und erläutert (vgl. Kapitel 3.9.1, 3.9.2 und 3.9.3).

Um den Gebrauch verfahrensspezifischer Begriffe verständlich zu machen, soll zunächst eine kurze Einführung zum Modell der multiplen linearen Regressionsanalyse gegeben werden.

Ein multipler Regressionsansatz wird durch folgende Formel repräsentiert:

$$Y = a_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_j X_j \dots + \beta_k X_k + u$$

Y = abhängige Variable (Kriteriumsvariable)  
a<sub>0</sub> = Konstante, absolutes Glied der Regressionsfunktion  
β<sub>j</sub> = (Beta) Regressionskoeffizient  
X<sub>j</sub> = unabhängige Variable/n (Prädiktorvariable/n)  
u = Residuum (Rest- oder Fehlervarianz)

---

Um die „Güte“ der Schätzung des Regressionsmodells beurteilen zu können, bedient man sich des sogenannten Bestimmtheitsmaßes bzw. des Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ). Da die geschätzte abhängige Variable im Falle der multiplen Regressionsanalyse durch lineare Beziehung mehrerer unabhängiger Variablen bestimmt wird, bezeichnet man die berechnete Messgröße als multiplen Korrelationskoeffizienten ( $R$ ), der der Wurzel des Bestimmtheitsmaßes entspricht.

Mittels des Bestimmtheitsmaßes kann eine Aussage darüber getroffen werden, wie gut sich die Regressionsfunktion an die empirische Punktverteilung anpasst bzw. wie viel Restvarianz übrig bleibt bzw. nicht aufgeklärt werden kann [10 (S. 45 ff.), 143]. Das Bestimmtheitsmaß drückt also den Anteil der erklärten Abweichungen der Beobachtungswerte vom Mittelwert der Stichprobe aus. Es ist durchaus möglich, dass sich der Wert des Bestimmtheitsmaßes nur aufgrund „zufälliger“ Einflüsse ergeben hat und in Wirklichkeit eine Veränderung der Y-Werte gar nicht auf eine lineare Abhängigkeit der  $X_j$ -Werte zurückzuführen ist. Die geeignete Methode zur Prüfung der Güte der Regressionsfunktion ist der F-Test, der zusammen mit der Varianzanalyse durchgeführt wird [10, 15, 17, 76, 111, 143].

Im Einzelnen wird hier folgendermaßen verfahren:

- 1.) Es wird die Hypothese  $H_0$  (Nullhypothese) aufgestellt, die besagt, dass kein Zusammenhang zwischen den abhängigen Variablen (sog. Regressant oder Kriteriumsvariable) und den unabhängigen (sog. Regressoren oder Prädiktorvariablen) besteht.
- 2.) Es wird eine Wahrscheinlichkeit vorgegeben, die das Vertrauensausmaß an die Verlässlichkeit des Testergebnisses ausdrückt. In der Regel werden hierfür die Grenzwerte  $\alpha = 0,95$  oder  $\alpha = 0,99$  gewählt. Das heißt: Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 95% bzw. 99% kann man sich darauf verlassen, dass eine Ablehnung der  $H_0$  folgerichtig ist; an ihre Stelle tritt dann mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% bzw. 99% die Alternativhypothese ( $H_1$ ), die besagt, dass das Bestimmtheitsmaß signifikant von null verschieden ist bzw. die Regressionsgleichung bedeutend.
- 3.) Als Testgröße dient der mittels der Varianzanalyse berechnete F-Wert, der mit dem theoretischen F-Wert beim festgelegten Signifikanzniveau verglichen wird.

Um festzustellen, inwiefern die einzelnen Variablen eventuell im Zusammenhang mit anderen Variablen stehen, wurden bereits Korrelationsanalysen durchgeführt (Kapitel 3.9.1). Für die Regression wurden neun Prädiktor-Variablen berücksichtigt:

- 1: Alter,
- 2: Krankheitsdauer,
- 3: Geschlecht,
- 4: Diagnose,
- 5: P2,
- 6: N2,
- 7: P3,
- 8: Amplitude P3,
- 9: RTM.

Dem Modell der multiplen linearen Regressionsanalyse entsprechend wird zunächst das Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ) auf Signifikanz geprüft. Wenn kein signifikantes Testergebnis vorliegt, wird der ganze Regressionsansatz verworfen. Zudem werden die einzelnen Regressionskoeffizienten (**b**) sachlogisch (geachtet wird auf ihr Vorzeichen: positiv, negativ) und statistisch (auf Signifikanz) geprüft. Ferner können Variablen aus der Gleichung entfernt oder neue Variablen aufgenommen werden. Als Kriterium für die Aufnahme oder Elimination einer unabhängigen Variablen dient der F-Wert des partiellen Korrelationskoeffizienten bzw. dessen Signifikanzniveau ( $p=?$ ) [10 (S. 45 ff.), 111].

Eine Variable wird nur dann in die Regressionsgleichung aufgenommen, wenn ihr F-Wert einen vorgegebenen Wert ( $F_{IN} = F\text{-to-enter}$ ) übersteigt oder wenn das zugehörige Signifikanzniveau kleiner als ein anderer vorgegebener Wert ( $P_{IN}$ ) ist.

Umgekehrt wird eine Variable beim Unterschreiten der Grenze für die F-Prüfgröße ( $F_{OUT} = F\text{-to-remove}$ ) oder beim Überschreiten des Grenzwertes für das Signifikanzniveau ( $P_{OUT}$ ) entfernt. Diese Werte können mittels der (SPSS-)Anweisung „CRITERIA“ verändert werden. Für sämtliche nachfolgenden Regressionsberechnungen wurden die Grenzwerte mittels  $P_{IN} = 0,05$  und  $P_{OUT} = 0,1$  festgelegt [10 (S. 45 ff.), 111, 143].

Hingewiesen werden soll insbesondere darauf, dass beide Kriterien nicht ganz identisch sind, da das Signifikanzniveau des F-Wertes auch von der Anzahl der Variablen der jeweiligen Regressionsgleichung abhängt.

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden mittels der Regressionsmethode schrittweise („Stepwise“) Variablenaufnahme des SPSS-Systems gewonnen [10 (S. 45 ff.), 15, 32,76, 111, 165]. Nach dieser Methode wird der Rechenvorgang (Iterationsprozess) beendet,

wenn keine weiteren unabhängigen Variablen (Prädiktorvariablen) aufgenommen werden können und keine der bereits aufgenommenen Variablen wieder entfernt werden muss (POUT = 0,1).

### **3.9.4.2 Ergebnisse der multiplen lineare Regressionsanalyse**

Die weiter unten folgenden Ergebnisse der Regressionsberechnungen basieren auf die nachstehenden Verfahrens-Bedingungen:

- Kriteriums- oder abhängige Variable: SDSS-Scores/Werte
- Prädiktorvariablen: Alter, Krankheitsdauer, Geschlecht, Diagnose P2, N2, P3, Amplitude P3, RTM.
- Auswertungsverfahren „Schrittweise Regression“
- Optionen: 1. „Missing pairwise“; 2. „Missing listwise“

Nachstehend werden die Ergebnisse von zwei multiplen linearen Regressionsanalysen ausgeführt.

Bei der ersten Analyse wird die Option „Missing pairwise“ verwendet, wobei die Fallanzahl zwischen den paarweise kombinierten Variablen wegen fehlender Fälle unterschiedlich ist (vgl. Tabelle R1).

Die zweite Regressionsanalyse basiert auf der Option „Missing listwise“, nach der alle Variablen die gleiche Fallanzahl haben, wobei die Gesamtfallanzahl stark reduziert werden kann (vgl. Tabelle R1a).

In den folgenden Tabellen R1-R6 finden sich die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse, die mit der Option „1. missing pairwise“ berechnet wurden. Neben den durch das Programm „SPSS“ standardmäßig ausgegebenen Statistiken (Schätzer, Anpassungsgüte des Modells; vgl. z.B. Tabelle R4) konnten weitere Prüfmaße gefordert werden. Hierzu gehören die Konfidenzintervalle (CI) der Regressionskoeffizienten ( $\beta_j$ ), die Korrelationskoeffizienten (vgl. Tabellen R2 und R6) und Kollinearitäten etc., die dazu dienen, die Einhaltung der Prämissen des linearen Regressionsmodells zu überprüfen (vgl. Tabelle R6).

In Tabelle R1 sind die Ergebnisse der beschreibenden Statistik für die Variablen, die durch die durchgeführte multiple lineare Regressionsanalyse ausgewertet wurden. Als abhängige Variable diente die EDSS-Skala (Code = V11).

Tab. R1: Deskriptive Statistiken (N = Fallanzahl; SD = Standardabweichung)

Code: Variablen	N	Mittelwert	SD
V03: Alter (Jahre)	168	37,74	9,547
D01: Krankheitsdauer (Jahre)	168	8,905	6,934
V07: Geschlecht (1=Mann; 2=Frau)	168	1,62	0,487
V08: Diagnose	168	1,68	0,466
V11: EDSS-Grad (0 - 7,5)	168	3,256	2,036
V17: P2 (ms)	126	266,26	36,217
V20: N2 (ms)	146	329,82	51,034
V23: P3 (ms)	168	464,30	60,528
V26: Amplitude P3 ( $\mu$ V)	95	39,73	20,558
V29: RTM (ms)	168	500,77	99,069

V08: Diagnose: { (1+3)=1: primär + sekundär chronisch progredient (PP); 2: schubförmig (SP)}

Aus Tabelle R1 geht hervor, dass die Variablen P2, N2 und Amplitude P3 unvollständig sind, d.h. diese Variablen mit fehlenden Angaben behaftet sind.

Impliziert mit dem Verfahren der Regression kann auch die Option der Korrelationsanalyse gefordert werden. In der folgenden Tabelle R2 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen (r-, p- und n-Werte) zwischen allen Variablen enthalten.

Tab. R2: Korrelationen nach Pearson (r = Korrelationskoeffizient; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; n = Fallanzahl; vgl. auch Tabelle T58)

Code: Variable		V03	D01	V07	V08	V11	V17	V20	V23	V26	V29
V03: Alter (Jahre)	r=	1									
	p=										
	n=	168									
D01: Krankheitsdauer (Jahre)	r=	,504	1								
	p=	<b>,000</b>									
	n=	168	168								
V07: Geschlecht	r=	-,105	-,137	1							
	p=	,176	,077								
	n=	168	168	168							
V08: Diagnose-1	r=	-,466	-,373	,206	1						
	p=	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,007</b>							
	n=	168	168	168	168						
V11: EDSS	r=	,463	,478	-,263	-,665	1					
	p=	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,001</b>	<b>,000</b>						
	n=	168	168	168	168	168					
V17: P2 (ms)	r=	,090	,245	-,146	-,207	,382	1				
	p=	,315	<b>,006</b>	,103	<b>,020</b>	<b>,000</b>					
	n=	126	126	126	126	126	126				
V20: N2 (ms)	r=	,211	,341	-,225	-,218	,442	,841	1			
	p=	<b>,011</b>	<b>,000</b>	<b>,006</b>	<b>,008</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>				
	n=	146	146	146	146	146	126	146			
V23: P3 (ms)	r=	,228	,294	-,173	-,187	,409	,560	,779	1		
	p=	<b>,003</b>	<b>,000</b>	<b>,025</b>	<b>,015</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>			
	n=	168	168	168	168	168	126	146	168		
V26: Amplitude P3 ( $\mu$ V)	r=	-,177	-,047	,232	,282	-,229	-,350	-,462	-,336	1	
	p=	,086	,649	<b>,024</b>	<b>,006</b>	<b>,025</b>	<b>,001</b>	<b>,000</b>	<b>,001</b>		
	n=	95	95	95	95	95	86	92	95	95	
V29: RTM (ms)	r=	,166	,171	,145	-,152	,156	,402	,394	,415	-,305	1
	p=	<b>,031</b>	<b>,027</b>	,061	<b>,049</b>	<b>,043</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,003</b>	
	n=	168	168	168	168	168	126	146	168	95	168

Anmerkung: **Fettgedruckte** und **grau-unterlegte** p-Werte sind statistisch signifikant (2-seitige Fragestellung:  $p < 0,05$ )

Wie obige Tabelle R2 zeigt, bestehen eindeutige signifikante Korrelationen zwischen den meisten Variablen untereinander. Die Ergebnisse basieren auf paarweise Variablen-Kombination (d.h. jeweils zwischen zwei Variablen); entsprechend variiert die Fallanzahl (s. Tabellenzeilen: n=?).

Das Vorzeichen der Korrelation ( $r = -?$ ) hängt entweder mit der vereinbarten Kodierung (z.B. für die Diagnose: 1: primär+sekundär chronisch progrediente MS; 2: schubförmige MS) oder mit den empirischen Messwertreihen zwischen zwei Variablen zusammen („kausaler Zusammenhang“: z.B. niedrige Werte bei der Variablen „Amplitude P3“ korrelieren mit großen Werten bei der Variable „PTM“, usw.).

Nachstehend (Tabelle R3) finden sich die in das Modell aufgenommenen drei Variablen, die diese Bedingungen erfüllen (vgl. 3. Spalte: Methode: Schrittweise Auswahl).

Tab. R3: Aufgenommene Variablen (abhängige Variable: EDSS-Grad)

Modell/Schritt	Aufgenommene Variablen	Methode: Schrittweise Auswahl
1	Diagnose	Kriterien: Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Aufnahme $\leq 0,05$ ; Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Ausschluss $\geq 0,10$
2	N2 (ms)	
3	Krankheitsdauer (Jahre)	

Das Ausmaß des Einflusses der drei in das Modell aufgenommenen Variablen drücken die partiellen Korrelationskoeffizienten bzw. die Determinationskoeffizienten oder Bestimmtheitsmaße aus (Tabelle R4).

Tab. R4: Modellzusammenfassung - Zusammenhangsmaße (abhängige Variable: EDSS; R = Korrelationskoeffizient;  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß)

Modell	R	$R^2$	korrigiertes $R^2$	Standardfehler des Schätzers
1	0,665 <sup>(a)</sup>	0,442	0,436	1,52951
2	0,731 <sup>(b)</sup>	0,535	0,524	1,40510
3	0,751 <sup>(c)</sup>	0,563	0,547	1,36998

<sup>(a)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose

<sup>(b)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, N2 (ms)

<sup>(c)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, N2 (ms), Krankheitsdauer (Jahre)

Aus Tabelle R4 geht hervor, dass die drei Einflussvariablen „Diagnose“, „N2“ und „Krankheitsdauer“ anhand des gemeinsamen Bestimmtheitsmaßes mit  $R^2 = 56,3\%$  zur Erklärung der Varianz der Kriteriumsvariable „EDSS“ beteiligen. Nach dem Modell sind für die Differenz bis zu 100% weitere unbekannte Faktoren verantwortlich.

Gleichzeitig wird der Fehler des Schätzers von ca. 1,53 mit der Aufnahme der ersten Variablen (der Diagnose) auf ca. 1,37 bei der Aufnahme der zweiten (N2) und dritten (Krankheitsdauer) Erklärungsvariablen reduziert (Tabelle R4, letzte Spalte).

Die drei Einflussvariablen tragen anhand des Ergebnisses der folgenden Varianzanalyse (Tabelle R5) zur Bestimmung der abhängigen Variablen „EDSS-Grad“ eindeutig statistisch signifikant bei.

Tab. R5: Ergebnisse der Varianzanalyse (abhängige Variable: EDSS-Grad; SAQ/MAQ = Summe/Mittel der Abweichungsquadrate; Fg. = Freiheitsgrade)

Modell	Variationsquelle	SAQ	Fg.	MAQ	F-Wert	p <
1	Regression	155,957	1	155,957	66,67	,0001 <sup>(a)</sup>
	Residuen	196,510	84	2,339		
	Gesamt	352,467	85			
2	Regression	188,599	2	94,300	47,76	,0001 <sup>(b)</sup>
	Residuen	163,868	83	1,974		
	Gesamt	352,467	85			
3	Regression	198,565	3	66,188	35,27	,0001 <sup>(c)</sup>
	Residuen	153,902	82	1,877		
	Gesamt	352,467	85			

<sup>(a)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose

<sup>(b)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, N2 (ms)

<sup>(c)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, N2 (ms), Krankheitsdauer (Jahre)

Der F-Test ergab bei allen drei Varianzanalysen in Tabelle R5 einen sehr signifikanten Unterschied. In den mit „Regression“ bezeichneten Zeilen wird zunächst die durch das Modell erklärte Varianz (SAQ) ausgewiesen, in der Spalte „Fg.“ ist die Anzahl der Freiheitsgrade enthalten sowie die erklärte Varianz (MAQ), die sich aus dem Quotient von „SAQ“ und „Fg.“ ergibt. Analog gibt die Zeile „Residuen“ die nicht erklärte Varianz, die zugehörigen Freiheitsgrade und die mittlere nicht erklärte Varianz wieder. Die F-Statistik wird als Quotient zwischen der mittleren erklärten und mittleren nicht erklärten Varianz berechnet (Spalte: F-Wert). Die F-Werte sind bei den entsprechenden Freiheitsgraden (bezogen auf erklärte Varianz: Regression und nicht erklärte Varianz: Residuen) statistisch bei allen drei Modell-Schritten sehr signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Nachstehend enthält die Tabelle R6 die Koeffizienten mit der Beitragsgröße der einzelnen Einflussvariablen auf die abhängige Variable „EDSS“ (Grad der Behinderung).

Tab. R6: Koeffizienten (st. K. = standardisierter Koeffizient;  $\beta$  = Regressionskoeffizient; SdF = Standardfehler für B; CI = Konfidenzintervall; Kollinear.= Kollinearität; r = Korrelationskoeffizient; part.= partieller Korrelationskoeffizient; Tol.= Toleranz =  $(1-r_j^2)$ ; VIF = entspricht dem Kehrwert der „Tol.“)

Schritt/Modell	Variable:	nicht st. K.		st. K.	t-Test		95%-CI für B		Korrelationen			Kollinear.	
		$\beta$	SdF	Beta	T	p ≤	UG	OG	r	part.	Teil	Tol.	VIF
1	Konstante	-3,473	0,840		-4,13	,000	-5,145	-1,802					
	V08:	2,906	0,356	,665	8,17	,000	2,198	3,614	,665	,665	,665	1,00	1,00
2	Konstante	-6,888	1,141		-6,04	,000	-9,157	-4,619					
	V08:	2,609	0,335	,597	7,79	,000	1,942	3,275	,665	,650	,583	,952	1,05
	V20:	0,012	0,003	,312	4,07	,000	0,006	0,019	,442	,408	,304	,952	1,05
3	Konstante	-6,105	1,163		-5,25	,000	-8,419	-3,792					
	V08:	2,350	0,345	,538	6,80	,000	1,663	3,037	,665	,601	,496	,852	1,17
	V20:	0,010	0,003	,260	3,34	,001	0,004	0,017	,442	,346	,243	,874	1,14
	D01:	0,056	0,024	,189	2,30	,024	0,008	0,104	,478	,247	,168	,790	1,27

Abhängige Variable: EDSS-Grad;

Einflussvariablen: V08: Diagnose; V20: N2 (ms); D01: Krankheitsdauer (Jahre)

Wie aus obiger Tabelle R6 ersichtlich ist, trägt die „Diagnose“ zur Erklärung der Varianz am meisten bei (Beta = 0,538), gefolgt von der Variable „N2“ mit Beta = 0,260 und an dritter Stelle die „Krankheitsdauer“ mit Beta = 0,189.

Nach dem t-Test (vgl. Tabelle R6, Spalten: t-Test) sind diese Koeffizienten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Nach dem Modell (Kapitel 3.9.4.1, Gleichung der multiplen linearen Regression) gilt:

$$Y = -6,105 + \underline{2,350*Diagnose} + \underline{0,10*N2} + \underline{0,056*Krankheitsdauer}$$

Insbesondere ist auf die partiellen Korrelationskoeffizienten hinzuweisen, die für die Rangordnung des Einflusses der einzelnen Variablen auf die Kriteriumsvariable im Mittelpunkt stehen (Tabelle R6, Spalte: „part.“).

In den folgenden Tabellen R1a-R6a finden sich die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse, die mit der SPSS-Option „1. missing listwise“ berechnet wurden. Nachstehend wird also das Ergebnis der multiplen linearen Regressionsanalyse, die mit einer vollständigen Datenmatrix (d.h. alle Zeilen und Spalten haben einen gültigen Wert) durchgeführt wurde, dargelegt.

Für diese Analyse wurden - wie in Tabelle R1 - die gleichen Variablen zugrundegelegt. Der Vergleichbarkeit halber werden die folgenden Tabellen entsprechend den obigen Tabellen R1 bis R6 zusätzlich mit dem Buchstabe „a“ versehen (R1a, R2a, ..., R6a).

Tab. R1a: Deskriptive Statistiken (N = Fallanzahl; SD = Standardabweichung)

Code/Variable:	N	Mittelwert	SD
V03: Alter (Jahre)	86	35,64	9,225
D01: Krankheitsdauer (Jahre)	86	7,73	5,906
V07: Geschlecht	86	1,62	0,489
V08: Diagnose	86	1,74	0,439
V11: EDSS-Grad	86	2,98	2,027
V17: P2 (ms)	86	260,86	32,408
V20: N2 (ms)	86	321,84	41,610
V23: P3 (ms)	86	457,37	56,571
V26: Amplitude P3 ( $\mu$ V)	86	38,38	19,433
V29: RTM (ms)	86	485,48	89,508

(vgl. auch Tabelle R1)

Die Mittelwerte obiger Tabelle sind den entsprechenden Mittelwerten der Tabelle R1 vergleichbar. Die Mittelwertunterschiede sind meistens geringfügig (vgl. Tabelle R1).

Nachstehend (Tabelle R2a) finden sich die Korrelationsergebnisse von insgesamt 86 Patienten für jede Variable bzw. Variablenkombination.

Tab. R2a: Korrelationen nach Pearson (N=86; r = Korrelationskoeffizient; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; n = Fallanzahl; vgl. auch Tabelle T58)

Code: Variable		V03	D01	V07	V08	V11	V17	V20	V23	V26	V29
V03: Alter (Jahre)	r	1									
	p										
D01: Krankheitsdauer (Jahre)	r	,431	1								
	p	<b>,000</b>									
V07: Geschlecht	r	,029	-,158	1							
	p	,791	,146								
V08: Diagnose	r	-,433	-,381	,085	1						
	p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,434							
V11: EDSS	r	,416	,449	-,238	-,646	1					
	p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,027</b>	<b>,000</b>						
V17: P2 (ms)	r	,015	,331	-,080	-,248	,401	1				
	p	,894	<b>,002</b>	,465	<b>,021</b>	<b>,000</b>					
V20: N2 (ms)	r	,150	,263	-,154	-,319	,523	,814	1			
	p	,168	<b>,014</b>	,157	<b>,003</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>				
V23: P3 (ms)	r	,201	,306	-,161	-,166	,477	,511	,686	1		
	p	,064	<b>,004</b>	,139	,126	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>			
V26: Amplitude P3 ( $\mu$ V)	r	-,239	-,071	,174	,241	-,200	-,350	-,466	-,334	1	
	p	<b>,027</b>	,516	,109	<b>,026</b>	,065	<b>,001</b>	<b>,000</b>	<b>,002</b>		
V29: RTM (ms)	r	,186	,184	,081	-,075	-,044	,319	,426	,448	-,271	1
	p	,086	,090	,457	,491	,690	<b>,003</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,012</b>	
Fallanzahl	n	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86

Anmerkung: **Fettgedruckte** und **grau-unterlegte** p-Werte sind statistisch signifikant (2-seitige Fragestellung:  $p < 0,05$ )

Auch hier bestehen signifikante Zusammenhänge ( $p < 0,05$ ) zwischen den meisten Variablen untereinander (Tabelle R2a).

Die in das Modell aufgenommenen Variablen, die diese Kriterien erfüllten, enthält die folgende Tabelle R3a.

Tab. R3a: Aufgenommene Variablen (abhängige Variable: EDSS-Grad)

Modell	Aufgenommene Variablen	Methode: Schrittweise Auswahl
1	Diagnose	Kriterien: Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Aufnahme $\leq ,050$ , Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Ausschluss $\geq ,100$ .
2	P3 (ms)	
3	RTM (ms)	
4	N2 (ms)	
5	Alter (Jahre)	

Das Erfüllen der Aufnahmebedingungen als Einflussvariablen in die Regression wiesen die folgenden fünf Variablen der Reihe nach aus: Diagnose, P3, RTM, N2 und Alter (Tabelle R3a).

Die partiellen Korrelationskoeffizienten, die Bestimmtheitsmaßen/Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ) etc. gibt die Tabelle R4a wieder.

Tab. R4a: Modellzusammenfassung - Zusammenhangsmaße - (abhängige Variable: EDSS-Grad; R = Korrelationskoeffizient;  $R^2$  = Bestimmtheitsmaß)

Modell: Variablen:	R	$R^2$	korrigiertes $R^2$	Standardfehler des Schätzers
1. Diagnose	0,646 <sup>(a)</sup>	0,418	0,411	1,55559
2. P3 (ms)	0,747 <sup>(b)</sup>	0,558	0,548	1,36308
3. RTM (ms)	0,801 <sup>(c)</sup>	0,642	0,629	1,23534
4. N2 (ms)	0,818 <sup>(d)</sup>	0,670	0,653	1,19320
5. Alter (Jahre)	0,834 <sup>(e)</sup>	0,695	0,676	1,15384

<sup>(a)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose

<sup>(b)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, P3 (ms)

<sup>(c)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, P3 (ms), RTM (ms)

<sup>(d)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, P3 (ms), RTM (ms), N2 (ms)

<sup>(e)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, P3 (ms), RTM (ms), N2 (ms), Alter (J.)

Nach dem fünften Schritt erklären die in Tabelle R4a als Einflussvariablen aufgeführten Variablen einen gemeinsamen Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,695$  bzw. 69,5% der Varianz für die Kriteriumsvariable „EDSS“. Die Beiträge der erklärten Varianzanteile für die fünf Einflussvariablen können als Differenzwerte zwischen den R- bzw.  $R^2$ -Werten gerechnet werden. Der mittlere Fehler der Varianz verringerte sich von ca. 1,556 auf ca. 1,154 (vgl. obige Tabelle R4a, letzte Spalte).

Die Ergebnisse der Varianzanalysen liefert die folgende Tabelle R5a (Erläuterungen dazu vgl. Text unterhalb der Tabelle R5).

Tab. R5a: Ergebnisse der Varianzanalyse (abhängige Variable: EDSS-Grad; SAQ/MAQ = Summe/Mittel der Abweichungsquadrate; Fg. = Freiheitsgrade)

Modell	Variationsquelle	SAQ	Fg.	MAQ	F-Wert	p <
1	Regression	145,957	1	145,957	60,317	,0001 <sup>(a)</sup>
	Residuen	203,267	84	2,420		
	Gesamt	349,224	85			
2	Regression	195,011	2	97,506	52,479	,0001 <sup>(b)</sup>
	Residuen	154,213	83	1,858		
	Gesamt	349,224	85			
3	Regression	224,087	3	74,696	48,947	,0001 <sup>(c)</sup>
	Residuen	125,137	82	1,526		
	Gesamt	349,224	85			
4	Regression	233,902	4	58,475	41,072	,0001 <sup>(d)</sup>
	Residuen	115,322	81	1,424		
	Gesamt	349,224	85			
5	Regression	242,716	5	48,543	36,462	,0001 <sup>(e)</sup>
	Residuen	106,508	80	1,331		
	Gesamt	349,224	85			

<sup>(a)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose

<sup>(b)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, P3 (ms)

<sup>(c)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, P3 (ms), RTM (ms)

<sup>(d)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, P3 (ms), RTM (ms), N2 (ms)

<sup>(e)</sup> Einflussvariablen : Konstante, Diagnose, P3 (ms), RTM (ms), N2 (ms), Alter (J.)

Alle Varianzanalysen ergaben sehr signifikante Ergebnisse (Tabelle R5a, F-/p-Werte).

Tab. R6a: Koeffizienten (st. K.= standardisierter Koeffizient;  $\beta$  = Regressionskoeffizient; SdF = Standardfehler für B; CI = Konfidenzintervall; Kollinear. = Kollinearität; r = Korrelationskoeffizient; part.= partieller Korrelationskoeffizient; Tol. = Toleranz =  $(1-r_j^2)$ ; VIF = entspricht dem Kehrwert der Toleranz; Konst.=Konstante)

Modell	Variablen	nicht st. K.	st. K.	t-Test		95%-CI für B		Korrelationen			Kollinear.		
		$\beta$	SdF	Beta	T-Wert	p ≤	UG	OG	r	part	Teil	Tol	VIF
1	Konst.	-3,753	,883		-4,249	,000	-5,509	-2,00					
	V08:	2,986	,384	,646	7,766	,000	2,221	3,75	,646	,646	,646	1,0	1,0
2	Konst.	-9,323	1,332		-6,999	,000	-11,97	-6,67					
	V08:	2,694	,342	,583	7,886	,000	2,015	3,37	,646	,654	,575	,972	1,03
	V23:	,014	,003	,380	5,138	,000	,008	,02	,477	,491	,375	,972	1,03
3	Konst.	-8,148	1,237		-6,588	,000	-10,61	-5,69					
	V08:	2,695	,310	,584	8,705	,000	2,079	3,31	,646	,693	,575	,972	1,03
	V23:	,019	,003	,525	7,017	,000	,013	,024	,477	,613	,464	,781	1,28
	V29	-,007	,002	-,323	-4,365	,000	-,011	-,004	-,044	-,434	-,289	,799	1,25
4	Konst.	-8,705	1,213		-7,175	,000	-11,12	-6,29					
	V08:	2,457	,313	,532	7,860	,000	1,835	3,08	,646	,658	,502	,890	1,12
	V23:	,014	,003	,382	4,220	,000	,007	,020	,477	,425	,269	,498	2,01
	V29:	-,008	,002	-,359	-4,936	,000	-,011	-,005	-,044	-,481	-,315	,770	1,30
	V20:	,012	,005	,245	2,626	,010	,003	,021	,523	,280	,168	,469	2,13
5	Konst.	-8,952	1,177		-7,604	<b>,000</b>	-11,30	-6,61					
	V08:	2,080	,336	<b>,450</b>	6,196	<b>,000</b>	1,412	2,749	,646	,569	,383	,721	1,39
	V29:	-,009	,002	<b>-,386</b>	-5,426	<b>,000</b>	-,012	-,006	-,044	-,519	-,335	,754	1,33
	V23:	,012	,003	<b>,348</b>	3,935	<b>,000</b>	,006	,019	,477	,403	,243	,487	2,05
	V20:	,014	,004	<b>,278</b>	3,054	<b>,003</b>	,005	,022	,523	,323	,189	,459	2,18
	V03:	,040	,015	<b>,181</b>	2,573	<b>,012</b>	,009	,071	,416	,276	,159	,768	1,30

zu 5: V08: Diagnose; V23: P3 (ms); V29: RTM (ms); V20: N2 (ms); V03: Alter (Jahre)

Wie obige Tabelle R6a zeigt, trägt die „Diagnose“ mit Beta= 0,450 am meisten zur Erklärung der Varianz bei, gefolgt von der Variable „RTM“ mit Beta = -0,386; an dritter Stelle rangiert das VEP „P3“ mit Beta = 0,348. Weniger stark sind die Beiträge der Erklärungsvariablen „N2“ mit Beta= 0,278 und „Alter“ mit Beta= 0,181.

Aufgrund des Ergebnisses des t-Tests sind alle Koeffizienten statistisch signifikant (vgl. Tabelle R6a, Spalten „t-Test“: T-Wert, p =).

Zur Beurteilung des Beitrags der einzelnen Variablen werden gleichermaßen die partiellen Korrelationskoeffizienten zugrundegelegt (vgl. Tabelle R6a: Korrelationen - Spalte „part“).

Die geschätzte Regressionsfunktion lautet damit (vgl. auch Kapitel 3.9.4.1):

$$Y = -8,952 + \underline{2,08*Diagnose} - \underline{0,009*RTM} + \underline{0,012*P3} + \underline{0,014*N2} + \underline{0,04*Alter}$$

Weitere Prüfmaßen sind die partiellen Korrelationskoeffizienten, die für die Rangordnung des Einflusses der einzelnen Variablen auf die Kriteriumsvariable ausschlaggebend sind (Tabelle R6a, Spalte „part.“).

Das negative Vorzeichen bei den Koeffizienten für die Variable „RTM“ hängt mit den gemessenen Reaktionszeiten zusammen, da höhere RTM-Zeiten mit niedrigen Messwerten bei den anderen Variablen vorkommen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Ergebnis der obigen Regressionsanalyse mit einer vollständigen Datenmatrix mathematisch-statistisch korrekt ist, allerdings weicht die stark reduzierte Fallanzahl von der Gesamtheit der Stichprobe wesentlich ab bzw. die Werte der einzelnen Variablen können unkontrolliert und zufällig zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Diese Ergebnisse sind somit in ihrer Aussagenkraft nicht mit den Ergebnissen der vorangehenden Analysen, die bislang mit 168 Patienten durchgeführt worden sind, vergleichbar.

## **4.0 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.1.1 MS und Geschlecht der Patienten**

Die vorliegende Arbeit umfasst mit 168 MS-Patienten eine relativ große Untersuchungsgruppe, um aussagefähige Daten auch hinsichtlich einzelner Subgruppen zu bekommen. Entsprechende Resultate aus verfügbaren wissenschaftlichen Untersuchungen werden herangezogen und mit den eigenen Ergebnissen verglichen und diskutiert.

Die eigenen Auswertungen basieren auf den Datenangaben von 168 MS-Patienten aus der Archivdokumentation der Neurologischen Klinik der WWU. Davon waren 64 männlichen (38,1%) und 104 weiblichen (61,9%) Geschlechts. Das Erkrankungsrisiko liegt somit für die Frauen um fast das 2-fache als das bei den Männern. Diese Relation kann jedoch hier als nicht repräsentativ betrachtet werden, da die Patientenzusammensetzung retrospektiv aus dem unselektierten Datenmaterial der Klinikdokumentation besteht.

Das mittlere Alter bei den Männer betrug  $39,2 \pm 6,45$  Jahre und bei den Frauen  $36,96 \pm 6,56$  Jahre. Dieser Mittelwertunterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Hiermit liegt die höchste Inzidenz der MS in Übereinstimmung mit anderen Literaturangaben [37, 47, 55, 70, 77, u.a.] zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Im Mittel betrug die Krankheitsdauer bei den Männern  $10,11 \pm 7,05$  Jahre und bei den Frauen  $8,16 \pm 6,79$  Jahre. Auch für dieses Merkmal ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten ( $p > 0,05$ ).

Nach Unterteilung der MS-Teilgruppen in primär/sekundär chronisch verlaufenden und schubförmig remittierenden Formen ergab, dass von 53 MS-Patienten 52,8% der Männer ( $n=28$ ) und 47,2% der Frauen ( $n=25$ ) eine primäre/sekundäre chronisch progrediente Form aufwiesen; von 115 weiteren Patienten hatten 31,3% der Männer ( $n=36$ ) und 68,7% der Frauen ( $n=79$ ) eine schubförmig remittierende MS. Offensichtlich machen mehr als 2/3 der schubförmig remittierenden Fälle die Frauen aus. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) und entspricht der Erfahrung und vergleichbaren Literaturangaben [37, 38, 50, 56, 118].

Demnach wird zum einen die niedrige Prävalenz bei der primär/sekundär progredienten Form mit nahezu gleichem Anteil zwischen Männern und Frauen und zum anderen die deutlich höhere Prävalenz bei der schubförmigen MS mit einem über 2/3 höheren Anteil

an Frauen als bei den männlichen Patienten bestätigt (vgl. auch Tabellen T06, T07).

Der bei der ersten Untersuchung gemessene minimale Schweregrad beträgt nach der EDSS-Klassifikation 0 Grad und der maximale 7,5 Grad (vgl. auch Tabelle T01). Einen geringen Behinderungsgrad (bis zu 2,5) wies etwa die Hälfte der untersuchten Patienten (n=80 bzw. 47,6%) auf; mit einem EDSS-Grad von 2,6-5,0 waren 51 Patienten (30,4%) beteiligt und 37 Patienten (22,0%) hatten einen schweren Grad von über 5 Scores (vgl. auch Tabelle T08).

Bei den 64 Männern zeigten 31,3% einen EDSS-Wert größer als 5; demgegenüber waren es nur 16,3% von den 104 Frauen betroffen. Dieser Geschlechtsunterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Nicht so eindeutig war die Verteilung der gemessenen EDSS-Anteile der 42 Patienten bei der zweiten Klinikuntersuchung (vgl. Tabelle T21).

Beim ersten Untersuchungstermin lag der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) bei den Männern mit  $3,94 \pm 2,03$  (Median=4) signifikant höher als bei den Frauen mit  $2,84 \pm 1,93$  (Median=2). In der zweiten Untersuchung waren die mittleren EDSS-Werte beider Geschlechter fast deckungsgleich: Männer =  $3,47 \pm 1,44$  (Median=3,25), Frauen =  $3,48 \pm 2,01$  (Median=3).

Der Mittelwertvergleich des EDSS-Grads nach Geschlecht war ebenso nur beim 1. Untersuchungstermin statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Obwohl die Pathogenese der MS bislang weitgehend unbekannt ist, wird sie in erster Linie medikamentös behandelt. In der vorliegenden Untersuchung wurden insbesondere Interferone (ca. 43%), Copaxone (16,1%), Immunglobuline (11,3%), Linomide (8,3%) und Imurek (3%) verabreicht. Bei einem relativ hohen Patientenanteil (n=31 bzw. 18,5%) wurde jedoch keine medikamentöse Therapie durchgeführt bzw. darüber konnten keine gesicherte Angaben gemacht werden (vgl. Tabelle T09). Nach dem Ergebnis des  $\chi^2$ -Tests konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,03$ ) festgestellt werden. Die Verallgemeinerung dieses Ergebnisses ist wegen teilweise fehlender Testbedingungen und notwendig individueller Behandlungsvoraussetzungen bei retrospektiven Untersuchungen nicht möglich.

Hierbei und schwerpunktmäßig bestehen große Diskrepanzen zwischen den männlichen und weiblichen Patienten abwechselnd in Bezug auf die ärztlich verordneten Medikamente (vgl. Tabelle T09, „% nach ZS“): Interferone (Männer = 37,5%; Frauen = 46,2%), Immunglobuline (Männer = 18,8%, Frauen = 6,7%) und Linomide (Männer = 14,1%, Frauen = 4,8%) sowie in der Teilgruppe „ohne Medikamente“ (Männer =

12,5%, Frauen zu 22,1%).

In Bezug auf die diagnostischen Möglichkeiten der MS gibt es bis dato keine spezifische Methode; die derzeitig praktizierte Diagnoseerstellung basiert in der Regel auf anamnestische, klinische wie neuropathologische und neuroradiologische Untersuchungen und Laboranalyse von Liquorläsionen.

Einen großen Teil der vorliegenden Untersuchungen machte die Auswertung der EKP (P2, N2, P3, Amplitude P3) und die mittlere Reaktionszeit (RTM) in Bezug auf das Geschlecht der MS-Patienten.

Das mittlere EKP „P2“ bei den Männern ist mit  $272,86 \pm 39,54$  ms verlängert und liegt etwas höher als bei den Frauen mit  $262,06 \pm 33,53$  ms. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle T10). Dagegen ist der Mittelwertunterschied für das EKP „N2“ statistisch signifikant (vgl. Tabelle T11); hierbei beträgt die mittlere Ableitung für „N2“ (ms) bei den Männern  $344,14 \pm 56,90$  ms und ist somit verlängerter als die bei den Frauen ( $320,65 \pm 44,87$  ms).

Bei Betrachtung der Ableitungswerte des EKP „P3“ konnte ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten bei den männlichen und weiblichen MS-Patienten festgestellt werden (vgl. Tabelle T12). Bei den Männern beträgt der Mittelwert  $477,61 \pm 66,49$  ms; bei den Frauen ist er mit  $456,12 \pm 55,30$  ms signifikant niedriger. Demgegenüber führte der Mittelwertvergleich zwischen den Männern ( $409,14 \pm 6,45$  ms) und Frauen ( $407,82 \pm 6,56$  ms) in Bezug auf die Referenzwerte für P3 (ms) zu keinen signifikanten Unterschied.

Hingewiesen werden soll allerdings darauf, dass damit die Mittelwerte für die P3-Latenz-/Referenzwerte sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen signifikant niedriger liegen als die o.a. empirischen P3-Werte.

Der Mittelwertunterschied für die „Amplitude P3 ( $\mu$ V)“ des EKP zwischen den Geschlechtern ist statistisch signifikant (vgl. Tabelle T13). Hier liegt die resultierende mittlere Amplitude P3-Abnahme bei den Männern mit  $33,38 \pm 17,70$   $\mu$ V signifikant niedriger als bei den Frauen mit  $43,26 \pm 21,32$   $\mu$ V.

Die Ableitung der „Amplitude P3 ( $\mu$ V)“ gilt im Übrigen als ein sehr wichtiger Screening-Test bei MS-Verdacht [97 (S. 403)].

Die Überprüfung der mittleren Reaktionszeit (RTM) auf einen visuellen Reiz (Lichtreiz) liegt bei den Männern mit  $482,53 \pm 85,01$  ms etwas niedriger als bei den Frauen mit  $511,99 \pm 105,64$  ms (vgl. auch Tabelle T14). Dieser Mittelwertunterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,061$ ). Zu vergleichbaren Ergebnissen führten die Untersuchungen

gen von Ellger [37].

Eine Reklassifizierung der 168 untersuchten Patienten erfolgte (wie bereits erwähnt: vgl. auch Kapitel 3.2.6.6) anhand von Referenzwerten für das EKP „Amplitude P3“ (vgl. Tabelle T15). Dadurch wurden 115 Patienten (68,5%) als gesichert pathologisch neu eingestuft. Davon waren 47 Männer (40,9%) und 68 Frauen (59,1%).

Die Häufigkeitsverteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten ist allerdings nach dem Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant. Hieraus ist zu schließen, dass die Verteilung der als eindeutig pathologisch reklassifizierten Patienten unabhängig von ihrem Geschlecht ist.

Die Relationsquote (Odds Ratio) der untersuchten 168 Patienten, die als eindeutig pathologisch eingestuft wurden, beträgt entsprechend 1,46 zu 1. Das relative Risiko (RR) zwischen „pathologisch“ und „nicht pathologisch“ beträgt bei den Männern 1,274 zu 1; bei den Frauen liegt ein entsprechendes Risiko im Verhältnis 1 zu 0,851 vor. (vgl. auch Tabelle T16)

Entsprechende Vergleiche nach dem Geschlecht der MS-Patienten, die zum 2. Mal in der Klinik behandelt worden waren, führten bei fast allen Kombinationen zu keinem signifikanten Ergebnis (vgl. Kapitel 3.2.7). Ähnliches entstand bei der Auswertung aus der dritten Untersuchung, in der nur 11 Patienten beteiligten (vgl. Kapitel 3.2.8).

Hierbei soll insbesondere darauf hingewiesen werden, dass sowohl bei der zweiten Untersuchung als auch bei der dritten die Patientenzahl gering war, so dass für die durchgeführten Tests oft die einzelnen Kategorien unterbesetzt waren bzw. die Teilgruppen meistens über eine kleine Fallanzahl verfügten. Bei zufällig entstandenen Signifikanzen der durchgeführten Vergleiche dürfte dies allerdings nicht verallgemeinert werden.

Wie bereits im Abschnitt 2.0 ausführlich berichtet, werden verschiedene visuell evozierte Potenziale (VEP) bzw. EKP i.d.R. im Rahmen einer MS-Diagnostik abgeleitet. Die Zeit für die Übermittlung eines Reizes über den Sehnerven bis zu der Gehirnregion, die für die Verarbeitung des Sehens zuständig ist, wird hierbei genau gemessen. Damit können die Impulse, die sich entlang des Sehnervens vom Auge zum Gehirn bewegen, beobachtet und ihre Geschwindigkeit bestimmt werden (vgl. Kapitel 2.2.1).

Eine Schädigung des optischen Nervs kann dabei abnorme VEP verursachen. Daher kann dieser Test z.B. bei einem Menschen mit klinisch normaler Sehkraft dazu beitragen, die Diagnose MS zu erhärten. Man geht davon aus, dass abnorme VEP bei über 75% aller MS-Patienten auftreten [37, 190].

#### 4.1.2 MS und Patientenalter

Das Patientenalter wurde bei allen drei Klinikaufnahmen dokumentiert. Die durchgeführte Überprüfung des Patientenalters ist teststatistisch nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test bzw. Sharipo-Wilk-Test (nur für  $n < 50$  Fälle) bei allen drei Terminen annähernd normalverteilt (vgl. auch Tabellen T01).

Der jüngste Patient war bei der ersten Aufnahme (N=168) 17 Jahre alt und der älteste 61 Jahre. Bei der zweiten Aufnahme (N=42) betrug die Variationsbreite des Patientenalters von 18 bis 63 Jahre und beim 3. Termin (N=11) von 27 bis 58 Jahre. Im Mittel betrug das Patientenalter bei den drei Aufnahmen analog 37,74 Jahre, 39,60 Jahre und 42,73 Jahre. Es ist also im Mittel eine zweijährige Zeitspanne von Termin zu Termin festzustellen. Dies ist aber keine repräsentative 2-jährige Zeitdauer für alle 168 Patienten, die beim ersten Termin behandelt worden sind, da 42 Patienten (25,0%) zum 2. Termin und lediglich 11 Patienten (6,5%) eine dritte Klinikaufnahme hatten (vgl. Tabelle T01).

Am häufigsten waren beim ersten Termin (1. Aufnahme) die Altersklassen 30-39 Jahre mit ca. 43% und 40-49 Jahre mit 27,4% vertreten; 16,1% der Patienten waren 20-29 Jahre alt. Dieselben Altersklassen waren auch beim 2. und 3. Termin mehrheitlich präsent und prozentual vergleichbar wie beim 1. Termin.

Die Altersverteilung der hier untersuchten MS-Patienten entspricht damit weitgehend denen aus vielen anderen Untersuchungsergebnissen [37, 50, 77, 156, 157, u.a.].

Friederichs [50] untersuchte 347 MS-Patienten und fand ein Durchschnittsalter von  $42,1 \pm 11,0$  Jahren. Das mittlere Alter der Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform betrug  $38,9 \pm 9,2$  Jahre, mit der primär chronischen Verlaufsform  $52,9 \pm 10,7$  Jahre und mit der sekundär chronischen Verlaufsform  $43,6 \pm 11,2$  Jahre. Die Unterschiede in der Altersstruktur sind statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis ist dem eigenen deckungsgleich (vgl. Kapitel 3.6.1).

Das Patientenalter der 168 untersuchten Patienten korreliert mit dem EDSS-Grad erwartungsgemäß positiv signifikant. Bei den bis zu 29-jährigen Patienten beträgt der Mittelwert 1,97 Grad, bei den 30-39-jährigen 2,99 Grad, bei den 40-49-jährigen 3,74 Grad und bei den über 49-jährigen sogar 5,05 Grad. Diese Mittelwertdifferenzen sind statistisch signifikant. Diese Diskrepanz kann dadurch erklärt werden, dass ältere Patienten i.d.R. eine im Mittel größere Krankheitsdauer als jüngere Patienten haben; dies kann im Übrigen durch die signifikante Korrelation zwischen dem Alter und die Krankheitsdauer belegt werden (vgl. Tabelle T58  $r=0,504$  und  $p < 0,001$ ).

Die Unterteilung des Patientenalters in vier Klassen und der Vergleich mit den Variablen „EDSS-Grad“, mit den EKP „P2, N2, P3, Amplitude P3 und der mittleren Reaktionszeit (RTM)“ beim 1. Termin (N = 168) führte mit Ausnahme bei den Kombinationen mit den Variablen „P2“ und „RTM“ zu signifikanten Differenzen.

So zeigen jüngere Patienten ( $\leq 29$  Jahre) einen signifikant niedrigeren mittleren EDSS-Grad von  $1,97 \pm 1,47$  als bei den über 49-Jährigen, die einen entsprechenden EDSS-Grad von  $5,05 \pm 1,33$  aufweisen. Gleichermaßen ist ein signifikanter Trend zwischen jüngeren und älteren Patienten in Bezug auf die Variablen „N2“, „P3“ festzustellen. Bei der Amplitude P3 ist der Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten statistisch signifikant jedoch liegt der Mittelwert bei den bis zu 29-Jährigen mit  $50,9 \pm 22,14$   $\mu$ V deutlich höher (es ist verlängert) als bei den über 49-Jährigen mit  $26,75 \pm 15,24$   $\mu$ V.

Die mittlere RTM (ms) schwankt zwischen 470,13 ms bei den bis zu 29-Jährigen und steigt auf 539,1 ms bei den über 49-Jährigen an. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Entsprechende Resultate ergaben sich bei der Auswertung der 42 MS-Patienten, die eine zweite Klinikausnahme hatten. Die Gruppenunterteilung der überprüften Variablen EDSS, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM nach dem Alter zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied unter den EDSS-Teilgruppen sowie unter den visuell evozierten Potenzialen „N2“ und „P3“: Mit höherem Alter nehmen die Mittelwerte bei diesen Variablen signifikant zu.

### **4.1.3 MS und EDSS-Grad**

Der mittlere EDSS-Grad (expanded disability status scale) steigt von der ersten Untersuchung mit  $3,256 \pm 2,04$ , bei der zweiten mit  $3,476 \pm 1,77$  bis zu der dritten mit  $4,0 \pm 1,61$  sukzessiv an; die Anzahl der untersuchten MS-Patienten andererseits nimmt entsprechend von 168, 42 und 11 steil ab (vgl. Tabelle T27 Offensichtlich stellen die 42 bzw. 11 Patienten eine Minderheit von den ursprünglich 168 Untersuchten dar; sie leiden allerdings zeitlich länger, so dass die höheren mittleren EDSS-Werte nicht verwunderlich erscheinen.

Die Variable EDSS-Grad als Maß des Behinderungsgrads für MS-Patienten wurde in Bezug auf die untersuchten Patienten-bezogenen und klinisch-/neurophysiologischen Variablen näher untersucht.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass höhere EDSS-Werte mit den Variablen Patientenalter, Krankheitsdauer und den EKP sowie der mittleren Reaktionszeit (RTM) signifikant zusammenhängen (vgl. Kapitel 3.4; s. auch Abbildungen A1-A7).

Hingewiesen werden soll insbesondere darauf, dass 37 Patienten (22,0%) einen hohen Beeinträchtigungsgrad (EDSS-Wert) von über 5 EDSS-Punkten bei der ersten Klinikaufnahme hatten; die überwiegende Mehrheit (N=80 bzw. 47,6%) wies einen niedrigen Wert bis zu 2,5 EDSS-Grad aus.

Die Unterteilung der Variablen Alter, Krankheitsdauer (Tabellen T29, T30) und der EKP „P2, N2, P3, Amplitude P3“ und der „RTM“ nach dem EDSS-Grad zeigte meistens, dass die Daten in den einzelnen Teilgruppen von der Normalverteilung signifikant abweichen (Tabellen T29, T31, T32). Die anschließende Signifikanzprüfung erfolgte sowohl parametrisch (Varianzanalyse, F-Test und post hoc Tests) als auch nicht parametrisch (Kruskal-Wallis-Test, paarweise Vergleiche mittels Mann-Whitney-Wilcoxon-/U-Tests) unter Berücksichtigung der Signifikanzgrenze ( $p < 0,0167$ ) gemäß der sogenannten Bonferroni-Korrektur [143].

Sowohl das Patientenalter als auch die Krankheitsdauer unterscheiden sich in den Teilgruppen bezüglich des EDSS-Grads statistisch signifikant. Das zugehörige Ergebnis der Varianzanalyse mit dem der Mehrfachtests „Post hoc Tests“ liefern die Tabellen T30 und T31 (Das Ergebnis mittels des Kruskal-Wallis-Tests ist dem der Varianzanalyse deckungsgleich, das allerdings im Ergebnisteil nicht aufgeführt worden ist).

Aus den Vergleichen zwischen den Mittelwerten der jeweils drei Teilgruppen (nach der EDSS-Klassifikation) der untersuchten EKP finden sich signifikante Unterschiede für die Variablen „P2“, „N2“ und P3; diese Unterschiede kommen in der Regel zwischen den Mittelwerten der beiden Teilgruppen „bis 2,5“ und „2,6-5,0“ EDSS-Grad bzw. „über 5,0“ EDSS-Grad vor (Tabelle T34). Zufällige Mittelwertunterschiede bestehen zwischen den Teilgruppen der beiden Variablen „Amplitude P3“ und der „RTM“ (vgl. Tabellen T32 und T33); das Testergebnis ist also statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Mit Ausnahme der Variablen Amplitude P3 nehmen die Mittelwerte der EKP (P2, N2, P3) und der RTM mit steigendem EDSS-Wert ebenso ständig zu (Tabelle T32).

Die Korrelationsanalyse zwischen dem EDSS-Grad beim zweiten Termin mit der Variablen Alter, den VEP und der Reaktionszeit (RTM) zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter, Krankheitsdauer, P2, N2 und P3 (Tabelle T35; s. auch Abbil-

dungen A8-A12).

Die Ergebnisse aus den Mittelwertvergleichen nach dem EDSS-Grad für die 42 Patienten der zweiten Klinikaufnahme sind den bereits diskutierten Ergebnissen bei der ersten Aufnahme nahezu vergleichbar. Zu signifikanten Unterschieden führten die Vergleiche unter den drei Teilgruppen bezüglich des EDSS-Grades für die Variablen „Krankheitsdauer“ und der VEP „P2“, „N2“ und „P3“ (vgl. Tabellen T36, T36a). Diese statistisch signifikanten Differenzen gelten für die Vergleiche zwischen den Teilgruppen 1 und 2 bzw. 1 und 3 für die Variable „Krankheitsdauer“ und „P2“ sowie zwischen den Teilgruppen 1 und 3 für die Variablen „N2“ und „P3“.

Was die EDSS-Verteilung anbelangt, konnte Friederichs [50] für 384 untersuchte MS-Patienten einen EDSS-Wert angeben. Bei Patienten mit schubförmig progredienter Verlaufsform lag der mittlere EDSS-Wert bei  $2,7 \pm 0,1$  Grad, bei der primär chronischen Verlaufsform bei durchschnittlich  $4,8 \pm 0,3$  Grad und bei der sekundär chronischen Verlaufsform bei  $5,0 \pm 0,2$  Grad. Dieser Unterschied zwischen den einzelnen MS-Gruppen ist signifikant ( $p < 0,001$ ).

Diese Häufigkeitsverteilungen entsprechen den eigenen Ergebnissen überein (vgl. Kapitel 3.7.1 und Tabelle T43; Kapitel 3.7.2 und Tabelle T44).

## **4.2 P3-Latenznormwerte und empirische P3-Messwerte**

Als Vergleichsdaten dienten neben den empirischen P3-Werten die in der täglichen Klinikpraxis angewendeten P3-Latenznormwerte (oder Referenzwerte). Anhand dieser P3-Latenz-/Normwerten erfolgte eine Reklassifizierung der Patienten mit der Bezeichnung „Pathologie“ als neue Variable, die die Dichotom-Ausprägung „pathologisch“ und „nicht pathologisch“ hat (s. Abbildungen A15, A16; vgl. auch Tabellen T37 und T38).

Die Überprüfung der Datenverteilung der beiden Teilgruppen für die Variable „P3-Latenz“ weicht meistens von der Normalverteilung signifikant ab (vgl. Tabelle T37). Zwischen den empirischen P3-Daten und den verglichenen „P3-Latenzwerte“ (Paardifferenzen) besteht für die Patienten bei allen drei Klinikaufnahmen ein statistisch signifikanter Unterschied. Die empirischen Mittelwerte für das Potenzial „P3 (ms)“ sind deutlich größer (verlängert) als die für die berechneten P3-Latenzwerte (vgl. Tabelle T38). Die beiden Teilgruppen der reklassifizierten 168 Patienten der ersten Klinikaufnahme, der 42 Patienten beim zweiten Termin bzw. der 11 Patienten beim dritten Termin wur-

den nach verschiedenen Kriterien ebenso statistisch überprüft (vgl. Kapitel 3.5 und 3.6). Demnach beträgt der entsprechende Anteil der „eindeutig pathologischen“ Fälle 68,5%, (d.h. n=115 von N=168), 88,1%, (d.h. n=37 von N=42) und 81,8%, (d.h. n=9 von N=11) (vgl. Tabelle T39).

Zwischen den beiden Teilgruppen und den Variablen Geschlecht, Diagnose, EDSS und Therapie fanden Signifikanzvergleiche zwischen den berechneten Häufigkeitsverteilungen durch Kontingenztafelanalyse ( $\chi^2$ -Test). Hier konnte ein signifikanter Unterschied nur für die Kombination der Variablen „EDSS-Grad“ und „Pathologie“ festgestellt werden ( $\chi^2 = 9,17$ ; Fg. = 2; p = 0,01).

Ein Vergleich nach dieser neuen Patienteneinteilung in „pathologische“ und „nicht pathologische“ Fälle innerhalb der Variablen „Alter“, „EDSS-Grad“, „P2“, „N2“, „P3“, „Amplitude P3“ und „RTM“ bei der ersten Klinikaufnahme führte ausnahmslos zu signifikanten Unterschieden. Die Mittelwerte für die Variablen „Alter“, „EDSS-Grad“, „P2“, „N2“, „P3“ und „RTM“ liegen signifikant höher in der „pathologischen“ Teilgruppe als die der „nicht-pathologischen“ Teilgruppe. Umgekehrt (und methodisch/messtechnisch bedingt) verhält sich die Mittelwertdifferenz bei der Variablen Amplitude P3; hier beträgt der Mittelwert bei der pathologischen Teilgruppe  $34,45 \pm 16,40 \mu\text{V}$  und bei der nicht pathologischen deutlich höher  $48,77 \pm 23,84 \mu\text{V}$  (vgl. auch Tabelle T40; s. auch Abbildungen A17-A21).

Zu vergleichbaren Ergebnissen führten die Kombinationen mit den Patienten der zweiten Klinikaufnahme (N=42: „pathologisch“ n1=37, „nicht pathologisch“ n2=5). Wegen der großen Fallanzahldiskrepanz in den einzelnen Kontingenztafeln bzw. Untergruppierungen sind die diesbezüglich signifikanten Ergebnisse mit Vorbehalt generalisierbar. Die entsprechenden Datenverteilungen der untersuchten Variablen visualisieren die Boxplot-Darstellungen A22 bis A27 (vgl. Kapitel 3.6.2).

### **4.3 MS und Diagnoseverlauf**

Gemäß der vorgenommenen methodischen Diagnoseunterteilung wurden zwei Teilgruppen beim jeweiligen Untersuchungstermin gebildet und zwar die Diagnosteteilgruppe „primär (PP) und/oder sekundär (SP) chronisch progrediente MS und die schubförmig chronisch progrediente (Sf) Multiple Sklerose“. Über 2/3 der Patienten wies jeweils eine schubartig remittierende Form der MS aus (vgl. Tabelle T42).

Bezüglich der Verlaufsformen der MS fällt bei den 168 untersuchten Patienten bei der ersten Klinikaufnahme auf, dass der Reihe nach an erster Stelle die schubförmigen Fälle (68,5%) vor den Patienten mit einem sekundären MS-Verlauf (24,4%) stehen; an dritter Stelle mit signifikant wenigen Fällen rangieren die Patienten mit einem primären Verlauf (7,1%).

Diese Relation entspricht weitgehend den von Ellger [37], Ellger et al. [38] und Friedrichs [50] ermittelten Werten sowie den Resultaten von vielen anderen Autoren [8, 31, 40, 68, 91, 121, 122, 156, 157, 185, 186, u.a.].

Friedrichs [50 (S. 21)] gibt folgende Häufigkeitsverteilung der ermittelten MS-Verläufe bei 512 Probanden an. Unter Ausschluss von 181 Patienten (35,4%) ohne näheren MS-Verlauf bleiben 331 Patienten mit einem genauen Verlauf. Von diesen waren entsprechend 196 Patienten (59,2%) mit „schubförmigem“, 90 MS-Patienten (27,2%) mit „sekundärem“ und 45 weitere Patienten (13,6%) mit „primärem“ Verlauf klassifiziert (vgl. auch Tabelle T42).

Die durchgeführten Vergleiche mit den Patienten bei der ersten Klinikaufnahme erfolgten zum einen auf die beiden Teilgruppen primär/sekundär progredient (PP) zusammen als eine Teilgruppe und zum zweiten auf die Teilgruppen mit schubförmigem Verlauf (Sf). Wegen der kleinen Fallanzahl (Felderunterbesetzung!) fanden wahlweise bzw. selten Vergleiche innerhalb der einzelnen Variablen mit den 42 Patienten des 2. und den 11 Patienten des 3. Untersuchungstermins statt.

Was die mehr oder weniger abweichenden Angaben in der Literatur über die die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Verlaufsformen der MS anbelangt, sind diese Diskrepanzen unter den einzelnen Autoren eher auf die unterschiedlichen methodischen (z.B. Gruppierung) und diagnostischen Besonderheiten und die Definition der einzelnen Verlaufsformen der MS zurückzuführen.

In diesem Zusammenhang soll auch hier kurz das Ergebnis aus den Kombinationen zwischen der Verlaufsform der MS und weiteren soziodemografischen (Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, EDSS) und den Latenzen der EKP (P2, N2, P3, Amplitude P3) sowie der mittleren Reaktionszeit (RTM) diskutiert werden.

Der Mittelwertvergleich (t-/U-Test oder Mann-Whitney-Wilcoxon-Test) für die untersuchten Variablen „Alter, Krankheitsdauer, EDSS, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM“ mit den 168 MS-Patienten bei der 1. Untersuchung in Kombination mit der „Diagnose“ führte ausnahmslos jeweils zu signifikanten Unterschieden ( $p < 0,05$ ; vgl. Tabelle T43).

Die von Ellger et al. [37] und Friederichs [50] gefundenen Ergebnisse bestätigen die hier dargelegten eigenen Resultate gänzlich. Dies kann dahingehend erklärt werden, dass die eigenen Daten eine erweiterte Datei der gleichen von Ellger [ebd.] untersuchten Patienten darstellt und oder die Diagnoserstellung durch die gleichen Ärzte und/oder Klinikärzte erfolgte.

Deckungsgleich mit den eigenen Ergebnissen ist das Untersuchungsergebnis von Schrijver et al. [156, 157] in Bezug auf das Alter, die Krankheitsdauer und EDSS-Verteilung nach dem Krankheitsverlauf von 148 untersuchten MS-Patienten. Das mittlere Alter der 148 MS-Patienten  $33,3 \pm 10,0$  Jahre. Davon wiesen 35 Patienten (23,6%) eine schubförmig remittierende MS mit einem mittleren Alter von  $29,2 \pm 8,3$  Jahre auf; 35 weitere Patienten hatten eine primäre progressive Form mit einem mittleren Alter von  $42,0 \pm 10,8$  Jahren. Die meisten Patienten ( $n=78$  bzw. 52,7%) litten unter einer sekundären progressiven MS, im Mittel waren sie  $31,3 \pm 8,1$  Jahre alt.

Die diagnostizierte Krankheits-bedingte Behinderung gemäß der EDSS-Skala betrug analog:  $5,17 \pm 1,84$  Grad;  $3,53 \pm 1,85$  Grad;  $5,76 \pm 1,51$  Grad und  $5,77 \pm 1,46$  Grad.

In Bezug auf die Krankheitsdauer wurden folgende Zeitangaben (Jahre) ermittelt:  $12,7 \pm 9,2$  Jahre;  $7,7 \pm 5,6$  Jahre;  $13,3 \pm 8,2$  Jahre und  $14,9 \pm 10,3$  Jahre. Diese Werte stimmen im Großen und Ganzen mit den eigenen Resultaten überein (vgl. Tabelle T43).

Bei der Frage nach der Dauer der MS bei den 347 MS-Patienten und dem Diagnoseverlauf stellte Friederichs [50] heraus, dass die MS bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform seit im Mittel  $9,6 \pm 6,8$  Jahren, mit primär chronischer Verlaufsform seit durchschnittlich  $12,5 \pm 10,1$  Jahren und mit sekundär chronischer Verlaufsform seit durchschnittlich  $14,5 \pm 9,1$  Jahren bestand. Dieser Unterschied zwischen den drei Teilgruppen ist signifikant ( $p < 0,001$ ).

Mit Ausnahme der Variablen „Amplitude P3“ liegen die Mittelwerte der soeben genannten Variablen in der Teilgruppe der Patienten mit „primär/sekundär progredienter MS“ signifikant höher als die Werte in der Patiententeilgruppe mit einem „schubförmig progredienten Verlauf“ der MS. Hierbei ist der Behinderungsgrad (EDSS) in der PP-Teilgruppe mit  $5,25 \pm 1,38$  Grad signifikant höher als der entsprechende Wert ( $2,34 \pm 1,59$  Grad) in der Teilgruppe der MS-Patienten mit schubförmig progredientem Verlauf [vgl. auch: 37, 50, 77]. Dies ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Häufigkeit der Patienten mit einem sekundären Verlauf bekanntlich höher ist als bei MS-Patienten mit einem primären Krankheitsverlauf.

Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass die Mittelwerte bei der Teilgruppe der Patienten mit einer primären/sekundären chronisch progredienten Form bei fast allen Merkmalen signifikant höher (d.h. verlängerte Latenzzeiten) liegen als bei der Teilgruppe der Patienten mit einer schubförmiger MS; eine Ausnahme macht die Variable „Amplitude P3“, die Mittelwerte verhalten sich hier erwartungsgemäß umgekehrt (vgl. Tabelle T43).

Die entsprechenden Vergleiche zwischen den Patienten mit PP und PS für die zweite (N=42) und dritte (n=11) Klinikaufnahme/Untersuchung führten selten zu signifikanten Mittelwertdifferenzen bei den anderen untersuchten o. a. Variablen (vgl. auch Tabellen T44, T45 und T46).

Zu bemerken ist hierzu, dass die Variable „EDSS-Grad“ bei allen drei Terminen signifikant verschieden ist, wobei ein Übergewicht bei der Patiententeilgruppe mit einer diagnostizierten primären oder sekundären chronisch progredienten Form der MS vorliegt. Dies hängt u.a. mit der zeitlich längeren Krankheitsdauer eindeutig zusammen.

Vergleichbare Untersuchungen fanden mit der Patientengruppe (N=115 oder 68,5%), die gemäß der vorgenommenen Reklassifizierung als „pathologisch“ bezeichnet wurde (vgl. Kapitel 3.6) statt.

Nach den Ergebnissen der Signifikanzprüfung zwischen den Teilgruppen der untersuchten Variablen „Alter“, „EDSS-Grad“ und der EKP sowie der „mittleren Reaktionszeit (RTM)“ in Bezug auf die Diagnosegruppierung („PP+SP“ vs. „Sf“) konnte beim ersten Termin (N=168) ein signifikanter Unterschied nur zwischen den beiden Mittelwerten für das „Patientenalter“ und den „EDSS-Grad“ festgestellt werden ( $p < 0,05$ ). Signifikant höhere Mittelwerte ( $43,7 \pm 8,8$  J.) wiesen hierzu die Patienten-Teilgruppen mit einer PP-MS aus als die mit  $36,6 \pm 7,4$  Jahre der MS-Patienten mit einem schubförmigen Verlauf (vgl. Tabelle T47).

Diese Ergebnisse stimmen (wie soeben eingegangen mit allen N=168 MS-Patienten) mit den Resultaten von Schrijver et al. [156] sowie mit denen von Ellger et al. [37] und Friederichs [50] weitgehend überein. Nach Schrijver et al. [156] unterscheiden sich die gemessenen Werte bei den o.a. neurophysiologischen und klinischen Parametern zwischen den 148 MS-Patienten und einer Kontrollgruppe statistisch signifikant. Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen Barrett et al. [12; vgl. auch: 16, 37, 77].

Betrachtet man die Ergebnisse der beiden diagnostischen Teilgruppen als „pathologisch“ und als „nicht pathologisch“ eingestufte MS-Patienten, so ergibt sich mit Aus-

nahme der Variablen „mittlere Reaktionszeit (RTM)“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Teilgruppen bei allen anderen Variablen der EKP: P2, N2, P3, Amplitude P3. Allerdings ist hier zu bemerken, dass die Gesamtfallanzahl 53 Patienten umfasst. Die weitere Unterteilung in zwei und mehr Teilgruppen (mit offenbar fehlenden Werten bei manchen Variablen) führt automatisch zu einer oft (sehr) kleinen Fallanzahl; aufgrund dessen ist das statistische Ergebnis, das auf einer kleinen Fallanzahl basiert, begrenzt aussagekräftig bzw. nicht als allgemeingültig zu betrachten (vgl. Tabelle T48).

#### **4.4 MS und medikamentöse Therapie**

Erfahrungsgemäß wird die MS hauptsächlich medikamentös behandelt (Kapitel 3.7), ohne bislang dadurch einen Durchbruch erzielt zu haben, da die Pathogenese dieser Krankheit weitgehend unbekannt ist. Jegliche Behandlung ist sehr spezifisch und unmittelbar von der Verlaufsform der MS anhängig [37, 50, 77, 118, 102, 154, 155, 180, u.a.].

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patienten individuell durch die adäquate und notwendige Verordnung verschiedener Medikamente behandelt (vgl. Tabelle T49). Mehrheitlich wurden beim Auswerten der 168 Patienten (1. Termin) Interferon Beta 1a, Glatirameracetat (Copaxone<sup>®</sup>: 16,1%) und Immunglobuline (11,3%) angegeben. Geringere Anteile machen Linomide (8,3%) und andere Präparate (z.B. Imurek<sup>®</sup>) mit 3,0% aus. Bei 31 MS-Patienten (18,5%) konnte nach der überprüften Archivdokumentation keine medikamentöse Therapie festgestellt werden. Zu bemerken ist ferner, dass mehrfache medikamentöse Therapie nur in Einzelfällen (diagnosebedingt) stattgefunden hat.

In der Regel bekamen die 42 Patienten beim 2. Untersuchungstermin und die 11 Patienten beim 3. Termin durchgehend die gleiche indizierte medikamentöse Therapie (vgl. Tabelle T49; s. auch Abbildungen A28-A32). Bei manchen Patienten erfolgte jedoch zwischen der 1. und 2./3. Untersuchung eine Medikamentenumstellung aufgrund der aktuellen Diagnosestellung.

Vergleiche zwischen den Mittelwerten der Teilgruppen für die demographischen Variablen „Diagnose“, „Alter“, „EDSS“ und die EKP (P2, N2, P3-Latenznormwert, P3, Amplitude P3) sowie die „RTM“ nach der medikamentösen Therapie führten bei 1. Termin (N=168) varianzanalytisch jeweils zu statistisch signifikanten Unterschieden (vgl. Tabellen T50, T51 und T51a).

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Einnahme von Medikamenten

und Diagnoseform bei der MS-Behandlung. Die meist verabreichten Präparate (anhand der Patientenangaben beim 1. Untersuchungstermin) zur Behandlung einer schubförmig (n=115) verlaufenden MS waren Interferone (50,4%) und Copaxone (18,5%). 21,7% der Patienten (von n=115 mit einer schubförmigen MS) erhielten keine medikamentöse Behandlung bzw. in der Gesamtheit (N=168) waren 31 MS-Patienten (d.h. 18,5%) „ohne jegliche Medikation“ (vgl. Tabelle T50).

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist allerdings wegen der unterschiedlichen (meist kleinen) Fallzahlen in den einzelnen Teilgruppen sehr begrenzt. Aufgrund dessen fanden keine Mehrfachvergleiche („Post hoc Tests“, „U-Tests“, o. Ä.) unter den einzelnen Mittelwerten der Untergruppen statt.

Die gleiche Auswertungsstrategie erfolgte mit den 42 Patienten des zweiten Termins (vgl. Tabellen T53 und T53; s. auch Abbildungen A33-A37). Die vereinzelt signifikanten Ergebnisse basieren hier auf eindeutig kleinen/fehlenden Patientenzahlen in den einzelnen Teilgruppen, so dass ihre Aussagekraft ansatzweise berücksichtigt werden kann bzw. nicht verallgemeinert werden darf.

Aus diesem Grunde wurde auf entsprechende Signifikanzvergleiche mit den 11 Patienten des 3. Termins verzichtet (vgl. Tabelle T54).

Insgesamt konnte zwischen MS-Patienten „mit medikamentöser Therapie“ und „ohne Therapie“ - ausgenommen der EDSS-Skala - bei allen anderen klinischen Merkmalen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (vgl. Anhang I, Tabelle I-5). Ohne jegliche statistische Signifikanz führten entsprechende Vergleiche zwischen der Medikation mit Betaferonen und keiner Therapie (vgl. Anhang I, Tabelle I-6).

Bei den Teiluntersuchungen zwischen medikamentöser Therapie mit Copaxone und keiner Therapie bzw. zwischen medikamentöser Therapie mit Betaferonen und Copaxonen ergaben bei mehreren Merkmalen signifikante Mittelwertunterschiede (vgl. Anhang I, Tabellen I-7 und I-8).

Die eigenen Ergebnisse decken sich mit den Aussagen der Untersuchungen von Ellger [37], indem die Autorin ebenso keinen signifikanten Unterschied für die EKP bei den MS-Patienten „mit“ und „ohne“ Therapie feststellen konnte.

## **4.5 Diskussion der Ergebnisse - 1. und 2. Termin**

Mittels paarweiser Vergleiche für verbundene Stichproben konnten nur einige Fragen gezielt beantwortet werden. Es handelt sich hier um Daten, die von denselben Patienten

stammen, die sowohl am ersten als auch am zweiten Untersuchungstermin teilgenommen hatten. Für sämtliche Vergleiche wurde der Wilcoxon-Test und/oder t-Test (d.h. nicht- und/oder parametrisch) für verbundene Stichproben angewendet.

Schwerpunktmäßig wurden nur die Variablen die EKP „P2, N2, P3, Amplitude P3“ und die mittlere Reaktionszeit „RTM“ überprüft.

Nach den Ergebnissen des Wilcoxon-/t-Tests (Paardifferenzen) besteht zwischen dem 1. und 2. Untersuchungszeitpunkt bei allen überprüften Variablen (P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM) kein signifikanter Mittelwert-Unterschied. Dagegen sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten - mit Ausnahme bei der „Amplitude P3“ - untereinander statistisch signifikant (vgl. Tabelle T55 und Anhang I, Tabelle I-3).

Die ebenso auf Paardifferenzen überprüften Patientendaten (N=11) zwischen dem 1. und 3. Untersuchungstermin sind nicht signifikant (vgl. Anhang I, Tabelle I-4).

Die gemessenen Latenzen der EKP (P2, N2, P3, Amplitude P3) zwischen dem 1. und 2. sowie dem 3. Untersuchungstermin sind nahezu konstant geblieben, im Gegenteil haben sich ihre Latenzwerte P3 teilweise verbessert.

Auch die EDSS-Werte haben sich zwischen den drei Untersuchungsterminen kaum verändert. Nur die mittleren Reaktionszeiten (RTM) sind etwas größer geworden (verlängert), jedoch sind sie statistisch nicht signifikant.

Dieses Ergebnis ist sehr wahrscheinlich auf die Effektwirkung der durchgeführten medikamentösen Therapie der Patienten zurückzuführen, da sich die Patienten unter klinischer Beobachtung bzw. Behandlung befanden.

Zu Bemerkem ist allerdings, dass die Paardifferenzen der EKP, der RTM-Zeit und des EDSS-Grades auf einer stark selektierten Teilgruppe von MS-Patienten (N=42/11) basiert. Unter Berücksichtigung aber des mehr oder weniger fortgeschrittenen Stadiums der Krankheit, in dem sich die Patienten vom 1. bis zum 3. Termin (eine Zeitspanne zwischen 2 - 5 Jahren) befanden, spiegelt die nicht signifikante Verschlechterung ihre Situation ein positives Zeichen der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen wider.

## **4.6 Diskussion der Ergebnisse multivariater Analysen**

### **4.6.1 Korrelationsanalysen**

Sowohl für die Gesamtheit (N=168) als auch für die Gruppe der als pathologisch eingestuften Patienten (N=115) wurden Korrelationsanalysen zwischen der Diagnose, dem EDSS-Grad und den Variablen Alter, Krankheitsdauer, P2, N2, P3, Amplitude P3 und

RTM durchgeführt.

Sämtliche Interkorrelationen sind zwischen der Variable EDSS und den Variablen Alter, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM statistisch signifikant (vgl. Tabelle T56 und T64). Entsprechende Signifikanzen ergaben sich innerhalb der Teilgruppen der Patienten mit einem primären/sekundären Verlauf der MS bzw. schubförmigen Krankheitsverlauf statt.

In der Tabelle T58 finden sich die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen den quantitativ verteilten (metrischen) Variablen (Alter, Krankheitsdauer, EDSS, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM) mit allen 168 MS-Patienten bei der ersten Klinikaufnahme. Es konnte hierbei festgestellt werden, dass die meisten Variablen miteinander signifikant zusammenhängen ( $p < 0,05$ ). Keine statistische Signifikanz besteht zwischen dem Patientenalter und den EKP „N2“ und „Amplitude P3“ sowie zwischen der „Krankheitsdauer“ und „Amplitude P3“.

Zur Veranschaulichung der Zusammenhänge wurden die Daten der entsprechenden Variablenkombination als Punktwolkediagramme (Abbildungen A38-A44) mit den angepassten Regressionsgeraden und den 95%-Konfidenzintervallen grafisch dargestellt. Mit Ausnahme des Zusammenhangs zwischen Amplitude P3 und EDSS (negative Korrelation) verlaufen die Regressionsgeraden bei allen anderen Variablenkombinationen ansteigend (positive Korrelation).

Ausnahmslos decken sich die eigenen Ergebnisse der durchgeführten Korrelationsanalysen mit denen von Ellger et al. [38] und Friederichs [50] publizierten Daten.

#### **4.6.2 Multiple lineare Regressionsanalyse**

Mittels der einfachen linearen Regression lässt sich der Einfluss einer unabhängigen stetig verteilten Variablen auf eine ebenso stetige oder metrische Zielvariable statistisch überprüfen. Zudem wird die Stärke des Zusammenhangs (Korrelationskoeffizient: „r“) zwischen den beiden (jeweiligen) Variablen ermittelt (vgl. Kapitel 3.9.1).

Die Stärke des Zusammenhangs unter den einzelnen Variablen und ihr gemeinsamer quantitativer Beitrag zur Erklärung des Schweregrades der MS durch die Variable „EDSS-Grad“ wurde bei den 168 Patienten der ersten Klinikaufnahme mittels der multiplen linearen Regression untersucht. Durch dieses Modell lässt sich also der gemeinsame Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Diagnose, P2, N2, P3,

Amplitude P3 und RTM auf den EDSS-Grad untersuchen.

Mit den erklärenden stetigen Variablen (bzw. Einflussvariablen) und der Kriteriumsvariablen „EDSS“ wurden bereits bivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt und grafische Darstellungen über den Zusammenhang der jeweiligen o. a. Variablen mit der Kriteriumsvariable EDSS erstellt und erläutert (s. Abbildungen A38-A44 und A27a,b). Das diesbezügliche Resultat lautet: Sämtliche Variablen korrelieren mit dem „Schweregrad der MS“ (anhand der Skala „EDSS“) statistisch signifikant.

Für die Regressionsanalyse wurden folgende Variablen berücksichtigt: Alter, Krankheitsdauer, Geschlecht, Diagnose, P2, N2, P3, Amplitude P3, RTM als unabhängige Variablen und „EDSS-Grad“ als abhängige Variable.

Als wesentliches Ergebnis ergab sich, dass die Variablen „Diagnose“ zur Erklärung der Varianz am meisten beiträgt (Beta-Koeffizient:  $\beta = 0,538$ ), gefolgt von der Variable „N2“ mit dem Regressionskoeffizient  $\beta = 0,260$  und an dritter Stelle die „Krankheitsdauer“ mit  $\beta = 0,189$ . Nach dem t-Test sind diese Koeffizienten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Die berechneten Koeffizienten ( $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ ) für die Regressionsgleichung lauten:  $Y = -6,105 + 2,350 \cdot \text{Diagnose} + 0,10 \cdot \text{N2} + 0,056 \cdot \text{Krankheitsdauer}$  (vgl. auch Kapitel 3.9.4.2).

Diese drei Variablen erklären gemeinsam gemäß dem berechneten multiplen Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,563$  bzw. 56,3% der Varianz der Kriteriumsvariable „EDSS-Grad“ (vgl. Tabelle R4).

Zu bemerken ist hier, dass bei einer Datenselektion, in der alle Variablen die gleiche Patientenanzahl umfassten (N=86), hinzu drei weitere Einflussvariablen (RTM, P3 und Alter) auf das Niveau der abhängigen Variable „EDSS-Grad“ entscheidend einwirken. Das diesbezügliche Ergebnis zeigt folgende Regressionsgleichung (vgl. auch Kapitel 3.9.4.2):

$$Y = -8,952 + 2,08 \cdot \text{Diagnose} - 0,009 \cdot \text{RTM} + 0,012 \cdot \text{P3} + 0,014 \cdot \text{N2} + 0,04 \cdot \text{Alter}.$$

Das zugehörige Bestimmtheitsmaß beträgt  $R^2=0,695$ , d. h. 69,5% der Varianz werden durch die fünf Einflussvariablen („Diagnose“, „RTM“, „P3“, „N2“ und „Alter“) erklärt (vgl. Tabelle R4a).

Hingewiesen werden soll insbesondere darauf, dass diese Variablen für die Feststellung des Behinderungsgrades von MS-Patienten wesentlich sind. Eine zentrale Rolle für die Diagnoseerstellung spielen dabei die Ableitungen der EKP „P3“ bzw. „N2“.

## **4.7 Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang**

Die vorliegende Arbeit umfasst mit 168 MS-Patienten eine relativ große Untersuchungsgruppe, um aussagefähige Ergebnisse auch hinsichtlich einzelner Subgruppen zu bekommen. Im Folgenden werden gegebenenfalls Resultate aus weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen herangezogen und mit den eigenen Ergebnissen verglichen und diskutiert.

Da die MS einen sehr komplexen Prozess darstellt, sind verschiedene diagnostische Möglichkeiten erforderlich. Neben einer gründlichen neurologischen Untersuchung vom Facharzt werden zusätzliche neurophysiologische und -radiologische Untersuchungen und Tests herangezogen. So ist z.B. der Sehnerv (Nervus opticus), der vom Auge zum Gehirn führt, durch MS häufig in Mitleidenschaft gezogen. Der Arzt prüft die Sehkraft mit Hilfe von Sehtafeln (z.B. Zahlen-/Buchstabenreihen) und beurteilt die Eintrittsstelle des Sehnervens am Auge mit einem Ophthalmoskop. Die Impulsleitung im Sehnerv kann dabei durch visuell evozierte Potenziale (VEP) bestimmt werden [12, 37, 38, 54, 77, 98, 110].

Auch Nerven, die für die Augenbewegung zuständig sind, können betroffen sein. Mit einer speziellen Brille (z.B. Frenzel-Brille) kann der Arzt nach auffälligen Augenbewegungen suchen. Alle diese Tests sind schmerzfrei und einfach durchführbar.

Zusätzlich zur neurologischen Untersuchung bleibt also festzuhalten, dass die Durchführung weiterer Tests (neurophysiologische Parameter) und bildgebender Verfahren (neuroradiologische Parameter), wie z.B. MRT-Aufnahmen, notwendig ist. Obwohl z.B. die Magnetresonanztomographie MS-Läsionen sichtbar machen kann, ist ein positiver Befund allein kein ausreichendes Indiz für das Vorliegen einer sicheren MS. Auch einige andere Krankheiten, die durch eine MRT diagnostiziert werden können, zeigen nämlich ähnliche Veränderungen [12, 60, 74, 77, 97, 98, 102, u.a.].

Hiernach ist eine effektive Behandlung der MS dann möglich, wenn die notwendigen diagnostischen Maßnahmen erschöpfend angewendet und bewertet worden sind. Obwohl die genaue Ursache der MS noch ungeklärt ist, gelingt es damit des Öfteren, den Krankheitsverlauf im Prinzip medikamentös positiv zu beeinflussen. Die derzeit verfügbaren neuen Medikamente können aber nur einem begrenzten Teil der MS-Patienten eine Aussicht auf Linderung bzw. Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung verschaffen [37, 50, 63, 64, 85, 118, 126, 171, 175, 189, u.a.].

Bislang steht also keine standardisierte Heilungsmethode der Multiplen Sklerose zur Verfügung; dies ist ein Anlass für die Entwicklung und Anwendung neuer Methoden, damit zumindest eine Optimierung der Lebensqualität der Betroffenen garantiert werden kann.

In der täglichen Praxis werden folgende Behandlungsziele verfolgt: 1.) Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung, 2.) Verlängerung der Lebenserwartung, 3.) Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität und 4.) Verringerung der Anzahl und der Dauer der Krankenhausaufenthalte [18, 28, 37, 53, 59, 67, 78, 89, 102, 119, 149, 171, 180].

Schwerpunktmäßig sind wesentliche Forschungsziele in Zukunft die Anwendung kontrollierter und wirksamer Maßnahmen zur Verhinderung der Entstehung, zur Therapie und zur Heilung der multiplen Sklerose.

## **4.8 Zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose**

Über das unterschiedliche geografische Vorkommen und die Häufigkeit der MS in verschiedenen Kontinenten haben zahlreiche Autoren bereits berichtet [z.B.: 8, 13, 18, 31, 47, 65, 68, 77, 81, 82, 90, 91, 108, 118, 128, 181-183, 188, u.v.a.]. Nördlich und südlich des Äquators ist die Häufigkeit der MS-Patienten signifikant höher als in den Ländern am Äquator.

Die MS stellt sich als häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems dar. Dabei zeigt die MS eine deutliche Geschlechterabhängigkeit insbesondere beim schubförmigen Verlauf. Die häufig in der Literatur angegebenen Anteile ca. 2 zu 1 von Frauen zu Männern mit schubförmigem Verlauf der MS entsprechen weitgehend den eigenen Befunden. Die überwiegende Mehrheit diesbezüglicher Studien in den letzten 20 Jahren erbrachten Relationen im Bereich von 1,9 bis 3,1 zu 1 im Sinne eines signifikant höheren MS-Risikos für Frauen. Dieser Unterschied wird damit begründet, dass die Ergebnisse eher für einen hormonellen Faktor sprechen, der die erhöhte Prävalenzquote von Frauen erklären könnte. Nach Beginn der Erkrankung besteht allerdings kein Geschlechtsunterschied in Bezug auf den weiteren Krankheitsverlauf [57].

In der vorliegenden Untersuchung wiesen von den 115 untersuchten Frauen 24,0% eine primär/sekundär progrediente Form und 76,0% eine schubförmige MS aus; die entsprechenden Anteile bei den 64 männlichen Patienten betragen 43,8% (n=28) zu 56,2% (n=36). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (vgl. auch Tabelle T06) und stimmt

mit dem Ergebnis von Ellger et al. [38] überein. Die Autoren untersuchten 179 Probanden, davon waren 97 Frauen (54,2%) und 82 Männer (45,8%) [vgl. auch: 37, 50].

Der Anteil an MS-Patienten scheint auch vom geographischen Faktor abhängig zu sein. Man geht davon aus, dass es ein typisches geographisches Verteilungsmuster gibt. Die Prävalenz der MS in südlichen Breitengraden ist gering. Sie liegt z. B. in Südafrika in der weißen Bevölkerung bei nur etwa 10 pro 100.000 während sie nördlich des Äquators deutlich ansteigt. Üblicherweise wird in Mitteleuropa eine hohe Prävalenz der MS mit einer Variationsbreite von 30-60 Erkrankten pro 100.000 eingeschätzt. In einigen Studien werden in Deutschland Prävalenzraten von 80 bis 100 pro 138.000 angegeben [7, 8, 50, 68, 89, 118, 127, vgl. auch Abschnitt 1.0].

In Migrationsstudien wurde auch untersucht, ob sich die Prävalenz der MS bei einem Land-/Ortswechsel im Lebenslauf von Patienten verändert. Man fand dabei altersbezogene Intervalle, welche um das 15. Lebensjahr herum liegen. Falls die Umsiedlung danach erfolgte, wurde das Risiko des Ausgangslandes beibehalten. Bei einer Migration vor dem 15. Lebensjahr passte sich die Prävalenzrate der des neuen Heimatlandes an [31, 81, 85, 118, u.a.].

Man geht auch davon aus, dass die Beteiligung genetischer Faktoren eine wesentliche Rolle spielt [11, 33, 34, 50, 55, 77, 157, 158]. So haben schwarze US-Amerikaner, völlig unabhängig von der Lebensregion, ein nur ca. 50%-iges Erkrankungsrisiko im Vergleich zu weißen Amerikanern. Dementsprechend befällt die MS vor allem die europäische Bevölkerung (einschließlich die aus Europa stammenden Nordamerikaner) und viel weniger Asiaten und schwarze Afrikaner.

Für die Genese der MS wird ein hereditärer Faktor ebenso erwogen. So liegt das Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten Grades von MS-Patienten etwa 20- bis 50-mal höher als in der Normalbevölkerung [102]. Das Konkordanzrisiko bei eineiigen Zwillingen liegt um den Faktor 10 höher als bei zweieiigen Zwillingen [147]. Nach Metaanalysen von Ebers et al. [35] konnte gezeigt werden, dass Familienmitglieder von früh adoptierten und später an MS Erkrankten dagegen kein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufwiesen. Zudem wird berichtet, dass Personen, die für HLA-DR2 positiv sind, gegenüber HLA-DR2 negativen Personen ein etwa 4-fach höheres Risiko haben, später an MS zu erkranken [26, 30, 101, 113, 141].

Vergleichbare Daten lagen in den von uns untersuchten Patientengruppen nicht zur Verfügung.

## 4.9 Klinik der Multiplen Sklerose

Der Krankheitsverlauf der multiplen Sklerose (MS) ist sehr unterschiedlich und von Fall zu Fall nur schwer vorhersagbar. Bezüglich der Krankheitsart der MS wird insbesondere zwischen schubartiger und primär/sekundär chronisch progredienter Form unterschieden.

Die MS stellt sich insgesamt als eine komplexe entzündliche Erkrankung dar, deren Symptomatik entweder vor allem durch eine Demyelinisierung mit Leitungsverlangsamung, Leitungsblock oder durch einen axonalen Schaden ausgelöst werden. Dies führt zu verschiedenen Funktionsstörungen des Nervensystems. Bestimmte Initialsymptome wie Sehstörungen, Lähmungen und Parästhesien zeigen sich in jeweils mehr als 40% der Fälle [121, 122]. Im weiteren Verlauf können prinzipiell alle zentralen neurologischen Systeme und Funktionen betroffen sein. Zudem finden sich Sehstörungen, Paresen, Ataxie und Parästhesien als dominierende Symptome, jedoch treten bei etwa 60% der Patienten auch autonome Störungen im Bereich der Blase auf und bei einem Drittel bereits frühzeitig im Verlauf neuropsychologische Auffälligkeiten, insbesondere irreguläre kognitive Symptome [4, 20, 24, 50, 65, 77, 105, 138, 147, u.a.].

Über die Vielfalt der möglichen Begleiterkrankungen bei MS-Patienten hat sich in ihrer Dissertationsschrift Janßen-Rohmann [77] eingehend beschäftigt. Sie fand nach festgelegten kontrollierten Kriterien bei 102 neurologischen Patienten insgesamt 356 Begleiterkrankheiten und Komplikationen verschiedenster Art. Das entspricht im Mittel 3,5 zusätzlichen Erkrankungen pro MS-Patient. 92% der Patienten wiesen mindestens eine Begleiterkrankheit auf und 68% hatten zwei und mehr Begleiterkrankheiten [vgl. auch: 27, 49, 77, 103, 118, 147, 148, 167, 174, 188, u.a.].

Grundsätzlich wird zwischen dem schubförmigen Verlauf und der chronisch-progredienten Verschlechterung unterschieden, wobei verschiedene Übergangsformen existieren [37, 50, 77, 118, u.a.]. Als Schub definiert man - unter Ausschluss physiologischer Schwankungen - akute, ohne assoziierte Infekte oder Fieber, auftretende neurologische Ausfälle bzw. eine Verschlechterung vorhandener Symptome, die mindestens 24 Stunden lang anhalten [57]. Bei schubförmigen Verläufen kann es nach der Verschlechterung wieder zur kompletten Rückbildung der Symptome (Regression) kommen oder nur eine Teilremission eintreten.

Die chronisch-progrediente MS zeichnet sich dagegen durch unterschiedlich rasch zunehmende Verschlechterung des neurologischen Befundes ohne Remissionen aus. Dies kann sich z.B. im Anschluss an eine ursprünglich schubförmige Form der MS entwi-

ckeln, was bei 30% bis 50% der initial schubförmig verlaufenden Erkrankungen der Fall ist. Man spricht dann von einer sekundär progredienten Form.

Im zurückliegenden Jahrzehnt wurde die „transitorische MS“ als sogenannter „Übergang zur progredienten Verlaufsform“ definiert [52]. Im natürlichen Verlauf der unbehandelten Erkrankung liegt die Schubrate in den ersten Jahren mit bis zu 1,8 Schüben im jährlichen Durchschnitt am höchsten und nimmt dann in den Folgejahren um bis zu 80% ab. Dieser Rückgang der klinischen Schubquote entspricht nach gegenwärtigem Kenntnisstand dem natürlichen Verlauf [vgl. auch: 31, 86, 108, 135, 181-186].

Flaschenecker u. Hartung [43, 44] schätzten die höchste mittlere jährliche Schubrate zwischen 0,5 bis 0,8 Schüben in den ersten Krankheitsjahren ein. McAlpine und Compston [vgl. 37, 77] gaben die Schubrate nach zwei Jahren mit 0,42 pro Jahr und nach 10 Jahren mit 0,3 pro Jahr an. Etwa 5% bis 10% der MS-Patienten haben nie Schübe; die Erkrankung nimmt von Beginn an einen schleichenden, unaufhaltsam primär chronisch progredienten Verlauf. In Bezug auf das eigene Patientengut konnte hierzu keine Angabe gemacht werden.

Unabhängig von dieser Einteilung spricht man von einer benignen MS, wenn die Patienten noch 15 Jahre nach Beginn der Erkrankung ohne wesentliche Einschränkung im Alltag ganz aktiv sein können [50, 66]. Demgegenüber ist die maligne Verlaufsform der MS meistens durch einen rasch progredienten Verlauf gekennzeichnet, der unmittelbar zur Behinderung des Patienten führt [37, 50, 94]. Die Mortalität durch die MS wird bis zu 10% angegeben [43, 44, 68, 91, 127, 135, u.a.]. Flaschenecker u. Hartung [44] stellten fest, dass die Hälfte der MS-Patienten nach 15 Jahren auf eine Gehhilfe angewiesen sind und 20-40% haben eine benigne MS mit einer mäßigen Behinderung nach  $\pm 10$  Jahren Krankheitsdauer.

Abgesehen von dieser Einteilung spricht man von einer benignen MS, wenn die Patienten noch 15 Jahre nach Beginn der Erkrankung ohne wesentliche Einschränkung im Alltag voll aktiv sein können [66]. Demgegenüber ist die maligne Verlaufsform der MS durch einen rasch progredienten Verlauf gekennzeichnet, der in kurzer Zeit zu signifikanter Behinderung des Patienten führt [50 (S. 14); vgl. auch: 37, 77, 94, 118, 135].

In Bezug auf die Häufigkeitsverteilung des MS-Verlaufs sind umfangreiche Untersuchungen bislang durchgeführt worden. Trotz der unterschiedlichen regionalen und methodischen Diskrepanzen unter den einzelnen Autorenbeiträgen besteht diesbezüglich eine weitgehende Übereinstimmung. Nach einer repräsentativen epidemiologischen

Untersuchung mit der Auswertung von 122.000 MS-Patienten in Deutschland ermittelten Hein und Hopfenmüller [68] folgende Anteile über den Verlauf der MS: 35% „schubförmig remittierend“ (n = 43.000), jeweils 24% (n = 29.000) „schubförmig progredient/(sekundär-progredienter Verlauf)“ und „chronisch progredienter Verlauf“, 17% „benigner Verlauf“ (n = 21.000).

Zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit der Komorbidität der MS und anderen Erkrankungen (Begleitkrankheiten) [8, 18, 22, 27, 40, 50, 47, 77, 91, 103, 138, 160, 187, u.a.; vgl. auch Abschnitt 1.0].

So treten depressive Syndrome bei MS-Patienten deutlich häufiger als bei direkten Familienangehörigen oder in der Kontrollbevölkerung auf [46, 105, 147, 187]. In seltenen Fällen können schmerzhafte Missempfindungen im Vordergrund der Symptomatik stehen. Diese führen oft zu mehrfachen und langjährigen Arztbesuchen, bis die Diagnose gestellt werden kann. Gerade bezüglich depressiver Symptomatik und Suizidalität muss man bei MS-Patienten eine ca. 7-fach höhere Suizidrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung annehmen, so Sadovnick et al. [146].

Gleichermaßen ist auf die Korrelation zwischen Kopfschmerzen (Migräne) und MS hinzuweisen [50, 66, 100, 103, u.a.]. In Bezug auf die Häufigkeitsverteilung der Komorbidität zwischen Kopfschmerzen (Migräne) und MS sind die Meinungen der damit befassten Autoren hiernach konträr. Friederichs [50] konnte in seiner Dissertationsarbeit zeigen, dass die Prävalenz der Migräne bei MS-Patienten signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung ist.

Das Spektrum und die Komplexität der Wechselwirkungen und die Pathogenese dieser Erkrankungen sprängt allerdings den Rahmen der Ziele der vorliegenden Arbeit.

## **4.10 Validierung der Diagnose MS**

Die diagnostischen Möglichkeit der Liquoruntersuchung erlaubt es heutzutage auf sog. „laborgestützter Basis“ die Diagnose bereits früher als bei den rein auf neurologischen Untersuchungen basierenden Schumacher-Kriterien [in: 50] zu stellen. Dies und die erweiterte Diagnostik in Form von Kernspintomographie und Elektrophysiologie („paraklinisch“) findet in den sogenannten „Poser-Kriterien“ [130] Berücksichtigung.

Die Erstellung der Diagnose MS ist heutzutage komplexer und erfolgt durch Berücksichtigung verschiedener Kriterien und ganzheitliche Patientenuntersuchungen. Verschiedene anamnestische, klinische und Labortechnische Daten (neurophysiologische, neuroradiologische Tests) werden zur Diagnosesicherung herangezogen.

So bilden folgende Kriterien nach Poser [130] eine gute diagnostische Basis für die Beschreibung und Validierung der MS:

**Gesicherte MS:**

- Histopathologische Diagnose post mortem

**Klinisch gesicherte MS:**

- Zwei Schübe und klinische Hinweise für zwei getrennte Läsionen des ZNS
- Zwei Schübe; klinische Hinweise für eine Läsion und paraklinische Hinweise für eine weitere Läsion

**Laborunterstützt gesicherte MS:**

- Zwei Schübe; klinische Hinweise für eine Läsion oder paraklinische Hinweise für eine weitere separate Läsion und passender Liquorbefund (oligoklonale Banden / erhöhter IgG-Index)
- Ein Schub; klinische Hinweise für zwei separate Läsionen und passender Liquorbefund (oligoklonale Banden / erhöhter IgG-Index)
- Ein Schub; klinische Hinweise für eine Läsion und paraklinische Hinweise für eine andere, separate Läsion und passender Liquorbefund (oligoklonale Banden / erhöhter IgG-Index)

**Klinisch wahrscheinliche MS:**

- Mindestens zwei Schübe mit monofokalen, klinischen Befunden
- Ein Schub mit multifokalen, klinischen Befunden und zusätzlich mono- oder multifokalen neurophysiologischen oder neuroradiologischen Befunden

**Laborunterstützte, wahrscheinliche MS:**

- Mindestens zwei Schübe mit monofokalen, klinischen Befunden und erhöhtem intrathekalem IgG-Index mit oder ohne oligoklonalen Banden
- Ein Schub mit multifokalen, klinischen oder monofokalen neurophysiologischen oder neuroradiologischen Befunden und erhöhter intrathekaler IgG-Produktion mit oder ohne oligoklonalen Banden

**Klinisch mögliche oder fragliche MS:**

- Klinische, neurophysiologische und neuroradiologische Befunde mit oder ohne passenden Liquorbefund, die nicht ausreichend charakteristisch sind; es wird eine andere Erkrankung vermutet. Im Mittel vergehen fünf bis sieben Jahre vom Ausbruch bis zur Feststellung der Diagnose „Multiple Sklerose“ [182].

Die hier untersuchten diagnostischen Kriterien umfassten verschiedene anamnestische, klinische und insbesondere auf neuro-physiologische/radiologische Merkmale.

Schwerpunktmäßig standen hier die Untersuchungen patientenbezogener Merkmale und die systematische Messung (Ableitungen) von EKP im Vordergrund.

Es konnte dabei festgestellt werden, dass die meisten Ableitungen der EKP signifikant höhere Werte (verlängerte Intervalle) als die verglichenen Referenzwerte aufwiesen (vgl. Kapitel 3.2.6).

Hohe bzw. (pathologisch) verlängerte Reaktionszeiten wurden auch nach dem Auslösen eines visuellen Reizes ermittelt. Bei den MS Patienten wurden im Mittel Reaktionszeiten von 482,5 ms bei den Männern und 512,0 ms bei den Frauen gemessen. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle T14).

#### **4.11 Prognose der Multiplen Sklerose**

Generell haben Patienten mit primär chronisch-progredientem Verlauf eine schnellere Progression und somit ungünstigere Prognose als Patienten mit schubförmigen Erkrankungen [13, 31, 39, 52, 75, 109, u.a.]. Im Allgemeinen stellt der Behinderungsgrad (anhand z.B. der „EDSS-Skala“) einen wichtigen prognostischen Parameter hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem bestimmten Zeitraum dar [117]. Während 94% der Patienten ohne Behinderung nach 10 Jahren noch lebten, reduziert sich der Anteil bei leichter Behinderung auf 80%, bei mäßiger Behinderung auf 69% und bei schwerer Behinderung sogar auf nur 28%.

Ein direkter Vergleich mit den eigenen Daten ist hier nicht möglich, da keine diesbezüglichen Angaben für das untersuchte Patientengut erhoben worden waren.

Die in der eigenen Arbeit untersuchten Patienten lebten im Mittel  $8,9 \pm 6,9$  Jahre (Männer= $10,1 \pm 7,1$ ; Frauen= $8,2 \pm 6,8$  Jahre) nach der Diagnoseerstellung. Die Patienten mit primär/sekundär progredientem Verlauf lebten nach Feststellung der Krankheit im Mittel  $12,7 \pm 8,53$  Jahre und die MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf entsprechend  $7,16 \pm 5,24$  Jahre (vgl. Tabelle T43).

Ein entsprechender Vergleich dieser Daten mit den eigenen kann nicht durchgeführt werden, allerdings ist zu erwähnen, dass die mittlere Krankheitsdauer in dieser Untersuchung bei den männlichen MS-Patienten  $10,1 \pm 7,1$  Jahre betrug und bei den Frauen  $8,2 \pm 6,8$  Jahre. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Aufgrund inhaltlicher, zeitlicher/räumlicher und methodischer Unterschiede ist festzustellen, dass Vergleiche der eigenen Ergebnisse mit den Resultaten anderer Studien nicht oder nur bedingt sind. Es bleibt ferner festzuhalten, dass sich die eigenen Ergebnisse auf einer validen Datenbasis von 168 MS-Patienten stützen.

#### **4.12 Therapiemaßnahmen der Multiplen Sklerose**

Bislang ist eine ätiologisch begründbare Therapie der MS nicht möglich. Die derzeitige Therapie der MS geht nach Hohlfeld [72, 73] vom morphologischen Substrat der Entzündung und von verschiedenen immunologischen Befunden einer Autoregressionskrankheit aus. Dementsprechend wird bis heute kein allgemein anerkanntes Behandlungsschema der MS praktiziert. Die gängige medikamentöse Therapie ist Symptom-spezifisch und basiert im Wesentlichen auf den jeweiligen Verlauf der MS [102, 118, 175, 189].

So können Kortikosteroide und ACHT-Präparate in akuten Fällen (Krisenintervention) eingesetzt werden, da eine Dauerbehandlung unwirksam ist und mit verschiedenen Nebenwirkungen behaftet ist [54, 72, 73, 102, 154, 155, 180]. Janßen-Rohmann [77] berichtete, dass 70 Patienten beim Krankenhausaufenthalt mit Kortikosteroiden behandelt wurden; 13 von 15 Erstmanifestationen erhielten Kortikoide (Lioresal); bei vier Patienten (30,8%) davon traten Nebenwirkungen auf.

Nach Poeck und Hacke [118] werden unerwünschte Nebenwirkungen u.a. grippale Infekte, Depressivität bis hin zu Suizidversuchen genannt. Insbesondere ist auf die Medikation in der Schwangerschaft zu achten.

Die verabreichten Medikamente zur Behandlung der MS-Patienten in der eigenen Studie decken sich diagnosespezifisch mit den o.a. Literaturangaben.

Als Fazit ist festzustellen, dass zahlreiche und intensive therapeutischen Methoden und Verfahren gegen die Ms im Einsatz sind. Eine systematische Übersicht diesbezüglicher therapeutischer Maßnahmen und praktischer Behandlungsmöglichkeiten findet sich in Angstwurm u. Hohlfeld [8 (S. 550 ff.), vgl. auch: 37, 77, 118, 176, 179]. Auch Zipp et al. [1997] befassten sich mit neuen therapeutischen Methoden in experimentellen Studien. Durchbrechende Ergebnisse konnten allerdings nicht erzielt werden.

Ellger [37] wie auch Janßen-Rohmann [77] beschreiben die wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten der einzelnen MS-Verläufe und verweisen auf weitere Übersichtsarbeiten zur Behandlungsmaßnahmen der MS. Die bislang positiven Erfahrungen bei kontrollierten medikamentösen Therapien führen in der Regel zur Hemmung des Fortschreitens der Krankheit bei vielen MS-Patienten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die verfügbaren Substanzen zur Prophylaxe und/oder Therapie der MS mit der Verlaufsform der MS eng zusammenhängen. So können die zur Verfügung stehenden Betainterferone, Glatirameracetat und Immunglobuline zur Vorbeugung von Schüben bzw. zur Eindämmung der Krankheitsprogredienz, d.h. als Langzeit-Therapeutika bei schubförmiger MS, eingesetzt werden. Für MS-Patienten mit sekundär chronisch progredientem Krankheitsverlauf ist zur Behandlung bislang nur Betaferon zugelassen. Vor allem sind zur Therapie einer primär progredienter Verlaufsform der MS keine sicheren Grundlagen verfügbar, dass irgendeine der medikamentösen Therapiemaßnahmen in der Lage ist, die chronische Progredienz aufzuhalten. Hierbei liegt der Schwerpunkt der ärztlichen Interventionen noch bei den symptomatischen Therapiemaßnahmen und in einer mitwirkenden Begleitung der betroffenen Patienten [59, 82, 118, 132, 176].

## 4.13 Schlussbemerkungen

Hingewiesen werden soll nochmals darauf, dass - trotz bislang zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen - die Ursachen der MS bis heute weitgehend nicht bekannt sind. In der Therapie der MS kann die herkömmliche immunsuppressive Medikation durch Kortikosteroide den Schweregrad und die Dauer akuter Schübe mindern und/oder die Progredienz der Erkrankung teilweise aufhalten. Insgesamt gibt es jedoch zur Zeit der Untersuchung keinen langfristigen therapeutischen Erfolg. Neue prospektive und zielgerichtete therapeutische Strategien werden weiterhin intensiv erforscht [192].

Betainterferone sowie Copolymer-1 reduzieren die Anzahl der Schübe im Jahr um ca. 30%. Es treten weniger schwere Schübe auf und es zeigt sich ein deutlicher Rückgang an Aktivität und Größe der Myelinläsionen im ZNS. Bei sekundär chronisch-progredienter MS verzögert Interferon beta-1b das Fortschreiten der Krankheit um 9-12 Monate. Allerdings wurde bereits festgestellt, dass es unter Interferontherapie zur Entwicklung neutralisierender Antikörper kommen kann, die zu einer deutlichen Abschwächung des therapeutischen Effektes führen dürften [5, 37, 54, 63, 64, 78, 80, 101, 118, 157, 171, 172, 176, 180, 189].

Die neuen Medikamente lassen bisher keine Heilung der MS und keine Besserung eines vorhandenen stabilen Defizits erwarten. Sie haben nur begrenzten Einfluss auf die Symptome sowie sekundäre Invalidität und Handicaps der Patienten [24, 37, 50, 77, 118].

Somit ist weiterhin vorrangiges Ziel der medizinischen Handhabung von MS wie auch für sonstige chronische Krankheiten die Optimierung der Lebensqualität [119]. Dies geschieht vor allem durch eine umfassende symptomatische Evidenz-Behandlung, die z.B. das Spektrum von Krankengymnastik, Physikalische Therapie (z.B. Massagen, Hydro- und Elektrotherapie) und Ergotherapie (Activity-of-Daily-Live-Training) über Medikamente bis hin zur stützenden Sozio-, Gesprächs- und Psychotherapie umfassen kann [vgl. auch: 138].

Durchbrechung der krankheitsbedingten Inaktivität und soziale Isolation, zusammen mit verbesserten pflegerischen und sozialmedizinischen Konzepten und den modernen Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung von Spastizität, Infekten, Schmerz und paroxysmalen Erscheinungen haben es vielen Patienten erleichtert, diese Krankheit zu meistern [81]. Als wesentlicher Bestandteil für den Bewältigungsprozess hat sich der Erhalt der Arbeitsfähigkeit herauskristallisiert. Nach einer mittleren Verlaufsdauer von

7,8 Jahren übten in Norwegen noch 47% ganztags ihren Beruf aus [109]. Ebenso waren über 50% nach einer medianen Krankheitsdauer von 15,4 Jahren in Olmsted-County noch normal arbeitsfähig [139]. Ziel dieser prospektiven Arbeit war es, anhand eines kontrollierten Begleitprojektes von MS-Erkrankten einen Überblick über die primären Symptome, d.h. den Grad ihrer neurologischen Behinderung, darzustellen. Besondere Beachtung soll die Beschreibung sekundärer Symptome, d.h. evtl. Komplikationen der MS-Behandlung, finden [63, 176, 192].

Nach Janßen-Rohmann [77] ist die bisherige Anwendung für immunologisch orientierte Therapien insbesondere auf die Gruppe der klinisch sicheren schubförmigen sowie sekundär chronisch-progredienten Verläufe begrenzt.

Als berechtigte Forderungen an die Forschung gelten weiterhin, dass Medikamente keine gesundheitlichen Nebenwirkungen verursachen dürfen, keinen unkritischen Optimismus verbreiten, der unter Umständen psychologische Probleme nach sich zieht, und keine finanziellen Probleme mit sich bringen.

Eine Auswirkung auf die Verlaufsdauer der MS-Erkrankung konnte mit den hier gewonnenen Daten lediglich in dem Sinne festgestellt werden, dass eine signifikante Progression der Erkrankung nicht eingetreten ist (vgl. Tabellen T43, T44). Auch der Behinderungsgrad (EDSS-Quote) der Patienten hat sich im Laufe der Zeit vom 1. bis zum 3. Termin bzw. in einer Zeitspanne im Mittel von 2-5 Jahren kaum verändert.

In der vorliegenden Studie erfüllen insgesamt 53% der Patienten die Kriterien des schubförmigen Verlaufs mit EDSS-Graden bis maximal 5,5 bzw. des sekundär chronisch-progredienten Verlaufs mit EDSS-Graden zwischen 3,0 bis 6,5. Durch die prophylaktische, wahrscheinlich lebenslang beizubehaltende „immunmodulierende“ Therapie wird keine (vollständige) Heilung eintreten; auch ein Rückgang der bestehenden Behinderung ist wahrscheinlich nicht zu erwarten. Es wird durch die Anwendung der neuen Medikamente eine Progressionsverlangsamung erreicht und damit eine Stabilisierung des jeweils aktuellen funktionellen Status. Übereinstimmend mit Janßen-Rohmann [77] werden Fähigkeitseinschränkungen und Beeinträchtigungen von MS-Patienten im sozialen Umfeld später eintreten, es ergibt sich - optimistisch betrachtet - eine bessere Alltagsprognose. Die multiple Sklerose kann bei Vermeidung höherer Behinderungsgrade mit Beeinträchtigung der Gehfähigkeit im Rahmen des gegenwärtigen Gesundheitssystems wirtschaftlich kalkulierbar bleiben. Derzeit fallen sehr behinderte Patienten (mit >7,5 EDSS-Grad) noch aus bisherigen Studien (wie auch bei der eigenen) i.d.R.

heraus, so dass statistische Untersuchungen zu Begleitkrankheiten und evtl. Komplikationen unter den neuen medikamentösen Therapien erschwert und langwierig sind.

Nach Ellger [37] können keine gesicherten Hypothesen über den Einfluss der immunmodulatorischen Therapie von MS-Patienten auf kognitive Beeinträchtigungen aufgestellt werden. Deswegen fordert die Autorin eine eigenständige Indikation für eine immunmodulatorische Therapie, mit dem Ziel die kognitive Beeinträchtigung des MS-Patienten unabhängig von dessen motorischen und vegetativen Funktionen erfassen zu können. Eine detaillierte Analyse des Zusammenhangs zwischen Medikament und kognitivem System ist unbedingt erforderlich. Auch für die Pathophysiologie der Multiplen Sklerose ist wesentlich zu wissen, welche Substanzen das kognitive System beeinflussen können, das heißt, also welche funktionale Systeme (wie Transmitter-Systeme) von diesen Wirkstoffen bestimmt werden.

## 5.0 Zusammenfassung

Trotz umfangreicher Forschungsarbeiten sind bislang die Ursachen für die Genese der MS weitgehend unbekannt. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass mehrere Faktoren (genetischen und/oder erworbenen Ursprungs) für die Entstehung der MS wahrscheinlich synergistisch wirken. Auf welche Art und Weise und in welchem Ausmaß aber sie jeweils die Genese der MS determinieren, ist allerdings bis dato noch offen.

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Identifizierung und Klassifizierung von 168 MS-Patienten nach verschiedenen soziodemographischen, anamnestischen und klinischen Parametern. Prognostische Faktoren für primär/sekundär progredienten und schubförmigen Verlauf von MS-Patienten sollten überprüft und derzeitige Therapiemöglichkeiten diskutiert werden.

Schwerpunkt der Untersuchung bildete der Einfluss der patientenbezogenen Merkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Diagnose, Schweregrad der Krankheit (mittels EDSS: **E**xpanded **D**isability **S**tatus **S**cale) und die medikamentöse Therapie auf die Erkrankung der MS. Schwerpunktmäßig wurden verschiedene neurophysiologische Variablen EKP sowie die mittlere Reaktionszeit (RTM) des Patienten nach dem Auslösen eines optischen Reizes überprüft.

Die EKP wurden visuell mit einem Zweistimulus-Unterscheidungs-Paradigma (Oddball-Paradigma) evoziert; dabei diente die Erleuchtung einer Mattscheibe mit rotem Licht als Zielreiz und die Erleuchtung der Mattscheibe mit weißem Licht als Nicht-Zielreiz. Der Zielreiz sollte vom Patienten mit einem Knopfdruck beantwortet, der Nicht-Zielreiz ignoriert werden. Die Aufzeichnung des EEG/EOG und die Auswertung der EKP-Kurven erfolgten mit Hilfe eines EKP-Programms, das die endgültigen Potenzialkurven durch getrenntes Mitteln der manuell ausgelesenen Zielreiz- und Nicht-Zielreiz-Kurven erstellte.

Die Aussagekraft EKP als differentialdiagnostisches Instrumentarium für die MS wurde in Beziehung zu den o.a. anamnestischen und klinischen Patientenmerkmalen eingehend untersucht. Für die statistische Auswertung wurden adäquate uni-/multivariate Verfahren/Methoden angewendet, die zum einen der Datenbeschreibung bzw. -darstellung und zum anderen dem Vergleich der verfügbaren Daten auf Signifikanz dienten.

### **Die wichtigsten Ergebnisse sind nachstehend dargelegt:**

Für die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden demographische, klinische und neurophysiologische Daten von 168 Patienten mit diagnostizierter „Multiple Sklerose“

anonym erfasst und ausgewertet. Davon waren 64 Männer (38,1%) und 104 Frauen (61,9%) beteiligt. Diese Relation entspricht - in Übereinstimmung mit bisher veröffentlichten Studienergebnissen - den für die Normalbevölkerung in Zentral-Europa vorkommenden Prävalenzquoten, die durch zahlreiche Literaturangaben belegt werden.

Das mittlere Alter betrug bei den Männern  $39,2 \pm 6,5$  Jahre und bei den Frauen  $36,96 \pm 6,6$  Jahre bzw. die Frauen waren im Mittel ca. 3 Jahre jünger als die männlichen Patienten. Dieser Mittelwertunterschied ist statistisch nicht signifikant.

Die 168 Patienten bei der ersten Klinikaufnahme bzw. Untersuchung konnten einer genauen Verlaufsform der MS zugeordnet werden. Bei 115 Patienten (68,5%) wurde eine schubförmige Verlaufsform der MS, bei 41 Patienten (24,4%) eine sekundär chronische Verlaufsform und bei 12 Patienten (17,6%) eine primär chronische Verlaufsform diagnostiziert. Vergleichbar damit sind die entsprechenden Quoten von 69%, 26,2% und 4,8% für die 42 Patienten bei der zweiten Untersuchung.

Es besteht dabei eine Geschlechtsabhängigkeit: Signifikant mehr Frauen (76,0%) waren an einer „schubförmigen chronisch progredienten MS“ als Männer (56,2%) erkrankt.

Die Odds-Ratio (Verhältnisquote) der Männer zu den Frauen beträgt in Bezug auf die beiden MS-Gruppen „primär und/oder sekundär chronisch progredienten MS“ gegenüber „schubförmig chronisch progredienten MS“ 1 zu 2,458. Die Kohorten-Analyse Männer zu Frauen nach der ersten Diagnostikteilgruppe „primär und/oder sekundär chronisch progrediente MS“ ergab ein relatives Risiko (RR) von 1,82 zu 1; die Kohorten-Analyse bezüglich der zweiten Teilgruppe „schubförmig chronisch progredienten MS“ entspricht einer Relation von Männern zu Frauen 1 zu 0,741. Das relative Risiko (RR) beträgt zwischen „primär und sekundär chronisch progredienter MS“ und „schubförmig chronisch progredienter MS“ 1,688. Damit liegt ein Erkrankungsrisiko (die Prävalenz) einer „primär und sekundär chronisch progredienten MS“ gegenüber einer „schubförmig chronisch progredienten MS“ in einem Verhältnis 1 zu 1,688 vor, d.h. das Erkrankungsrisiko ist bei der „primär und sekundär chronisch progredienten MS“ geringer als bei der „schubförmig chronisch progredienten MS“. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Die empirischen Patientendaten für das EKP „P3“ wurden mit den altersspezifischen Referenzwerten als Kontrolle verglichen. Demzufolge konnten 115 Patienten (68,5%) von insgesamt 168 Untersuchten gesichert als pathologisch eingestuft werden, da sie jeweils größere (verlängerte) P3-Latenzen (im Mittel:  $464,3 \pm 60,5$  ms) aufwiesen als die altersgemäß angepassten Latenzen der P3-Referenz-Werte (im Mittel:  $408,3 \pm 6,5$  ms).

Dieser Unterschied ist statistisch sehr signifikant ( $p < 0,001$ ).

In Bezug auf die Diagnosegruppen „primär und sekundär“ und „schubförmig“ betragen die entsprechenden Mittelwerte für die Zeitintervalle der P3-Referenzwerte  $412,4 \pm 6,6$  ms bzw.  $406,4 \pm 5,6$  ms und für die entsprechende Latenzen der empirischen P3-Werte  $480,9 \pm 54,8$  ms bzw.  $456,6 \pm 61,7$  ms. Dieser Unterschied ist statistisch ebenso signifikant ( $p < 0,001$ ).

Der niedrigste Wert nach der Kurtzke EDSS-Skala betrug 0 Grad und der höchste 7,5 Grad. Wahlweise wurde der Behinderungsgrad der MS-Patienten in drei Teilgruppen „1= 0-2,5 Grad, 2= 2,6-5 Grad, 3= 5,1-7,5 Grad“ unterteilt. Die zugehörigen Häufigkeitsverteilungen für die Gesamtheit (N=168) waren: 80,0%, 51,0% und 37,0%. Die entsprechenden Anteile betragen bei den 64 Männern 35,9%, 32,8% und 31,3%; bei den 104 Frauen waren: 54,8%, 28,8% und 16,3%. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p \leq 0,028$ ). Bei den Männern ist der Mittelwert mit  $3,94 \pm 2,03$  Scores (Median=4 Grad) ebenso signifikant höher als bei den Frauen mit  $2,84 \pm 1,93$  (Median=2 Grad).

Vergleichbare Unterschiede ergaben sich auch für die 42 MS-Patienten bei der zweiten Klinikaufnahme. Der Mittelwert betrug in der Gesamtheit  $3,47 \pm 1,77$  (Median=3) Grad. Die medikamentöse Therapie der 168 MS-Patienten wurde nach folgender Reihenfolge praktiziert. Interferone 42,9%, Copaxone 16,1%, Immunglobuline 11,3%, Linomide 8,3%, Imurek 3,0%; 31 Patienten (18,5%) erhielten keine Medikamenten.

Die anhand der Krankenakten berechnete Krankheitsdauer (Jahre) betrug bis zu 5 Jahren 37,5%, 6-10 Jahre 32,1%, 11-15 Jahre 15,5% und über 15 Jahre ca. 15,0%. Die mittlere Krankheitsdauer betrug bei den 64 Männern  $10,11 \pm 7,1$  Jahre und bei den 104 Frauen  $8,16 \pm 6,8$  Jahre. Dieser Mittelwertunterschied ist statistisch nicht signifikant.

Bei den untersuchten ERP (Event-related potentials) konnten signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen für die berechneten Latenz-Mittelwerte der Potenziale N2, P3, Amplitude P3 festgestellt werden. Insgesamt sind die berechneten Mittelwerte der evozierten Potenziale (EP) und die mittlere RTM im Vergleich zu den Referenzwerten für P3 (Kontrolle) zeitlich (in ms) signifikant länger.

Die zur Behandlung der 168 MS-Patienten verabreichten Medikamente verteilten sich wie folgt: Interferon- $\beta$ -1a/b 42,9% (davon: Rebif=21,4%; Betaferon=Interferon- $\beta$ -1b=17,9%; Interferon- $\beta$ -1a=Avonex=3,6%), Copaxone (Glatirameracetat) 16,1%, Immunglobuline 11,3%, Linomide 8,3%, Imurek 3,0% und ohne medikamentöse Therapie

18,5%.

Die gemessenen mittleren Latenzen der EKP (P2, N2, P3, Amplitude P3) zwischen dem 1. und 2. sowie dem 3. Untersuchungstermin sind nahezu konstant geblieben, im Gegenteil haben sich ihre Latenzwerte P3 etwas verbessert. Dies kann als ein positiver Effekt der durchgeführten medikamentösen Therapie angesehen werden.

In Bezug auf den Diagnoseverlauf wiesen 115 MS-Patienten (68,5%) einen schubförmigen Verlauf auf. 41 Patienten (24,4%) zeigten einen sekundär chronisch progredienten und 12 Patienten (7,1%) einen primär chronisch progredienten Verlauf.

Patienten mit einem schubförmigen Verlauf wurden überwiegend mit den Präparaten Rebif und Interferone b-1a/b behandelt; Patienten mit einem primären/sekundären Verlauf bekamen diagnosegerecht Immunglobuline, Interferone und Linomide. Die durchgeführte medikamentöse Behandlung hängt mit der Verlaufsform der multiplen Sklerose statistisch signifikant zusammen.

Dagegen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen „medikamentös behandelten MS-Patienten“ und „Patienten ohne Therapie“, was das Alter, die Krankheitsdauer, die EKP (P2, N2, P3, Amplitude P3) und die mittlere Reaktionszeit (RTM) anbetrifft.

Nur der mittlere EDSS-Wert war bei den MS-Patienten mit medikamentöser Behandlung ( $3,45 \pm 2,01$ ) signifikant höher als bei den MS-Patienten ohne Therapie ( $2,42 \pm 1,95$ ).

Mittels der multivariaten linearen Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, dass der Grad der Krankheitsbehinderung (EDSS) eines MS-Patienten insbesondere durch die Variablen „Diagnose“, die evozierten Potenzial „N2“, N3, die „Krankheitsdauer“ und/oder das „Alter“ und die Reaktionszeit (RTM) determiniert wird. Unter den in das Modell der Regressionsanalysen berücksichtigten Variablen (EDSS, Alter, Krankheitsdauer, Geschlecht, Diagnose, P2, N2, P3, Amplitude P3 und RTM) bestehen signifikante Korrelationen.

Die Messung der EKP hat sich als Standardverfahren zur Ermittlung der kognitiven Einschränkungen von MS-Patienten erwiesen. Die Untersuchung bestätigt, dass die EKP mit dem Krankheitsverlauf signifikant korrelieren und zur Diagnosefeststellung und Therapieevaluation eingesetzt werden können.

## 6.0 Literaturverzeichnis

1. **Abb L, Schaltenbrand G:**  
Statistische Untersuchungen zum Problem der Multiplen Sklerose.  
II. Mitteilung: Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose.  
Nervenheilkunde 174 (1956) 199.
2. **Adams DK, Sutherland JM, Fletcher WB:**  
Early clinical manifestations of disseminated sclerosis.  
Br Med J: 3 (1950) 431-436 / Arch Neurol 6 (1962) 173-176.
3. **Albrecht H, Pöllmann W, König N:**  
Akute Fußheberparese bei multipler Sklerose - Peronäuskompression als  
Differentialdiagnose des akuten Schubes.  
Nervenarzt 67 (1996) 163-169.
4. **Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S:**  
Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis.  
Arch Neurol 58 (2001) 1602-1606.
5. **Amason BGW:**  
Short analytical review: Interferon-beta in multiple sclerosis.  
Clin Immunol Immunopathol 81 (1996) 1-11.
6. **Aminoff JC, Goodin DS:**  
Long-latency cerebral event-related potentials in multiple sclerosis.  
J Clin Neurophysiol 18 (2001) 372-377.
7. **Angstwurm H:**  
Zur Prognose und Lebenserwartung bei Multipler Sklerose.  
Versicherungsmedizin 43 (1991) 52-54.
8. **Angstwurm H, Hohlfeld R (1993):**  
Multiple Sklerose (D9, S. 550-564). In: Brandt T., Dichgans J., Diener H.C. (Hg.)  
(1993): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen (2. Auflage).  
Kohlhammer, Stuttgart · Berlin · Köln.
9. **Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG, Fisk JD, Bhan V, Maxner CE, Murray TJ:**  
Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients.  
Pain 58 (1994) 89-93.
10. **Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (1994/2003):**  
Multivariate Analysemethoden (7/11. Auflage).  
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo - u. a.
11. **Barcellos LF, Oksenberg JR, Green AJ, Garcia ME, Bucher P, Lincoln R, Rimmler  
JB, Pericak-Vance MA, Haines JL, Hauser SL:**  
Genetic basis for clinical expression in multiple sclerosis.  
Brain 125 (2001) 150.
12. **Barrett G, Feinstein A, Jones S, Turano G, Youl B:**  
Event-related potentials in the assessment of cognitive function in multiple sclerosis.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol Supplement 50 (1999) 469-479.
13. **Bashir K, Whitaker JN:**  
Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS.  
Neurology, 53 (1999) 765-771.
14. **Beer S, Kesselring J:**  
Die multiple Sklerose im Kanton Bern (CH). Eine epidemiologische Studie.  
Fortschr Neurol Psychiat 56 (1988) 394-401.

15. **Bender R, Lange St, Ziegler A:**  
Multiple Regression.  
Dtsch Med Wschr, 127 (2002) T8-T10.
16. **Boose MA, Cranford JL:**  
Auditory event-related potentials in multiple sclerosis.  
Am J Otol 17 (1996) 165-170.
17. **Bortz J (Hg.) (1999):**  
Statistik für Sozialwissenschaftler (5. Auflage).  
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg -New York - London - Paris - Tokyo - u. a.
18. **Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hg.) (1993):**  
Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen (2. Auflage).  
Kohlhammer, Stuttgart · Berlin · Köln.
19. **Braus DF, Schwechheimer K, Folk B, Mundinger F:**  
Bedeutung der stereotaktischen Hirnbiopsie bei atypischer multipler Sklerose.  
Nervenarzt 60 (1989) 700-705.
20. **Breslau N, Davis GC, Andreski P:**  
Migraine, psychiatric disorders and suicide attempts: an epidemiologic study  
of young adults.  
Psychiatry Res 37 (1991) 11-23.
21. **Brieger P, Schulte-Mattler W, Zierz S:**  
Quecksilbervergiftungswahn bei multipler Sklerose.  
Nervenarzt 67 (1996) 785-788.
22. **Brisman R:**  
Trigeminal Neuralgia and multiple sclerosis.  
Arch Neurol 44 (1987) 379-381.
23. **Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Hyllested K:**  
Survival of Patients with multiple sclerosis in Denmark: A nationwide,  
long term epidemiologic survey.  
Neurology, 44 (1994) 1901-1907.
24. **Büchi St, Buddenberg C, Sieber M:**  
Die Bedeutung somatischer und psychosozialer Faktoren für die  
Krankheitsverarbeitung von Multiple-Sklerose-Kranken.  
Nervenarzt 60 (1989) 641-646.
25. **Büttner Th, Hornig CR, Dorndorf W:**  
Multiple Sklerose und Epilepsie.  
Nervenarzt 60 (1989) 641-646.
26. **Celius EG, Harbo HF, Egeland T, Vartdal F, Vandvik B, Spurkiand A:**  
Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype  
in multiple sclerosis.  
Journal of Neurological Sciences 178 (2000) 132-135.
27. **Clifford DB, Trotter JL:**  
Pain in multiple sclerosis.  
Arch Neurol 41 (1984) 379-381.
28. **Comi G, Fillipi M, Wolinsky JS:**  
European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled study of  
the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activ-  
ity and burden in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. European/ Cana-  
dian Glatiramer Acetate Study Group.  
Annals of Neurology, 49 (2001) 290-297.

29. **Confavreux C, Aimard G, Devic M:**  
Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients.  
Brain 103 (1980) 281-300.
30. **Coraddu F, Sawcer S, Feakes R, Chataway J, Broadley S, Jones HB, Clayton D, Gray J, Smith S, Taylor C, Goodfellow PN, Compston A:**  
HLA typing in the multiple sclerosis genome screen.  
Neurogenetics, 2 (1998) 24-33.
31. **Cottrell DA, Kremenutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC:**  
The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis.  
Brain 122 (1999) 625-639.
32. **Diehl JM, Staufenbiel Th (2002):**  
Statistik mit SPSS, Version 10+11. 1. Aufl.,  
Verlag Dietmar Klotz.
33. **Ebers GC, Sadovnick AD:**  
The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility.  
J Neuroimmunology 54 (1994) 1-17.
34. **Ebers GC, Sadovnick AD:**  
Association studies in multiple sclerosis.  
Journal of Neuroepidemiology, 53 (1994) 117-122.
35. **Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ:**  
A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis.  
Canadian Collaborative Study Group.  
Nature 377 (1995) 105-106.
36. **Ehrlich S.:**  
Die Bedeutung löslicher TNF-Familienmitglieder für die Multiple Sklerose.  
Diss. med., Medizinische Fakultät der Charité - Univ. Berlin 2006.
37. **Ellger T:**  
Auswirkungen immunmodulatorischer Therapieregime auf die kognitive Reizverarbeitung von Patienten mit Multipler Sklerose - eine Pilotstudie -  
Diss. med. Münster 2001.
38. **Ellger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB, Evers S:**  
Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis - a cross-sectional study.  
J Neurological Sciences 205 (2002) 35-40.
39. **European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in Secondary Progressive MS:**  
Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon  $\beta$ -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis.  
Lancet 352 (1998) 1491-1497.
40. **Evers S, Bauer B, Suhr B, Husstedt IW, Grotemeyer KH:**  
Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials.  
Neurology 48 (1997) 108-113.
41. **Evers S, Wieser T, Ringelstein EB:**  
Die Genetik der Migräne.  
Nervenarzt 67 (1996) 837-845.
42. **Firnhaber W:**  
Klinische und sozialmedizinische Aspekte bei der Multiplen Sklerose.  
Nervenarzt 44 (1973) 117-127.

43. **Flachenecker P, Hartung HP:**  
EDMUS – eine europäische Datenbank für multiple Sklerose.  
Nervenarzt 67 (1996) 277-282.
44. **Flachenecker P, Hartung HP:**  
Schwangerschaft und multiple Sklerose.  
Nervenarzt 67 (1996) 435-443.
45. **Flachenecker P, Hartung HP:**  
Krankheitsverlauf und Prognose der multiplen Sklerose.  
1. Teil: Der natürliche Krankheitsverlauf.  
Nervenarzt 66 (1995) 97-104.
46. **Foley FW, Traugott U, LaRocca NG, Smith ChR, Perlman KR, Caruso LS, Scheinberg LC:**  
A Prospective Study of Depression and Immune Dysregulation in Multiple Sclerosis.  
Arch Neurol 49 (1992) 238-244.
47. **Frick E (1987):**  
Multiple Sklerose.  
Edition Medizin, VCH Verlagsgesellschaft Weinheim (S. 37-38).
48. **Frick E (1989):**  
Multipler Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen  
des Zentralnervensystems.  
VC Verlagsgesellschaft, Edition Medizin, Weinheim (2. Aufl.).
49. **Freedman MS, Gray TA:**  
Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis.  
Can J Neurol Sci 16 (1989) 63-66.
50. **Friederichs H:**  
Epidemiologie und Verlauf der Migräne bei Patienten mit Multipler Sklerose.  
Diss. med., Münster 2004.
51. **Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH:**  
Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with  
magnetic resonance imaging.  
Neurology 49 (1997) 1142-1144.
52. **Gayou A, Brochet B, Dousset V:**  
Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 63 (1997) 396-398.
53. **Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scarano F, Babb JS, Mannon LJ, Kolson DL, Cohen JA:**  
Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS - Quantitative MR  
assessment.  
Neurology 54 (2000) 813-817.
54. **Gerschlagner W, Beisteiner R, Deecke L, Dirnberger G, Endl W, u.a.:**  
Electrophysiological, neurophysiological and clinical findings in multiple sclerosis  
patients receiving interferon beta-1b: a 1-year follow-up.  
Eur Neurol 44 (2000) 205-209.
55. **Glas M:**  
Mutationsanalyse im p53 Gen bei Patienten mit Multipler Sklerose.  
Diss. med. Med. Fakultät Charité der Humboldt-Universität Berlin, Berlin 2003.
56. **Gold R, Schuknecht B, Kappos L:**  
Multiple sclerosis and its delimitation from other diseases. Case report examples  
with differential diagnostic considerations.  
Med Klin 85 (1990) 454-458.

57. **Gold R, Rieckmann P (2000):**  
Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose (2. Auflage).  
Bremen, Unimed.
58. **Goodin D, Desmedt J, Maurer K, Nuwer M:**  
IFCN recommended standards for long latency auditory event-related potentials.  
Report of an IFCN committee.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 91 (1994) 18-20.
59. **Group TIMSS:**  
Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.  
Neurology 43 (1993) 655-661.
60. **Haan J, Welter FL, Kountouris D, Müller E (1980):**  
Zur Wertigkeit von visuell evozierten Potentialen (VEP), Computertomographie (CT) des Schädels und Elektroencephalogramm (EEG) bei Multipler Sklerose (MS) (S. 629-630). In: **Mertens HG und Przuntek H** (Hg.) (1980):  
Pathologische Erregbarkeit des Nervensystems und ihre Behandlung.  
Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York.
61. **Hafler DA, Fallis RJ, Dawson DM, Schlossman SF, Reinherz EL, Weiner HL:**  
Immunologic responses of progressive multiple sclerosis patients treated with an anti-T-cell monoclonal antibody, anti T12.  
Neurology 36 (1986) 777-784.
62. **Hafler DA, Ritz J, Schlossman SF, Weiner HL:**  
**Anti-CD4 and Anti-CD2** monoclonal antibody infusion in subjects with multiple sclerosis.  
J Immunol 141 (1988) 131-138.
63. **Hartung H-P, Hohlfeld R:**  
Interferon-beta 1a in der Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose.  
Nervenarzt 68 (1997) 525-527.
64. **Hartung H-P, Kieseier B:**  
New targets for the therapeutic action of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis (Editorial).  
Annal Neurol 40 (1996) 825-826.
65. **Haupts M, Geisel H, Janßen S, Ließ J, Calabrese P:**  
Geschlechtsdifferente Krankheitsbewältigung und psychosomatische Störungen bei MS-Patienten.  
Akt Neurol 18 (1991) 13.
66. **Hawkins SA, McDonnell GV:**  
Benign multiple sclerosis? Clinical course, long-term follow-up, and assessment of prognostic factors.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 67 (1999) 148-152.
67. **He Y, Grossmann RI, Udupa K, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scrano F, Babb JS, Mannon LJ, Kolson DL, Cohen JA:**  
Glatirameracetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS. Quantitative MR assessment.  
Neurology 54 (2000) 813-817.
68. **Hein T, Hopfenmüller W:**  
Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland.  
Nervenarzt 71 (2000) 288-294.
69. **Heinecke A, Hultsch E, et al. (1992):**  
Medizinische Biometrie.  
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York et al.

70. **Heinrichs A:**  
 Untersuchungen zur Temperamentstypologie von Patienten mit idiopathischen Kopfschmerzen.  
 Diss. med., Münster 2006.
71. **Hohlfeld R:**  
 Neurological autoimmune disease and the trimolecular complex of T lymphocytes.  
 Ann Neurol 25 (1989) 531-538.
72. **Hohlfeld R:**  
 Wie spezifisch kann man Multiple Sklerose behandeln?  
 Münch Med Wschr 115 (1990) 14-20.
73. **Hohlfeld R:**  
 Aktuelle Therapie der multiplen Sklerose: Stellenwert von Cyclosporin A und FK 506.  
 Nervenarzt 62 (1991) 136-138.
74. **Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA:**  
 Event-related potential P300 in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment.  
 Arch Neurol 49 (1992) 44-50.
75. **Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH et al.:**  
 Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaboration Research Group (MSCRG).  
 Ann Neurol 39 (1996) 285-294.
76. **Janssen, J, Laatz W (Hg.) (1999):**  
 Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows, 3. Auflage.  
 Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York et al.
77. **Janßen-Rohmann S:**  
 Begleitkrankheiten und Komplikationen bei Patienten mit Multipler Sklerose -  
 Literaturübersicht und eigene Untersuchungen.  
 Diss. med., Bochum 2000.
78. **Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein L, Lisak RP, Myers LM, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS:**  
 Group at CMSS Copolymer 1 reduces relapses rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.  
 Neurology 45 (1995) 1268-1276.
79. **Kähler WM (1994):**  
 SPSS für Windows (2. Aufl.)  
 F. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft, Braunschweig/Wiesbaden.
80. **Kappos L, Theobald K, Hartung H-P:**  
 15-Deoxyspergualin, eine Hoffnung für MS-Betroffene?  
 Nervenarzt 63 (1992) 768-771.
81. **Kesselring J (Hg.)(1990):**  
 Multiple Sklerose (S. 192-199).  
 Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart · Berlin · Köln.
82. **Kesselring J (Hg.)(1997):**  
 Multiple Sklerose.  
 Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart · Berlin · Köln.
83. **Kesselring J, Klement U:**  
 Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis.  
 J Neurolog 248 (2001) 180-183.

84. **Krüger B:**  
Klinische Untersuchungen über Harnwegsinfekte bei Patienten mit Multipler Sklerose.  
Diss. med., Göttingen, 1976.
85. **Kunze K (Hg.) (1992):**  
Lehrbuch der Neurologie. (Studienausgabe).  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York.
86. **Kurtzke JF, Gilbert WB, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Neftzger MD:**  
Studies on natural history of multiple sclerosis.  
Acta Neurol Scand 44 (1968) 467-494.
87. **Kurtzke JF:**  
Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status  
Scale (EDSS).  
Neurology 33 (1983) 1444-1452.
88. **Kurtzke JF:**  
The Disability Status Scale for multiple sclerosis: Apologia pro DSS sua.  
Neurology 39 (1989) 291-302.
89. **Lauer K:**  
The risk of multiple sclerosis in the U.S.A. in relation to sociogeographic features:  
a factor-analytic study.  
J Clin Epidemiol 47 (1994) 43-48.
90. **Lauer K:**  
Soziodemographic factors and multiple sclerosis an ecological study in 6 European  
countries.  
Neuroepidemiology 7 (1988) 122-129.
91. **Lauer K, Firnhaber W:**  
Epidemiologische Aspekte der multiplen Sklerose.  
Versicherungsmedizin 44 (1992a) 125-130.
92. **Ebd.:**  
Prognostic criteria in an epidemiological group of patients with multiple sclerosis: an  
exploratory study.  
J Neurolg 239 (1992b) 93-97.
93. **Ebd.:**  
Die Multiple-Sklerose-Mortalität 1973-1987 in Baden-Württemberg im Vergleich mit  
soziodemographischen Variablen.  
Nervenarzt 63 (1992c) 209-212.
94. **Lauer K, Firnhaber W:**  
Die Malignommortalität bei MS-Kranken: Ergebnisse einer prospektiven epidemiologi-  
schen Feldstudie. In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 6. W.  
Firnhaber, K. Dworschak, K. Lauer, M. Lichtweiß (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin;  
Heidelberg; New York (1991) 30-31.
95. **Lauer K, Firnhaber W:**  
Epidemiologische Charakteristika der multiplen Sklerose in Südhessen.  
Informatik, Biometrie u. Epidemiologie in Medizin u. Biologie 25 (1994) 84-92; vgl.  
auch: Ebeda. Acta Neurol Scand 76 (1987) 12-17.
96. **Leppert D, Wauban E, Bürk MR, Oksenberg J, Hauser SL:**  
Ifn-β-1b inhibits gelatinase secretion and in vitro migration of human T cells:  
a possible mechanism for treatment efficacy in multiple sclerosis.  
Ann Neurol 40 (1996) 846-852.
97. **Lowitzsch K (1988):**  
Evozierte Potentiale (8. Kapitel, S. 392-441).  
In: Schliack H. u. Hopf H. Ch. (Hg.)(1988):

- Diagnostik in der Neurologie.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York.
98. **Lowitzsch K, Maurer K, Hopf HCh (Hg.) (1983):**  
Evozierte Potentiale in der klinischen Diagnostik - visuell, akustisch, somatosensibel.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York.
  99. **Lublin FD, Reingold SC:**  
Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey.  
Neurology 46 (1996) 907-911.
  100. **Lucas M (2005):**  
Lebensqualität bei primären Kopfschmerzen. Migraine - Kopfschmerz vom Spannungstyp - Kopfschmerz bei sexueller Aktivität.  
Diss. med., Münster 2005 oder <http://www.dissertation.de> - Verlag im Internet GmbH 2005.
  101. **Luomala M, Elovaara I, Ukkonen M, Koivula T, Lehtimäki T:**  
The combination of HLA-DR1 and HLA-DR53 protects against MS.  
Neurology 56 (2001) 383-385.
  102. **Martin R, Hohlfeld R (2000):**  
Multiple Sklerose.  
In: Brandt Th., Dichgans J., Diener H.C. (Hrsg.) (2000): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen (S. 509 ff.).  
Kohlhammer, Stuttgart · Berlin · Köln.
  103. **Mäurer M, Rieckmann P:**  
Schmerzen bei Multipler Sklerose.  
Nervenheilkunde 18 (1999) 517-521.
  - 104a. **McDonald WI, Ron MA:**  
Multiple sclerosis: the disease and its manifestations.  
Philosophical Transactions of the royal society:  
Biological Sciences, 1390 (1999) 1615-1622.
  104. **McDonald WI, Compston A, Edan G, (and 13 others):**  
Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis.  
Annals of Neurology 50 (2001) 121-127.
  105. **Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissmann MM, Kidd KK:**  
Migraine and depression: association and familial transmission.  
J Psychiatr Res 22 (1988) 119-129.
  106. **Mertens HG und Przuntek H (Hg.) (1980):**  
Pathologische Erregbarkeit des Nervensystems und ihre Behandlung.  
Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York.
  107. **Mews I, Bergmann M, Bunkowsky S, Gullotta F, Brück W:**  
Oligodendrocyte and axon pathology in clinically silent multiple sclerosis lesions.  
Multiple Sclerosis 4 (1998) 55-62.
  108. **Miller DH, Homabrook RW, Purdie G:**  
The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data.  
J Neurol Psychiatry 55 (1992) 341-346.
  109. **Minderhoud JM, van der Hoeven JH, Prange AJ:**  
Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis.  
Results of an epidemiological study.  
Acta Neurolog Scand 78 (1988) 10-15.

110. **Newton MR, Barrett G, Callanon MM, Towell AD:**  
Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis.  
Brain 112 (1989) 1637-1660.
111. **Norusis MJ (1992):**  
SPSS for Windows, Base System - Syntax Reference Guide, Release 5.0.  
ISBN 0-923967-53-2.
112. **Oksenberg JR, Barcellos LF:**  
The complex genetic aetiology of multiple sclerosis.  
J Neurovirology 6 (Suppl 2) (2000) 10-14.
113. **Olerup O, Hillert J:**  
HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation.  
Tissue Antigens 38 (1991) 1-15.
114. **Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study Group, The IFNB Multiple sclerosis Study Group:**  
Interferon-beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis.  
II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.  
Neurology 43 (1993) 662-667.
115. **Percy AK, Nobrega FT, Okazaki H, Glattre E, Kurland LT:**  
Multiple sclerosis in Rochester, Minnesota - a 60-year appraisal.  
Arch Neurol 25 (1971) 105-111.
116. **Petzold A, Eikelenboom MJ, Gveric D, Keir G, Chapman R, Lazeron RHC, Cuzner ML, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Thompson EJ, Giovannini G:**  
Marker for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations.  
Brain 125 (2002) 1462-1473.
117. **Phadke JG:**  
Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis.  
Brain 113 (1990) 15-97-1628.
118. **Poeck K, Hacke W (Hg.) (2001):**  
Neurologie (11. Aufl., Kapitel 22, S. 503 ff.).  
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Barcelona et al.
119. **Pöllmann W, Busch C, Voltz R:**  
Lebensqualität bei Multipler Sklerose. Messinstrument, Bedeutung, Probleme und Perspektiven.  
Nervenarzt 76 (2005) 154-169.
120. **Polman CH, Hartung HP:**  
The treatment of multiple sclerosis: current and future.  
Curr Opin Neurol 8 (1995) 200-209.
121. **Poser CM:**  
Multiple sclerosis, observations and reflections- a personal memoir.  
J Neurol Sci 107 (1992) 127-140.
122. **Poser CM:**  
The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview.  
Annals of Neurology 36(Suppl. 2) (1994) 180-193.
123. **Poser CM, Brinar VV:**  
Diagnostic criteria for multiple sclerosis.  
Clinical Neurology and Neurosurgery, 103 (2001) 1-11.

124. **Poser CM, Presthus J, Hörsdal O:**  
Clinical characteristics of autopsy-proved multiple sclerosis.  
Neurology 15 (1996) 791-798.
125. **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Siberberg DH, Tourtellotte WW:**  
New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.  
Ann Neurol 13 (1983) 227-231.
126. **Poser S:**  
Neue Therapiestrategien in der Behandlung der MS.  
Nervenarzt 67/Heft 11, (1996).
127. **Poser S (1986):**  
Multiple Sklerose.  
Wissenschaftliche Buchgesellschaft Darmstadt.
128. **Poser S, Bauersfeld T:**  
The changing diagnostic pattern multiple sclerosis in an epidemiological area.  
J Neuroimmunol, Supplement 1 (1995) 72.
129. **Poser S, Kurtzke JF:**  
Epidemiology of MS (letter, comment).  
Neurology 41 (1991) 157-158.
130. **Poser S, Poser W:**  
Multiple sclerosis and gestation.  
Neurology 33 (1983) 1422-1427.
131. **Poser S, Raun NE, Poser W:**  
Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis.  
Acta Neurol Scand 66 (1982) 355-362.
132. **PRISMS Study Group:**  
Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis.  
Lancet 352 (1998) 1498-1504.
133. **Rao SM:**  
Neurophysiology of multiple sclerosis.  
Curr Opin Neurol 8 (1995) 216-220.
134. **Rao SM, Leo GI, Bernardin L, Unverzagt F:**  
Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction.  
Neurology 41 (1991) 685-691.
135. **Resch J:**  
Die multiple Sklerose als Mortalitätsdiagnose in der Bundesrepublik Deutschland.  
Fortschr. Neurol. Psychiat. 50 (1982) 52-63.
136. **Rhonda R, Voskuhl MD:**  
Gender Issues and Multiple Sclerosis.  
Current Neurology and Neuroscience Reports 2 (2002) 277-286. oder  
[http://current-reports.com/cr\\_abstract\\_fmst.cfm?PubID=NR02-3-2-03](http://current-reports.com/cr_abstract_fmst.cfm?PubID=NR02-3-2-03)
137. **Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, Nyland H, Palfly G, Poser S, Aarli JA:**  
Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, an European multicenter study.  
Acta Neurol Scand 85 (1992) 212-218.
138. **Ritter G:**  
Psychosomatische Aspekte der Multiplen Sklerose - Verlauf und Bewältigung

- einer chronischer Krankheit.  
Akt Neurol 11 (1984) 69-72.
139. **Rodriguez M, Siva A, Wald J, Stolp** –Smith K, O'Brien P, Kurland L:  
Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota.  
Neurology 44 (1994) 28-33.
  140. **Rolak LA, Brown S.:**  
Headache and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature.  
J Neurol 237 (1990) 300-302.
  141. **Runmarker B, Martinsson T, Wahlstrom J, Anderson O:**  
HLA and prognosis in multiple sclerosis.  
Journal of Neurology 211 (1994) 385-390.
  142. **Rüttinger H, Rüttinger P, Hermes M:**  
Liquor-IgG und Blut-Hirn-Schranke bei multipler Sklerose. Ein neuer Gesichtspunkt.  
Nervenarzt 62 (1991) 127-129.
  143. **Sachs L** (Hg.) (1992/2000):  
Statistische Auswertungsmethoden. (7/9. Auflage).  
Springer, Berlin - Heidelberg - New York.
  144. **Sadovnick AD, Ebers GC:**  
Genetics of multiple sclerosis.  
Neurol Clin 13 (1995) 99-118.
  145. **Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, Risch NJ, and the Canadian Collaborative Study Group:**  
Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaboratives Study Group.  
Lancet 347 (1996) 1728-1730.
  146. **Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW:**  
Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics.  
Neurology 41 (1991) 1193-1196.
  147. **Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, Farquhar R, Hashimoto SA, Hooge J, Kastrukoff LF, Morrison W, Nelson J, Oger J, Paty DW:**  
Depression and multiple sclerosis.  
Neurology 46 (1996) 628-632.
  148. **Sandyk R, Awerbuch GI:**  
The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache: the serotonergic link.  
Intern J Neuroscience 76 (1994) 249-257.
  149. **Satoh J, Nanri Y, Tabunoki H, Yamamura T:**  
Microarray analysis identifies a set of CXCR3 and CCR2 ligand chemokines as early IFN $\beta$ -responsive genes in peripheral blood lymphocytes: an implication for IFN $\beta$ -related adverse effects in multiple sclerosis.  
BMC Neurology 6 (2006) 18.
  150. **Sawcer S, Goodfellow PN, Compston A:**  
The genetic analysis of multiple sclerosis.  
TIG, 13 (1997) 234-239.
  151. **Schiffer RB, Wineman NM, Weitkamp LR:**  
Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis.  
Am J Psychiatry 143 (1986) 94-95.
  152. **Schliack H, Hopf HCh** (Hg.) (1988):  
Diagnostik in der Neurologie.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York.

153. **Schmidt S, Hohlfeld R:**  
Aktuelle Therapie der multiplen Sklerose.  
Nervenarzt 67 (1996) 170-176.
154. **Schönbeck S, Hohlfeld R:**  
Aktuelle Therapie der multiplen Sklerose. Gibt es Indikationen für Plasmapherese.  
Nervenarzt 63 (1992) 116-119.
155. **Schönbeck S, Samtleben W, Hohlfeld R:**  
Plasmapherese zur Therapie vital bedrohlicher Schübe bei der MS.  
Verh Dtsch Ges Neurologie 6 (1991) 214-215.
156. **Schrijver HM, Crusius JB, Uitdehaag BM, et al.:**  
Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist genes  
with disease severity in MS.  
Neurology 52 (1999) 595.
157. **Schrijver HM, van As J, Bart A, Crusius A, Dijkstra CD, Uitdehaag BM:**  
Interleukin (IL)-1 gene polymorphisms: relevance of disease severity associated alleles  
with IL-1b and IL-1ra production in multiple sclerosis (April 2003)  
Department of Neurology, Vrije Universiteit Medical  
Centre, P.O. Box 7057, 1007 MB, Amsterdam, The Netherlands  
Dies ist die HTML-Version der Datei (**Datum: 15.05.2007**)  
<http://www.hindawi.com/GetPDF.aspx?doi=10.1155/S0962935103000115>.  
**G o o g l e** - HTML-Version für folgende URL:  
<http://www.google.com/search?q=cache:vDizXfns0QYJ:www.hindawi.com/GetPDF.aspx%3Fdoi%3D10.1155/S0962935103000115+H.+M.+Schrijver+Multiple+sclerosis&hl=de&gl=de&ct=clnk&cd=35>
158. **Schrijver HM, Crusius JB, Garcia-Gonzalez MA, Polman CH, Pena AS, Barkhof F, Uitdehaag BM.:**  
Gender-related association between the TGFB1+869 polymorphism and  
multiple sclerosis.  
J Interferon Cytokine Res 24 (2004) 536-542.
159. **Schwarz S, Leweling H:**  
Multiple Sklerose und Ernährung.  
Nervenarzt 76 (2005) 131-142.
160. **Seidel D, Gehlen W:**  
Schmerzsyndrome bei Multipler Sklerose.  
Nervenheilkunde 5 (1986) 258-262.
161. **Seidel D, Schipper HI, Benecke R, Will ChH:**  
Zusatzuntersuchungen bei Multipler Sklerose. Zur Validität elektrophysiologischer  
klinisch-chemischer und neuroradiologischer Befunde in der Diagnostik der Multiplen  
Sklerose.  
Nervenheilkunde 3 (1984) 59-65.
162. **Seyfert S, Bogner V:**  
Multiple Sklerose und Morbus Basedow, mehr als eine zufällige Assoziation?  
Nervenarzt 56 (1985) 218-220.
163. **Seyfert S, Klapps P, Meisel C, Fischer T, Junghan U:**  
Multiple sclerosis and other immunologic diseases.  
Acta Neurol Scand 81 (1990) 37-42.
164. **Sommer N, Zipp F, Rösener M, Dichgans J, Martin R:**  
Der Einfluss genetischer Faktoren auf die multiple Sklerose.  
Nervenarzt 67 (1996) 457-464.
165. **SPSS, Version 13.0 u. 15.0:**  
Software (Programmsammlung), CIP Pool: Institut für Biomathematik  
der Medizinischen Fakultät der WWU Münster.

166. **Soyka D:**  
Trigeminusneuralgie und Multiple Sklerose.  
Nervenheilkunde 18 (1999) 522-525.
167. **Stenager E, Knudsen L, Jensen K:**  
Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis.  
Acta Neurol Scand 84 (1991) 197-200.
168. **Stewart WF, Simon D, Shechter A, Lipton RB:**  
Population variation in migraine prevalence: A meta-analysis.  
J Clin Epidemiol 48 (1995) 269-280.
169. **Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Flooh E, Kapeller P, Poltrum B, Offenbacher H:**  
Die Einstellung von Patienten mit multipler Sklerose zur Krankheitsaufklärung.  
Nervenarzt 68 (1997) 963-966.
170. **Swingler RJ, Compston DA:**  
The morbidity of multiple sclerosis.  
Q J Med 83 (1992) 325-337.
171. **The IFNB Multiple sclerosis Study Group:**  
Interferon-beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.  
Neurology 43 (1993) 655-661.
172. **The IFNB Multiple sclerosis Study Group, The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group:**  
Interferon-beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial/data.  
Neurology 45 (1995) 1277-1285.
173. **Twomey JA, Espir MLE:**  
Paroxysmal symptoms as the first manifestations of multiple sclerosis.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 43 (1980) 296-304.
174. **Vaney C:**  
Schmerzen bei Multipler Sklerose.  
Schweiz Med Wschr 120 (1990) 1959-1964.
175. **Voltz R, Hohlfeld R:**  
Aktuelle Therapie der multiplen Sklerose - Hochdosierte intravenöse Therapie mit Kortikosteroiden.  
Nervenarzt 63 (1992) 773-775.
176. **Walther EU, Dang T, Hartung H-P, Hohlfeld R:**  
Bildung von neutralisierenden Antikörpern unter Therapie der multiplen Sklerose mit Interferon beta-1b.  
Nervenarzt 68 (1997) 935-939.
177. **Watkins SM, Espir M:**  
Migraine and multiple sclerosis.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 32 (1969) 35-37.
178. **Weilbach FX, Hartung HP:**  
Physikalisches Trauma und Multiple Sklerose.  
Nervenarzt 68 (1997) 940-944.
179. **Weiner HL, Hafler DA:**  
Immunotherapie of multiple sclerosis.  
Ann Neurol 23 (1988) 211-222.
180. **Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, Mc Quillen MP, Fosburg MT, Feldstein M, Orav EJ:**  
Double-blind study of true vs sham plasma exchange in patients treated with

- immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis.  
Neurology 39 (1989) 1144-1149.
181. **Weinshenker BG:**  
The natural history of multiple sclerosis.  
Neurolog Clin 13 (1995) 119-146.
  182. **Weinshenker BG:**  
The natural history of multiple sclerosis: update 1998.  
Semin Neurol 18 (1998) 301-307.
  183. **Weinshenker BG, Ebers GC:**  
The natural history of multiple sclerosis.  
Can J Neurol Science 14 (1987) 255-261.
  184. **Weinshenker BG, Sibley WA:**  
Natural history and treatment of multiple sclerosis.  
Curr Opin Neurol Neurosurg 5 (1992) 203-211.
  185. **Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy HJ, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC:**  
The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study:  
1. Clinical course and disability.  
Brain 112 (1989) 133-146.
  186. **Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy HJ, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC:**  
The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study:  
4. Application to planning and interpretation of clinical therapeutic trials.  
Brain 114 (1991) 1057-1067.
  187. **Whilock FA, Siskund MM:**  
Depression as a major symptom of multiple sclerosis.  
J Neurol Neurosurg Psychiat 43 (1980) 861.
  188. **Wiethölter H (2002):**  
Multiple Sklerose und verwandte Syndrome (Kapitel 10; S. 232-240). In: Peiffer J, Schröder JM, Paulus W (Hg.) (2002): Neuropathologie. Morphologische Diagnostik der Krankheiten des Nervensystems und der Skelettmuskulatur.  
3. Auflage - Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Barcelona et al.
  189. **Wötzel Ch, Wehner C, Pöllmann W, König N (1997):**  
Therapie der Multiplen Sklerose: ein interdisziplinäres Behandlungskonzept.  
Richard Pflaum Verlag GmbH & Co. KG; München · Bad Kissingen · Berlin · Düsseldorf · Heidelberg.
  190. **www.planet-wissen.de/pw/**  
2: Referenzreihe Multiple Sklerose  
Internet: Stand vom 01.06.2007
  191. **Zipp F, Hohlfeld R:**  
Aktuelle Therapie der Multiplen Sklerose: „T-Zell-Vakzination“.  
Nervenarzt 65 (1994) 424-425.
  192. **Zipp F, Sommer N, Rösener M, Dichgans J, Martin R:**  
Multiple Sklerose. Neue therapeutische Strategien im experimentellen Stadium.  
Nervenarzt 68 (1997) 94-101.

**Nachstehend folgen Quellen aus dem Internet:**

## Literatur im Internet: Stand Juni/Dezember 2007

11. **Joan E. Webber-Jones:**  
Effects of a Cognitive-Behavioral Program for Women with Multiple Sclerosis.  
Journal of Neuroscience Nursing, October 2005 • Volume 37, Number 5  
HTML-Version der Datei: <http://209.61.175.161/ce/pdf/0510b.pdf>
12. **Jun-ichi Satoh, Yusuke Nanri, Hiroko Tabunoki, Takashi Yamamura:**  
Microarray analysis identifies a set of CXCR3 and CCR2 ligand chemokines as early IFN $\beta$ -responsive genes in peripheral blood lymphocytes: an implication for IFN $\beta$ -related adverse effects in multiple sclerosis. ISSN 1471-2377-6-18  
BMC Neurology 6 (2006) 18.  
HTML-Version der Datei: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2377-6-18.pdf>.
13. **Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, et al.:**  
Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests.  
J Neurol 246 (1999] 770-775.  
<http://www.google.com/>
14. **Internationales Forum**  
aktualisiert die Diagnosekriterien für Multiple Sklerose: Tabelle 4: Revision 2005 der McDonald-Kriterien zur Diagnose von Multipler Sklerose. (Stand: Dezember 2007)  
<http://www.google.com/> **Stichworte:** (Multiple Sklerose + McDonald Kriterien)  
**Quelle:** Research/Clinical update  
National MS Society  
New York  
10. November 2005  
**Redaktion:**  
DMSG, Bundesverband e.V.  
16. Dezember 2005
15. **Zettl U.K. u. Mix E.:**  
MS – eine Krankheit mit vielen Gesichtern (Stand: Dezember 2007).  
<http://www.google.com/> **Stichworte:** (Multiple Sklerose + McDonald Kriterien)
16. **Prof. Dr. Peter Rieckmann, Prof. Dr. Klaus Toyka:**  
Multiple Sklerose (Stand: Dezember 2007).  
<http://www.google.com/> **Stichworte:** (Multiple Sklerose + McDonald Kriterien)
17. **Multiple Sklerose** (Synonyme: Encephalomyelitis disseminata, Polysklerose)  
<http://www.google.com/> **Stichworte:** (Multiple Sklerose + McDonald Kriterien)
18. **Kahmann A. u. Sindem E.:**  
Die neuen Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose  
Psychoneuro 29 (2003) 332-335.  
<http://www.google.com/> **Stichworte:** (Multiple Sklerose + McDonald Kriterien)

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. St. Evers für die freundliche Überlassung der interessanten Thematik, die weit genug gefasst war, mir nicht die Freiheit bei der Ausgestaltung der Arbeit zu nehmen. Bedanken möchte ich mich auch für die vielfältige Unterstützung durch immerwährende Diskussionsbereitschaft und die zahlreichen Anregungen.

Die vorliegende Arbeit wäre nicht möglich gewesen, ohne die außergewöhnlich gute und intensive Zusammenarbeit mit Herrn Dr. A. Ladas. Für die wertvollen Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung und die konstruktive, kritische Anleitung bei der Erstellung der Diskussion sowie die stets freundliche und sehr geduldige Unterstützung sei ihm an dieser Stelle noch einmal herzlich gedankt.

Den medizinisch-technischen Assistenten/-innen der Klinik danke ich für ihre Kooperation und die Überlassung der Räumlichkeiten und technischen Geräte.

Bedanken möchte ich mich des Weiteren bei allen freiwilligen Probanden, die sich für diese Studie so bereitwillig zur Verfügung gestellt haben.

Ein sehr herzlicher Dank gilt auch meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinen Freunden, die mir während meines gesamten Studiums und während der Erstellung dieser Dissertation mit Rat und Tat zur Seite standen. Insbesondere möchte ich auch Herrn Stefan Pavlic für seine liebevolle Unterstützung und entgegengebrachte Geduld und Aufmunterung danken. Nicht zuletzt ein Dank an alle anderen, die auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

# Lebenslauf

# ANHANG I:

Tab. I-1: Beschreibende Statistik nach Geschlecht: 1.-3. Untersuchung

Geschlecht		P3-Latenz-1	P3-Latenz-2	P3-Latenz-3	Alter-1 (Jahre)	Alter-2 (Jahre)	Alter (Jahre)	EDSS1	EDSS2	EDSS3
1=Männer	<b>N</b>	<b>64</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>64</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>64</b>	<b>18</b>	<b>7</b>
	X	409,14	409,67	413,29	39,02	41,50	44,57	3,938	3,472	3,929
	SD	6,45	7,34	6,73	9,40	10,15	10,03	2,033	1,440	1,205
	Min.	399	399	399	19	27	27	,00	1,0	2,0
	Max.	423	423	419	61	63	58	7,50	6,5	5,5
	Median	405	405	414	38	38,5	47	4	3,25	4
	Exzess	-1,078	-1,145	4,584	-,346	-,396	,682	-1,143	-,225	-,503
	Schiefe	,197	,317	-1,948	,173	,606	-,631	-,028	,445	-,367
2=Frauen	<b>N</b>	<b>104</b>	<b>24</b>	<b>4</b>	<b>104</b>	<b>24</b>	<b>4</b>	<b>104</b>	<b>24</b>	<b>4</b>
	X	407,82	409,42	409,50	36,96	38,17	39,50	2,837	3,479	4,125
	SD	6,56	6,72	5,20	9,60	10,44	5,97	1,931	2,008	2,394
	Min.	399	399	405	17	18	32	,00	1,0	1,5
	Max.	423	423	414	60	61	46	7,00	7,0	7,0
	Median	405	408	409,5	37	36	40	2	3	4
	Exzess	-1,022	-,861	-6,000	-,390	,390	-,416	-,842	-1,306	-1,518
	Schiefe	,323	,136	,000	,219	,605	-,423	,506	,310	,239
gesamt	<b>N</b>	<b>168</b>	<b>42</b>	<b>11</b>	<b>168</b>	<b>42</b>	<b>11</b>	<b>168</b>	<b>42</b>	<b>11</b>
	X	408,32	409,52	411,91	37,74	39,60	42,73	3,256	3,476	4,000
	SD	6,53	6,91	6,24	9,55	10,32	8,81	2,036	1,767	1,612
	Min.	399	399	399	17	18	27	,00	1,0	1,5
	Max.	423	423	419	61	63	58	7,50	7,0	7,0
	Median	405	405	414	37,5	37	42	3	3	4
	Exzess	-1,053	-1,006	,379	-,402	-,077	,034	-1,073	-,952	-,227
	Schiefe	,265	,220	-1,030	,191	,545	-,116	,298	,341	,197

Tab. I-2: Varianzanalyse nach Geschlecht: 1.-3. Untersuchung

Variablen:	Variationsursache	SAQ	Fg.	MAQ	F-Wert	p =
P3-Latenznorm-1 * Geschlecht	zG	69,380	1	69,380	1,631	,203
	iG	7059,263	166	42,526		
	G	7128,643	167			
P3-Latenznorm-2 * Geschlecht	zG	,643	1	,643	0,013	,909
	iG	1955,833	40	48,896		
	G	1956,476	41			
P3-Latenznorm-3 * Geschlecht	zG	36,481	1	36,481	0,932	,360
	iG	352,429	9	39,159		
	G	388,909	10			
Alter-1 (Jahre) * Geschlecht	zG	167,164	1	167,164	1,843	,176
	iG	15054,831	166	90,692		
	G	15221,994	167			
Alter-2 (Jahre) * Geschlecht	zG	114,286	1	114,286	1,074	,306
	iG	4255,833	40	106,396		
	G	4370,119	41			
Alter-3 (Jahre) * Geschlecht	zG	65,468	1	65,468	0,829	,386
	iG	710,714	9	78,968		
	G	776,182	10			
EDSS * Geschlecht	zG	48,023	1	48,023	12,37	,001
	iG	644,471	166	3,882		
	G	692,494	167			
EDSS2 * Geschlecht	zG	,000	1	,000	,000	,990
	iG	127,976	40	3,199		
	G	127,976	41			
EDSS3 * Geschlecht	zG	,098	1	,098	,034	,858
	iG	25,902	9	2,878		
	G	26,000	10			

## - Wilcoxon-Test: Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP)

Tab. I-3: Wilcoxon-Test für Paardifferenzen: Vergleich zwischen 1. und 2. Untersuchungstermin für 42 MS-Patienten (N = Fallanzahl, X±SD = Mittelwert ± Standardabweichung)

Variable:	1. Termin		2. Termin		Z-Wert	P ≤
	N <sup>(#)</sup>	X±SD	N <sup>(#)</sup>	X±SD		
P2 (ms)	32	264,41±25,7	32	265,81±30,16	-0,051 <sup>(a)</sup>	,959
N2 (ms)	37	342,30±60,6	35	345,57±44,03	-0,088 <sup>(a)</sup>	,930
P3 (ms)	42	482,71±74,2	42	467,19±47,33	-1,751 <sup>(a)</sup>	,080
Amplitude P3 (µV)	24	32,54±13,7	20	32,95±9,17	-0,849 <sup>(a)</sup>	,396
RTM (ms)	42	489,69±66,7	41	503,05±68,83	-1,341 <sup>(b)</sup>	,180
EDSS	42	3,31±1,70	42	3,48±1,77	-1,843 <sup>(b)</sup>	,065

<sup>(#)</sup> teilweise fehlende Angaben; <sup>(a)</sup> Basiert auf positiven Rängen. <sup>(b)</sup> Basiert auf negativen Rängen.

Tab. I-4: Wilcoxon-Test für Paardifferenzen: Vergleich zwischen 1. und 3. Untersuchungstermin für 11 MS-Patienten (N = Fallanzahl, X±SD = Mittelwert ± Standardabweichung)

Variable:	1. Termin		3. Termin		Z-Wert	P ≤
	N <sup>(#)</sup>	X±SD	N <sup>(#)</sup>	X±SD		
P2 (ms)	6	267,67±27,3	7	283,29±35,06	-1,095 <sup>(a)</sup>	0,273
N2 (ms)	7	361,86±100,9	10	355,00±49,82	-,105 <sup>(b)</sup>	0,917
P3 (ms)	11	492,73±91,38	11	477,82±51,05	-,357 <sup>(b)</sup>	0,721
Amplitude P3 (µV)	4	39,50±22,10	3	22,00±14,53	--	--
RTM (ms)	11	485,73±94,82	11	522,45±118,62	-,800 <sup>(b)</sup>	0,424
EDSS	11	3,955±1,753	11	4,00±1,613	-,531 <sup>(b)</sup>	0,595

<sup>(#)</sup> teilweise fehlende Angaben; <sup>(a)</sup> basiert auf positiven Rängen. <sup>(b)</sup> basiert auf negativen Rängen.

## - Medikamentöse Therapie

Tab. I-5: U-Test für Gruppen-Mittelwertdifferenzen: Vergleich zwischen „medikamentöser Therapie“ und „keiner Therapie“ beim 1. Untersuchungstermin für 168 MS-Patienten (N = Fallanzahl,  $X \pm SD$  = Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Variablen:	Therapie	N	$X \pm SD$	Z-Wert (*)	$p \leq$
Alter (Jahre)	Medik. Therapie	137	37,83 $\pm$ 9,70	-0,076	,940
	keine Therapie	31	37,35 $\pm$ 8,98		
Krankheitsdauer (Jahre)	Medik. Therapie	137	9,18 $\pm$ 7,19	-0,897	,369
	keine Therapie	31	7,71 $\pm$ 5,59		
EDSS	Medik. Therapie	137	3,45 $\pm$ 2,01	<b>-2,482</b>	<b>,013</b>
	keine Therapie	31	2,42 $\pm$ 1,95		
P2 (ms)	Medik. Therapie	100	267,04 $\pm$ 34,52	-0,615	,539
	keine Therapie	26	263,27 $\pm$ 42,74		
N2 (ms)	Medik. Therapie	117	332,01 $\pm$ 52,49	-0,846	,397
	keine Therapie	29	321,00 $\pm$ 44,43		
P3 (ms)	Medik. Therapie	137	466,31 $\pm$ 63,06	-0,562	,574
	keine Therapie	31	455,42 $\pm$ 47,63		
Amplitude P3 ( $\mu$ V)	Medik. Therapie	72	38,07 $\pm$ 21,02	-1,621	,105
	keine Therapie	23	44,91 $\pm$ 18,53		
RTM (ms)	Medik. Therapie	137	496,87 $\pm$ 91,49	-0,266	,790
	keine Therapie	31	518,00 $\pm$ 127,71		

(\*) Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$

Nachstehend folgen Gruppenvergleiche mittels des Mann-Whitney-Wilcoxon-/U-Tests zwischen medikamentöser Therapien und/oder keiner Therapie.

Tab. I-6: U-Test für Gruppen-Mittelwertdifferenzen: Vergleich zwischen „Betaferone Therapie“ und „keiner Therapie“ beim 1. Untersuchungstermin für 103 MS-Patienten (N = Fallanzahl,  $X \pm SD$  = Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Variablen:	Therapie	N	$X \pm SD$	Z-Wert (*)	$P \leq$
Alter (Jahre)	Betaferone	72	36,43 $\pm$ 9,81	-0,511	,609
	keine Therapie	31	37,35 $\pm$ 8,98		
Krankheitsdauer (Jahre)	Betaferone	72	7,54 $\pm$ 5,91	-0,242	,809
	keine Therapie	31	7,71 $\pm$ 5,59		
EDSS	Betaferone	72	2,94 $\pm$ 1,89	-1,368	,171
	keine Therapie	31	2,42 $\pm$ 1,95		
P2 (ms)	Betaferone	53	256,85 $\pm$ 27,02	-0,866	,386
	keine Therapie	26	263,27 $\pm$ 42,74		
N2 (ms)	Betaferone	64	319,80 $\pm$ 48,36	-0,747	,455
	keine Therapie	29	321,00 $\pm$ 44,43		
P3 (ms)	Betaferone	72	460,64 $\pm$ 65,71	-0,259	,796
	keine Therapie	31	455,42 $\pm$ 47,63		
Amplitude P3 ( $\mu$ V)	Betaferone	46	42,28 $\pm$ 21,98	-0,637	,524
	keine Therapie	23	44,91 $\pm$ 18,53		
RTM (ms)	Betaferone	72	476,49 $\pm$ 85,29	-1,186	,235
	keine Therapie	31	518,00 $\pm$ 127,71		

(\*) Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  : 3 = 0,0167

Tab. I-7: U-Test für Gruppen-Mittelwertdifferenzen: Vergleich zwischen „Copaxonen-Therapie“ und „keiner Therapie“ beim 1. Untersuchungstermin für 96 MS-Patienten (N = Fallanzahl, X±SD = Mittelwert ± Standardabweichung)

Variablen:	Therapie	N	X±SD	Z-Wert (*)	P ≤
Alter (Jahre)	Copaxone	65	39,38±9,41	-0,702	,486
	keine Therapie	31	37,35±8,98		
Krankheitsdauer (Jahre)	Copaxone	65	10,98±8,06	-1,983	,047
	keine Therapie	31	7,71±5,59		
EDSS	Copaxone	65	4,00±2,01	-3,270	<b>,001</b>
	keine Therapie	31	2,42±1,95		
P2 (ms)	Copaxone	47	278,53±38,54	-2,132	,033
	keine Therapie	26	263,27±42,74		
N2 (ms)	Copaxone	53	346,75±53,92	-2,546	<b>,011</b>
	keine Therapie	29	321,00±44,43		
P3 (ms)	Copaxone	65	472,60±59,86	-0,680	,497
	keine Therapie	31	455,42±47,64		
Amplitude P3 (µV)	Copaxone	26	30,62±17,17	-2,735	<b>,006</b>
	keine Therapie	23	44,91±18,53		
RTM (ms)	Copaxone	65	519,45±93,46	-0,784	,433
	keine Therapie	31	518,0±127,71		

(\*) Signifikanzniveau  $p \leq 0,05 : 3 = 0,0167$

Tab. I-8: U-Test für Gruppen-Mittelwertdifferenzen: Vergleich zwischen „Betaferone-„ und „Copaxonen-Therapie“ beim 1. Untersuchungstermin für 137 MS-Patienten (N = Fallanzahl, X±SD = Mittelwert ± Standardabweichung)

Variablen:	Therapie	N	X±SD	Z-Wert (*)	P ≤
Alter (Jahre)	Betaferone	72	36,43±9,81	-1,641	,101
	Copaxone	65	39,38±9,41		
Krankheitsdauer (Jahre)	Betaferone	72	7,54±5,91	-3,122	<b>,002</b>
	Copaxone	65	10,98±8,06		
EDSS	Betaferone	72	2,94±1,89	-3,444	<b>,001</b>
	Copaxone	65	4,00±2,01		
P2 (ms)	Betaferone	53	256,85±27,02	-3,680	<b>,0002</b>
	Copaxone	47	278,53±38,54		
N2 (ms)	Betaferone	64	319,80±48,36	-1,724	,085
	Copaxone	53	346,75±53,92		
P3 (ms)	Betaferone	72	460,64±65,71	-2,211	,027
	Copaxone	65	472,60±59,86		
Amplitude P3 (µV)	Betaferone	46	42,28±21,98	-2,815	<b>,005</b>
	Copaxone	26	30,62±17,17		
RTM (ms)	Betaferone	72	476,49±85,29	-2,889	<b>,004</b>
	Copaxone	65	519,45±93,46		

(\*) Signifikanzniveau  $p \leq 0,05 : 3 = 0,0167$

## - Nichtparametrische Korrelationen nach Spearman:

Tab. I-9: Spearman-Korrelationen: 1. Untersuchungstermin (N=168)

Code/Variablen <sup>(1)</sup>		V03a	V03b	D01	V11	V17	V20	V23	V26	V29
V03a: P3-Latenznormwert	Rho=	1,0								
	p=	.								
	N=	168								
V03b: Alter (Jahre)	Rho=	,906	1,0							
	p=	<b>,000</b>	.							
	N=	168	168							
D01: Krankheitsdauer (Jahre)	Rho=	,412	,482	1,0						
	p=	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.						
	N=	168	168	168						
V11: EDSS	Rho=	,380	,456	,517	1,0					
	p=	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.					
	N=	168	168	168	168					
V17: P2 (ms)	Rho=	,129	,155	,368	,448	1,0				
	p=	,151	,083	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.				
	N=	126	126	126	126	126				
V20: N2 (ms)	Rho=	,226	,252	,341	,546	,765	1,0			
	p=	<b>,006</b>	<b>,002</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.			
	N=	146	146	146	146	126	146			
V23: P3 (ms)	Rho=	,261	,299	,370	,462	,518	,669	1,0		
	p=	<b>,001</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.		
	N=	168	168	168	168	126	146	168		
V26: Amplitude P3 (µV)	Rho=	-,178	-,147	-,099	-,217	-,313	-,445	-,333	1,0	
	p=	,084	,154	,338	<b>,034</b>	<b>,003</b>	<b>,000</b>	<b>,001</b>	.	
	N=	95	95	95	95	86	92	95	95	
V29: RTM (ms)	Rho=	,164	,172	,236	,198	,421	,424	,490	-,303	1,0
	p=	<b>,033</b>	<b>,026</b>	<b>,002</b>	<b>,010</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,003</b>	.
	N=	168	168	168	168	126	146	168	95	168

<sup>(1)</sup> Signifikanzgrenze  $p \leq 0,05$