

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

**Untersuchungen zum
Selenspiegel bei Multipler Sklerose
- eine kontrollierte Studie -**

INAUGURAL DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Harrsen, Ina

aus Miltenberg/Main

2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof.Dr. S.Knecht

2. Berichterstatter: Prof.Dr. D.Seidel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2007

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof.Dr.Dr.h.c. E.B.Ringelstein
Referent: Prof.Dr. S.Knecht
Koreferent: Prof.Dr. D.Seidel

ZUSAMMENFASSUNG:

Untersuchungen zum Selenspiegel bei Multipler Sklerose - eine kontrollierte Studie

VERFASSERIN: Harrsen, Ina

Vorrangiges Ziel der Studie war es, die Selenkonzentration von Patienten mit Multiple Sklerose und einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Die repräsentativen Stichproben bestanden aus 191 Patienten mit Multipler Sklerose unterschiedlichen Geschlechts, Lebensalters, und Schweregrades und 112 Kontrollen (Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen). Die Selenkonzentrationen wurden im Vollblut bestimmt.

Bei Patienten mit Multipler Sklerose konnte ein durchschnittlicher Selenspiegel von 87,11 µg/l (sd = 26,1) gemessen werden (Kontrollgruppe: M = 86,23 µg/l, sd = 19,4). Der ermittelte Selenwert lag im unteren Drittel der in der Literatur angegebenen Referenzwerte, jedoch nicht im Selen-Mangelbereich.

Da eine verminderte Selenkonzentration durch Alterseffekte nicht ausgeschlossen werden kann, wurde aus der MS-Gesamtstichprobe eine mit der Kontrollgruppe nach Alter parallelisierte Substichprobe gebildet. Im Vergleich dieser neu gebildeten Stichproben konnte dann doch eine geringere Selenkonzentration bei MS-Patienten (M = 84,61 µg/l, sd = 20,3) gegenüber einer vergleichbar alten Kontrollgruppe (M = 91,48 µg/l, sd = 19,3) gefunden werden.

Unterschiede in der Selenkonzentration wurden ebenfalls in der primär progredienten und sekundär chronisch-progredienten Verlaufsform in Abhängigkeit von den Schweregrad-Einschätzungen in der EDSS gefunden. Multiple Sklerose-Patienten mit hohem EDSS zeigten niedrigere Selenkonzentrationen als Patienten mit geringeren EDSS-Werten.

Es konnten keine Geschlechtsunterschiede in den Selenkonzentrationen zwischen Frauen und Männern in den Vergleichs-Untergruppen Alter, Schweregrad und Verlaufstyp der Multiplen Sklerose gefunden werden.

Zusammenhänge zwischen erniedrigtem Selenspiegel und dessen Rolle als möglicher Cofaktor in der Ätiopathogenese der Multiplen Sklerose bleiben auch nach der vorliegenden Studie spekulativ.

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2007

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen und Grafiken

1. <u>Einleitung und Fragestellung</u>	1
1.1. Die Multiple Sklerose	1
1.1.1. Allgemeines und historische Aspekte	1
1.1.2. Klinische Symptomatik	3
1.1.3. Epidemiologie	4
1.1.4. Ätiologie und Pathogenese	5
1.1.4.1. Genetische Einflussfaktoren	6
1.1.4.2. Exogene Einflussfaktoren	7
1.1.4.3. Autoimmunpathogenese	9
1.1.5. Histopathologie	11
1.1.6. Diagnostik und Diagnosekriterien	12
1.1.7. Verlaufsformen und Prognose	16
1.2. Selen	19
1.2.1. Vorkommen und physiologische Bedeutung	19
1.2.2. Der normale Selenspiegel	24
1.2.3. Selen-assoziierte Erkrankungen	27
1.2.3.1. Keshan-Disease	27
1.2.3.2. Kaschin-Beck-Krankheit	27
1.2.3.3. Epidemische Neuropathie	27
1.2.3.4. Endemischer myxödematöser Kretinismus	28
1.2.3.5. Vermutete Selen-Mangel- assoziierte Erkrankungen in Europa	28
1.2.3.6. Selenosis	29
1.2.4. Die Bedeutung der Freien Radikale (Reaktive Sauerstoffspezies)	30
1.2.5. Oxidativer Stress	31
1.2.6. Antioxidantien	32
1.2.7. Oxidativer Stress als Partialfaktor in der MS-Pathogenese	33
1.2.8. Selenspiegel-Untersuchungen bei MS	36
1.2.9. Selen-Supplementierung bei MS	37
1.3. Fragestellung nach Einleitung	39

2. <u>Beschreibung der Methodik</u>	40
2.1. Die Patienten	40
2.1.1. Ein – und Ausschlusskriterien von Patienten	41
2.1.2. Stichprobenrekrutierung	41
2.1.3. Charakterisierung der MS-Patienten	42
2.1.3.1. Die Expanded Disability Status Scale (EDSS)	42
2.1.3.2. Der Progressionsindex	44
2.2. Bestimmung des Selenspiegels im Vollblut	44
2.2.1. Analyseverfahren	44
2.2.2. Statistische Auswertung	46

3. <u>Ergebnisse</u>	48
3.1. Beschreibung der Patientengruppen	48
3.1.1. Verteilung der Diagnosen in der Kontrollgruppe	48
3.1.2. Geschlechterverteilung	48
3.1.3. Altersverteilung	49
3.1.4. Beschreibung der MS-Gruppe	49
3.1.4.1. Erkrankungsbeginn	49
3.1.4.2. Verlaufsformen	50
3.1.4.3. Erkrankungsdauer	54
3.1.4.4. Einteilung nach Schweregraden (EDSS)	55
3.1.4.5. Einteilung nach Progressionsindex	57
3.1.5. Vergleich der Laborwerte CRP und Kreatinin	57
3.2. Ergebnisse der Selenspiegel-Untersuchungen	58
3.2.1. Selenspiegel-Vergleich MS-Patienten und Kontrollgruppe	58
3.2.2. Selenspiegel von MS-Patienten im Geschlechtervergleich	59
3.2.3. Selenspiegel in Abhängigkeit vom Lebensalter	59
3.2.4. Selenspiegel in beiden Gruppen in einer nach Lebensalter angeglichenen Stichprobe	61
3.2.5. Selenspiegel von MS-Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad (EDSS)	63
3.2.6. Selenspiegel von MS-Patienten in Abhängigkeit von der Verlaufsform	65

4. <u>Diskussion</u>	66
4.1. Diskussion der Methodik	66
4.1.1. War die MS-Stichprobe repräsentativ?	66
4.1.2. War die Diagnose MS sicher?	67
4.1.3. Zur Einordnung des MS-Schweregrades durch die EDSS	67
4.1.4. Zur Frage der Unterschiedlichkeit beider Vergleichsgruppen	68
4.1.5. Zur Validität und Reliabilität von Selen-Bestimmungen	70
4.2. Diskussion der Ergebnisse	71
4.2.1. Vergleich unserer Selenwerte in der MS-Gruppe mit sog. Normalwerten aus der Literatur	71
4.2.2. Vergleich unserer Selenwerte in der MS-Gruppe mit entsprechenden Daten für ms-krankte in der Literatur	73
4.2.3. Vergleich unserer Selenwerte in der MS-Gruppe mit der Kontrollgruppe	74
4.2.4. Selenwerte der MS-Gruppe in Abhängigkeit vom Lebensalter	75
4.2.5. Selenwerte der MS-Gruppe in Abhängigkeit vom Geschlecht	76
4.2.6. Selenwerte der MS-Gruppe in Abhängigkeit von der EDSS	77
4.2.7. Selenwerte der MS-Gruppe in Abhängigkeit von der Verlaufsform	79
<hr/>	
5. <u>Zusammenfassung</u>	80
<hr/>	
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	82
<hr/>	
Danksagung	112
<hr/>	
Lebenslauf	113

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Poser-Kriterien

Tabelle 2: McDonald-Kriterien

Tabelle 3: EDSS-Schweregrade und Altersmittelwerte

Tabelle 4: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr

Tabelle 5: Selenkonzentrationen im Blutserum

Tabelle 6: Studien zur Selenkonzentration im Vollblut

Tabelle 7: Funktionen von Selen

Tabelle 8: Halbwertszeit freier Radikale

Tabelle 9: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Tabelle 10: Referenzwerte für die Selenkonzentrationen im Vollblut

Tabelle 11: Diagnosen in der MS-Experimental- und Kontrollgruppe

Tabelle 12: Korrelation des Selenspiegels mit Schweregrad, Progressionsindex
und Alter

Tabelle 13: Studien zur Selenkonzentration bei MS-Patienten und Kontrollgruppen

Verzeichnis der Grafiken

- Grafik 1: Beginn der MS in Lebensjahren
- Grafik 2: Beginn der MS in Lebensjahren im Geschlechtervergleich
- Grafik 3: Häufigkeit der Verlaufsformen der MS
- Grafik 4: Geschlechterverteilung in den Verlaufsformen
- Grafik 5: Altersverteilung in den Verlaufsformen
- Grafik 6: Verlaufsformen und Erkrankungsbeginn
- Grafik 7: Erkrankungsdauer in 5-Jahres-Kategorien
- Grafik 8: Prozentuale Verteilung der Schweregradausprägungen in der EDSS
- Grafik 9: Interaktion der Schweregrad-Einschätzung in der EDSS mit der Erkrankungsdauer und dem Lebensalter
- Grafik 10: Schweregrad-Einschätzungen der EDSS in den Verlaufsformen
- Grafik 11: Selenkonzentrationen innerhalb und außerhalb des Referenzwertes
- Grafik 12: Korrelationen zwischen Alter und Selenspiegel
- Grafik 13: Selenkonzentrationen in der MS-Experimentalgruppe in Alterskategorien
- Grafik 14: Selenspiegel in einer nach Lebensalter angeglichenen Stichprobe
- Grafik 15: Selenkonzentration in primär progredienter und sekundär progredienter Verlaufsform in Beziehung zur Schweregradeinschätzung der EDSS
- Grafik 16: Selenspiegel in den verschiedenen Verlaufsformen

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Die Multiple Sklerose

1.1.1 Allgemeines und historische Aspekte

Die Multiple Sklerose wurde erstmalig 1868 von dem französischen Nervenarzt Jean-Martin Charcot detailliert beschrieben. Die nach seinem Eindruck bei dieser Erkrankung häufige Symptomkombination aus Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache trug später seinen Namen. Verstarben die Patienten, wiesen sie charakteristische neuropathologische Veränderungen auf, was ihn später dazu veranlasste, der Erkrankung den Namen "sclerose en plaques" (Charcot, 1893) zu geben.

Die Multiple Sklerose (lat.: *Multiplex*: vielfach; griech.: *skleros*: verhärtet - im folgenden nach klinischem Sprachgebrauch durchgehend als "MS" abgekürzt) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung ausschließlich des zentralen Nervensystems (Gehirn und Rückenmark). Hierbei kommt es zu lokal-begrenzten herdförmigen entzündlichen Zellinfiltrationen (Inflammation) und Demyelinisationsvorgängen der im zentralen Nervensystem von den Oligodendrozyten gebildeten Markscheiden ("Markschattenherde") und zu einer begleitenden Schädigung der Axone ("axonal loss") kommt. Durch Astrozyten werden die Entmarkungsherde (Plaques) vernarbt bzw. durch Narbengewebe ersetzt (Sklerosierung). Parallel hierzu kommt es auch zu partiellen Remyelinisationen im Sinne reparativer Vorgänge.

Entmarkungsherde finden sich sehr häufig in der periventrikulären weißen Substanz des zentralen Nervensystems, weiterhin im Bereich der vorderen Sehbahn, im Hirnstamm und Cerebellum sowie innerhalb der langen Bahnsysteme des zervikothorakalen Rückenmarks. In der Folge kommt es zu einer Herabsetzung der zentralen Impulsleitungsgeschwindigkeit oder zu einer gestörten oder fehlenden Signalübertragung.

Eigentlich schon von Neuropathologen vor über 100 Jahren beschrieben, wies die Arbeitsgruppe um Trapp vor wenigen Jahren (Trapp et al. 1998) noch einmal

darauf hin, dass es bei der MS in wechselnder Ausprägung auch immer zu axonalen Schädigungen kommt. Nach Diestel et al. (2003) werden nicht nur die Markscheiden, sondern auch Nervenzellen selbst zerstört (vgl. auch Noseworthy et al., 2000).

Somit wird, entgegen früherer Vorstellungen, nicht nur die weiße Substanz, sondern auch die graue Substanz (Kortex und tiefe Hirnkerne) des Hirns geschädigt (Gold et al., 2005). Das Ausmaß der neuroaxonalen Schädigung korreliert dabei mit den bleibenden klinischen Defiziten des MS-Erkrankten (z. B. Gold et al., 2005; Kornek et al., 2000). Diese neueren Vorstellungen widerlegen das seit über 100 Jahren bis dato unbestrittene Konzept der MS als einer typischen ausschließlichen "Entmarkungskrankheit", demzufolge metabolische, nutritive, genetische oder entzündlich-autoimmunologische Hypothesen zur Demyelinisierung die Vorstellungen zur Ätiopathogenese jahrzehntelang dominierten.

Vor dem Hintergrund des wiedererlangten Wissens um die bei der MS immer auch vorhandene neuroaxonale Degeneration mit ihren bleibenden Defekten rückten demnach auch wieder Aspekte zur Pathogenese der Neurodegeneration (z. B. oxidativer Stress, freie Radikale, Neurotoxine, Stoffwechselstörungen) aber auch relative Mangelsituationen essentieller Substanzen, die an diesen Prozessen beteiligt sein könnten, in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses. Dies sei hier nur ein erster Hinweis, warum uns in diesem Zusammenhang Untersuchungen zum Selen-Spiegel bei MS-Erkrankten interessierten.

Noch immer bleibt spekulativ, ob bei der Pathogenese der MS immunologisch-inflammatorische Prozesse (Schübe, Entmarkungen) unabhängig von neurodegenerativen Prozessen ("axonal loss", Atrophie, bleibendes Defizit oder Progression) ablaufen oder ob sich beide Prozesse einander bedingen oder unterhalten.

1.1.2 Klinische Symptomatik

Es gibt weder ein charakteristisches Leitsymptom noch eine MS-typische Symptomkonstellation. Die noch von Charcot beschriebene o. a. Trias kommt nur bei etwa 10 % der Fälle und dann meist auch nur in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung vor.

Entsprechend der multilokulären Manifestation der MS, die heute synonym auch als Enzephalomyelitis disseminata bezeichnet wird, ist das klinische Bild unspezifisch und breit gefächert. Durch die Zerstörung der Markscheiden und Nervenzellen im Bereich des zentralen Nervensystems kommt es zu neurologischen Symptomen, die nahezu alle Gehirn- und Rückenmarksfunktionen betreffen können ("Krankheit mit den 1000 Gesichtern"). Häufige Initial- bzw. Frühsymptome sind in knapp der Hälfte der Fälle Sehstörungen (Retrobulbärneuritis), Sensibilitätsstörungen unterschiedlichster Art, Störungen des Feinhandgeschicks und meist spastische Paresen unterschiedlicher Ausprägung und Lokalisation (z. B. Poser et al., 1982; Weinshenker, 1998; Vass, 2006).

Häufige Funktionsstörungen in fortgeschrittenen Stadien (vgl. Dressel, 2000) sind spastische Para- und Tetraparesen, Störungen der Sensibilität, cerebelläre Störungen wie Ataxie, Nystagmus und Intentionstremor, Visusbeeinträchtigungen und optokinetische Störungen, Sprech- und Schluckstörungen, Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen sowie paroxysmale Phänomene (Trigeminusneuralgien, Anfälle).

Daneben zeigen sich häufig die in ihrer Alltags-Relevanz von Betroffenen, Umfeld und Behandlern sehr oft unterschätzten neuropsychologischen Symptome wie Hirnleistungsstörungen unterschiedlicher Ausprägung bis hin zur Demenz. Gold et al. (2001) berichten, dass bis zu 70% der MS-Erkrankten im Verlauf bedeutsame kognitive Beeinträchtigungen aufweisen. Die kognitiven Beeinträchtigungen beeinflussen u. a. die Arbeitsfähigkeit, das soziale Integritätsniveau und die Lebensqualität der Patienten (vgl. auch Engel et al., 2005).

Weiterhin treten psychopathologische Symptome wie Depressionen, Persönlichkeitsstörungen oder selten auch organische Psychosen auf. Frauen sollen häufiger die Diagnose einer Depression als komorbide psychische Störung zeigen (vgl. z. B. Buchanan et al., 2003). Arnett und Randolph (2006) fanden bei MS-Erkrankten signifikante Zusammenhänge zwischen der Ausprägung depressiver Symptome und der Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme sowie im Längsschnittverlauf eine Wechselwirkung zwischen der Intensität depressiver Symptome und wechselnder Intensität aktiver Bewältigungsstrategien in der Krankheitsverarbeitung.

Ebenso ist das Symptom der vorzeitigen Ermüdbarkeit (Fatigue) mit depressiven Symptomen und einer Verringerung der Lebensqualität assoziiert (vgl. Pittion-Vouyovitch et al., 2006). Die Ausprägung des Fatigue-Syndroms soll nach Smith und Arnett (2005) mit dem Beschäftigungsstatus (arbeitslos vs. beschäftigt) und der Qualität des Beschäftigungsverhältnisses zusammenhängen (vgl. auch Miller und Dishon, 2006).

1.1.3 Epidemiologie

Die MS ist eine der häufigsten organischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Weltweit sollen nach Schätzungen 1 - 2 Millionen Menschen von MS betroffen sein. Mit Prävalenzraten von 60 - 100 auf 100.000 Personen ist die MS in Nordeuropa und Nordamerika die häufigste und klinisch relevanteste demyelinisierende Erkrankung (Janke et al., 2004). Hein und Hopfenmüller (2000) geben die Gesamtzahl der in Deutschland an MS erkrankten in einer Hochrechnung mit circa 122.000 Personen an. Dies entspricht einer aktuellen Prävalenzrate von 149,1 Personen auf 100.000 Einwohner. Vergleichbare oder gar höhere Prävalenzzahlen finden sich in nordeuropäischen Ländern. Grytten et al. (2006) fanden in einer Längsschnittuntersuchung über 50 Jahre in Norwegen Prävalenzzahlen von 191 auf 100.000 für Frauen und von 109 auf 100.000 für Männer.

Die jährliche Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) liegt in Deutschland bei ca. 3,5 - 5 pro 100.000 Einwohner (Flachenecker et al. 2005). Die meisten Erstsymptome

der MS (70 %) finden sich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr bei einem Erkrankungsgipfel um das 30. Lebensjahr (vgl. Flachenecker und Zettl, 2002).

Das Verhältnis von Frauen zu Männer wird mit circa 2 : 1 angegeben (Compston, 1999; Ford et al., 2002). Der Prävalenz-Unterschied zwischen den Geschlechtern wird insbesondere bei sehr frühem (vor dem 16. Lebensjahr) oder spätem Krankheitsbeginn (nach dem 45. Lebensjahr) beobachtet, wobei die Ursache für die unterschiedliche geschlechtsspezifische Prävalenz nicht ausreichend bekannt ist. Unter Bezug auf das Thema dieser Arbeit sei auf eine Hypothese von Johnson (2000) verwiesen, wonach der erhöhte Bedarf an Antioxidantien, wie z. B. Zink, von heranwachsenden Mädchen sowie ein partieller Verlust von Antioxidantien während der Menstruation bzw. von für die Antioxidation benötigten Vitamine B2, B6, D oder Magnesium in diesem Zusammenhang diskutiert wird.

Cerghet et al. (2006) fanden bei männlichen Mäusen eine höhere Dichte der Oligodendrozyten im Corpus callosum, in der Fornix und im Rückenmark, auch erwiesen sich die Oligodendrozyten bei den männlichen Tieren als langlebiger. Die Autoren vermuten, dass durch eine stärkere Myelinproduktion das Erkrankungsrisiko für Entmarkungskrankheiten bei männlichen Individuen daher auch geringer sein könnte.

Generell ist aber auch von anderen Autoimmunerkrankungen eine unterschiedliche geschlechtsspezifische Prävalenz bekannt, was auf einen möglichen immungenetischen Hintergrund hindeuten mag.

1.1.4. Ätiologie und Pathogenese

Vorstellungen zur Ätiopathogenese gehen in die Richtung eines multifaktoriellen Geschehens, wobei die eigentliche Ätiologie noch immer unbekannt ist.

Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei der MS um ein heterogenes Syndrom handelt, bei dem genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und eine Störung des Immunsystems interagieren (z. B. Gold, 2006). Dies bedeutet, dass aufgrund der multifaktoriellen Genese, der unterschiedlichen pathogenetischen

Schädigungsmuster, der Vielfalt der klinischen Ausprägung und Verläufe die nosologische Entität der Erkrankung MS heute mehr denn je in Frage gestellt wird.

1.1.4.1 Genetische Einflussfaktoren

Zum Nachweis eines genetischen Einflussfaktors wurden Familienuntersuchungen durchgeführt. Bisherige Studien hierzu lieferten statistische Korrelationen ohne Beschreibung eines genauen Erbgangs. Es konnte gezeigt werden, dass die Konkordanzraten mit der Nähe des Verwandtschaftsverhältnisses ansteigen. Sadovnick et al. (1993) fanden in einer frühen 7,5-Jahres-Katamnese an kanadischen Zwillingen Konkordanzraten von 2,4 – 4,7 % bei bizygoten und von 25,9 – 30,8 % bei monozygoten Zwillingen für das Auftreten einer MS. Die Stichprobe wurde bis Ende der 90er Jahre im Verlauf weiter beobachtet und angereichert. Willer et al. (2003) geben in dieser Stichprobe Konkordanzraten von 25,3 % für monozygote und 5,4 % für bizygote Zwillinge und 2,9 % für Geschwister an. Ähnliche Ergebnisse fanden Hansen et al. (2005a, 2005b) für eine dänische Stichprobe mit Konkordanzzahlen von 24 % für monozygote und 3 % für bizygote Zwillingspaare. Für das erhöhte gemeinsame Erkrankungsrisiko für monozygote Zwillinge wird eine gemeinsame genetische Veranlagung verantwortlich gemacht. Diese Befunde unterstützen die Hypothese eines genetisch bedingten Partialfaktors in der Ätiologie der MS (vgl. Ebers et al., 1995).

Weiterhin werden durch die Rasse bedingte Suszeptibilitätsunterschiede bei der MS angenommen. Kaukasier, insbesondere Nordeuropäer, haben ein deutlich höheres Erkrankungsrisiko als etwa Afroamerikaner oder Asiaten (z. B. Ebers und Sadovnick, 1994).

Circa 50 Krankheiten, zumeist Autoimmunerkrankungen, sind mit den Human-Leucocyte-Antigen (HLA-DR-Gene, Subtypen: HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR4, DQ6) mit Locus auf Chromosom 6p21 assoziiert (Mitrovic et al., 1999). Die HLA-DR2-Variante tritt in Nordeuropa bei an MS erkrankten Personen viermal häufiger auf als in der Durchschnittsbevölkerung (Oksenberg et al., 1993; Oksenberg et

al., 2001). Celius et al. (2000) fanden in einer norwegischen Stichprobe MS-Erkrankter signifikant mehr Frauen als Männer mit HLA-DR2 und DQ6 sowie, unabhängig vom Geschlecht, eine negative Korrelation zum Erkrankungsalter. Demnach fanden sich bei jüngeren MS-Erkrankten häufiger die HLA-DR2- und DQ6-Varianten.

1.1.4.2. Exogene Einflussfaktoren

Während die Studien zur Konkordanz und der Identifizierung von Kandidatengeneten ein genetisch disponiertes Erkrankungsrisiko annehmen, kann durch die geographisch unterschiedliche Verteilung der MS, neben einem erhöhten Erkrankungsrisiko für bestimmte Rassen oder Volksgruppen, auch eine erhöhtes Risiko durch Umwelteinflüsse vermutet werden (vgl. Sadovnick et al., 2005). Die weltweite Verbreitung der MS entspricht einem Nord-Süd-Gradienten. Die Erkrankungsraten sind dabei hoch korreliert mit der geografischen Lage. MS tritt vorwiegend in gemäßigten Klimazonen auf und ist besonders häufig zwischen dem 40. und 60. Breitengrad in der nördlichen Hemisphäre zu finden (vgl. z. B. Kurtzke, 1977; Kurtzke, 1995). Tropische und subtropische Regionen sind kaum betroffen. In Äquatornähe oder in Japan kommt MS sehr selten vor, während Skandinavien und Großbritannien besonders häufig betroffen sind (vgl. Ebers, 1999). Kaukasier skandinavischer und schottischer Abstammung sollen in erster Linie prädisponiert sein (vgl. z. B. Hogancamp et al., 1997; Rothwell und Charlton, 1998). Deutschland gehört ebenfalls zu den Hochrisikogebieten.

In Migrationsstudien wurden die Erkrankungshäufigkeiten für eine MS bei Personen untersucht, die von einem Land mit geringer Prävalenz in ein Land mit hoher Prävalenz für MS oder umgekehrt auswanderten (z. B. Marrie, 2004). In einer Literaturübersicht von mehreren Migrationsstudien konnten von Gale und Martyn (1995) zwei gleichbleibende Effekte der Migration erkannt werden. Unter den Personen, die aus einer Region mit hoher Prävalenz in ein Land mit niedriger Prävalenz auswanderten, zeigte sich eine Abnahme der Erkrankungsrate. Andererseits neigen Personen, die in die entgegen gesetzte Richtung abwandern, die niedrige Erkrankungshäufigkeit ihres Ursprungslandes beizubehalten. Weiterhin wurde festgestellt, dass Personen, die nach den ersten zwei Dekaden

des Lebensalters (bzw. nach dem 15. Lebensjahr) umsiedeln, das Erkrankungsrisiko des Heimatlandes beibehalten, diejenigen, die früher umsiedeln, passen sich den Prävalenzraten der neuen Region an. Elian et al. (1990) fanden z. B. unter den in England geborenen Kindern asiatischer- und afrikanischer Migranten keinen Unterschied im Erkrankungsrisiko im Vergleich zur englischen Bevölkerung.

Das würde bedeuten, dass während der Kindheit und Adoleszenz das Erkrankungsrisiko determiniert wird (vgl. Poser, 1995; Materljan, 1996; Janke und Kieseier, 2004). Diskutiert wird hier ein infektiöses Agens als kritischer Umweltfaktor. In Frage käme z. B. eine spät erworbene Virusinfektion, wobei jahrelang die Maserninfektion in den Blickpunkt des Interesses rückte. Auch andere virale Infekte (Paramyxo-Viren, Staupe) wurden diskutiert.

Auf den Faröer-Inseln waren bis 1939 keine Erkrankungen einer MS bekannt (vgl. Johnson et al., 1980). Zwischen 1943 und 1960 wurden 24 Erkrankungsfälle diagnostiziert. Da die Faröer-Inseln zu Beginn dieser Zeit von britischen Truppen besetzt wurden, also von Personen aus einem Hochrisikoland, wurde eine Infektion als Krankheitsverursachung angenommen, ohne jedoch trotz großer wissenschaftlicher Bemühungen einen Erreger identifizieren zu können.

Nachdem trotz weltweiten Bemühens nie ein einzelnes (spezifisches) "MS-Virus" gefunden werden konnte, ging man davon aus, dass möglicherweise einer Reihe von u. a. völlig unspezifischen infektiösen Erregern "Triggerfunktionen" in dieser kritischen Lebensphase (Pubertät) zuzuschreiben sind.

Weiterhin werden immer wieder in der Literatur kontroverse Zusammenhänge zwischen dem Risiko einer erneuten Exazerbation einer MS und Stressoren bzw. akuten Belastungsreaktionen beschrieben (z. B. Mohr et al., 2004). Unter der neuen Bezeichnung "Psychoimmunologie" werden derartige Einflussfaktoren auf das Immunsystem untersucht. Dass "Stress krank macht", auch im Sinne einer erhöhten Infektanfälligkeit, gehört jedoch seit jeher zur alltäglichen Erfahrung.

1.1.4.3. Autoimmunpathogenese

Immunpathogenetische Vorstellungen zur MS dominieren seit ca. zwanzig Jahren eindeutig unser Verständnis vom Entstehen dieser Erkrankung. Ihnen gilt seither weltweit das größte wissenschaftliche Interesse. Hierbei wird davon ausgegangen, dass eine autoimmunvermittelte Pathogenese zur Schädigung der Myelinscheiden führt (z. B. Strotmann et al., 2002). Die Zerstörung des Myelins ist eine komplexe Kette zellulärer und molekularer Interaktionen (Mitrovic et al., 1999). Im Vordergrund steht eine pathologische Aktivierung von T-Zellen. Wenn diese gegen neuronale und gliale Antigene aktiviert sind, können sie die intakte Blut-Hirn-Schranke passieren (Simmons et al., 1987), finden jenseits dieser Barriere ihr Autoantigen auf Antigen-Präsentierende Zellen (z.B. Makrophagen, dendritische Zellen, Mikroglia) und geben dadurch das Signal zu einer kaskadenhaft ablaufenden Reaktion von pro- und antiinflammatorischen Vorgängen.

CD4-T-Lymphozyten, CD8-T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen infiltrieren überwiegend perivaskulär in das Hirngewebe (Janke et al., 2004) und führen zu einer Schädigung des Myelins und der Oligodendrozyten (vgl. z. B. Lucchinetti et al., 1996). Die Mehrzahl der myelinspezifischen T-Zellen sind CD4^{positiv} und vom T-Helfer-(Th-)1-Subtyp (Gold et al., 2005). Der Entzündungsvorgang soll demnach vor allem durch CD4^{positiv}-T-Zellen ausgelöst werden. CD4^{positiv}-T-Zellen sind so genannte T-Helferzellen und haben entsprechende Funktionen: Sie unterstützen bzw. vermitteln die Aktivierung und Differenzierung anderer Immunzellen wie z. B. zytotoxischer CD8-T-Zellen oder natürlicher Killer-Zellen. In der Pathogenese der MS sollen sie jedoch nicht nur Vermittler, sondern die eigentlichen Träger der (Auto-) Immunreaktion sein (z. B. Hemmer et al., 2002). Sie erkennen Autoantigene und sollen für die charakteristischen gewebsspezifischen Zerstörungen verantwortlich sein. Die Autoantigene werden den autoreaktiven CD4^{positiv}-T-Zellen auf der Zelloberfläche antigenpräsentierender Zellen wie z. B. Makrophagen oder dendritischer Zellen präsentiert. Dort aktivieren sie durch Th1-Zytokine Mikrogliazellen zu Immuneffektorzellen, die dann ihrerseits durch Freisetzung großer Mengen toxischer Zytokine und freier Sauerstoff- und Stickstoffradikale Oligodendrozyten schädigen (Ullrich und Zipp, 2004).

Der T-Helfer-(Th-)1-Subtyp sezerniert die proinflammatorischen Zytokine Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) und Interleukin-2 (IL-2). Diese Zytokine gelten als stark enzephalitogen (z. B. Zamvil und Steinman, 1990) und finden sich gehäuft in der akuten Erkrankungsphase (vgl. Clerici et al., 2001). Auf diesem Wege rufen sie eine Entzündungsreaktion gegen das Stützgewebe des Gehirns (Gliazellen) und Myelin hervor und fördern dessen Abbau. In einer neueren Studie von Kawakami et al. (2005) konnten zwei unterschiedliche Bewegungsmuster der autoaggressiven T-Zellen im Hirngewebe beobachtet werden. Schnell wandernde T-Zellen durchziehen das Nervengewebe offenbar völlig ungerichtet. Eine kleinere Gruppe von T-Zellen scheint jedoch dauerhaft zu lokalisieren. Diese T-Zellen befinden sich im Prozess der Antigen-Erkennung und sollen über Zytokine den Entzündungsprozess bewirken. Eikelenboom et al. (2005) untersuchten die durch CD4^{positiv} und CD8^{positiv} bedingte Zytokin-Aktivität bei MS-Patienten in der akuten Erkrankungsphase und fanden bei Frauen ein höheres proinflammatorisches zytokines Niveau.

Durch T-Zellen vermittelte proinflammatorische Prozesse finden Unterstützung durch tierexperimentelle Befunde (erstmalig Rivers et al., 1933; im Überblick Martin und Mc Farland, 1995). In einer Vielzahl von Studien konnte an Tieren die "Experimentell-allergische Enzephalomyelitis (EAE)" ausgelöst werden, bei der es zu autoaggressiven Entzündungsherden kommt, die denen der MS ähneln. Die EAE wird nicht nur durch ein externes Agens (Hirngewebe) ausgelöst, sondern im "Transfer-Modell" auch durch Übertragung aktivierter autoimmuner T-Zellen anderer EAE-erkrankter Tiere.

Das geltende Krankheitskonzept einer vorrangig CD4^{positiv}-T-Zellen vermittelten Autoimmunpathogenese wird jedoch aktuell aufgrund neuerer Forschungserkenntnisse zunehmend angezweifelt. Ullrich und Zipp (2004) fordern vor allem die CD8^{positiv}-T-Lymphozyten als autoimmunvermittelte pathogenetische Faktoren mit einzubeziehen. Die CD8^{positiv}-T-Lymphozyten sollen sich zwar nur gegen wenige Antigene richten (klonale Restriktion), aber durch Freisetzung von Perforin zur Zerstörung von Axonen führen (z. B. Rieckmann, 2003; Goverman et al., 2005). Die Intensität der axonalen Schädigung korreliert dabei mit der Anzahl von Makrophagen und CD8^{positiv}-T-Lymphozyten (z. B. Bitsch et al., 2000;

Kuhlmann et al., 2002). Im Tiermodell konnten Huseby et al. (2001) eine EAE nur durch CD8^{positiv}-T-Lymphozyten ohne Beteiligung von CD4^{positiv}-T-Lymphozyten auslösen. Auch diese Autoren bezweifeln, ob der MS überhaupt eine einheitliche Immunpathogenese zu Grunde liegt und diskutieren, ob sich hinter dem klinisch hoch variablen Krankheitsbild nicht verschiedene heterogene Erkrankungen verbergen.

1.1.5. Histopathologie

Nach aktuellen Vorstellungen kategorisieren Lucchinetti et al. (2000) vier unterschiedliche immunpathogenetische bzw. histologische Subtypen der MS. Gemeinsamkeiten dieser vier Subtypen sind Demyelinisierung, Entzündung, reaktive Gliose und Neurodegeneration. Unterschiede finden sich jedoch in der Zusammensetzung von T-Zellen, Makrophagen, Antikörper- und Komplementablagerungen und dem Grad der Oligodendrozyten-Pathologie (Janke et al., 2004). Möglicherweise deuten die heterogenen Subtypen auf verschiedene Pathomechanismen oder gar verschiedene Ätiologien hin (vgl. Lassmann et al., 2001, Lassmann et al., 2005). Im folgenden sind die vier Subtypen zusammengefasst dargestellt:

- Typ I (Makrophagen-vermittelt): vorwiegend durch T-Lymphozyten, Makrophagen und toxische inflammatorische Produkte vermittelte Entzündung (bei 17 % der Erkrankungen)
- Typ II Antikörper-vermittelt: vorwiegend durch demyelinisierende Antikörper und Anreicherung von Immunglobulin- und Komplementdeposition charakterisiert (50 %)
- Typ III (Distale Oligodendroglieopathie): vorwiegend (subakute) Degeneration distaler Oligodendrozyten-Ausläufer und auch Oligodendrozyten-Apoptose, Hauptcharakteristikum ist der Verlust von myelin-assoziiertem Glycoprotein (28 %)
- Typ IV (sekundäre Demyelinisierung): primäre Degeneration und extensiver Verlust von Oligodendrozyten, möglicherweise durch metabolischen Defekt oder Virusinfektion ausgelöst (3 %)

1.1.6 Diagnostik und Diagnosekriterien

Noch immer gibt es keine "MS-typischen" Untersuchungsbefunde, weder anhand der Symptomkonstellation noch als paraklinischen Marker, die eine MS eindeutig bestätigen oder ausschließen könnten“ (Zettl, 2006). Denkbar wären Befunde, die sich auf Ursachenmerkmale beziehen, z. B. ein direkter Erreger- oder Antikörpernachweis, der Nachweis eines charakteristischen metabolischen oder genetischen Defektes oder eine typische Histopathologie. Noch immer setzt sich die Diagnose mosaikartig aus Angaben zum Verlauf, dem klinischen Untersuchungsbefund und paraklinischen Untersuchungsergebnissen (vor allem Kernspintomographie, Liquorbefund und neurophysiologische Leitungsstudien) zusammen. Um die diagnostische Sicherheit einer MS zu erhöhen, wurden seit 1965 folgende drei diagnostischen Kriterien-Kataloge formuliert:

- Schumacher-Kriterien
- Poser-Kriterien
- McDonald-Kriterien

Nach den frühen Schumacher-Kriterien (Schumacher et al., 1965) konnte die auf eine ausführliche neurologische Untersuchung basierende Diagnose einer MS nach folgenden Kriterien gestellt werden:

- Beteiligung von mehr als zwei Abschnitten des ZNS und mindestens zwei zeitlich abgrenzbare Krankheitsschübe, die mindestens 24 Stunden anhalten
- oder eine kontinuierliche Verschlechterung der Symptomatik über mindestens sechs Monate hinweg
- das Alter der Patienten darf nicht unter 10 und nicht über 50 Jahre liegen

Diese Kriterien orientierten sich ausschließlich an klinischen Merkmalen, differenzierte bildgebende Verfahren oder Leitungsstudien standen noch nicht zur Verfügung. Nachdem Erstmanifestationen der MS im Kindesalter oder jenseits des 50. Lebensjahres immer häufiger diagnostiziert wurden, wurden die Schumacher-Kriterien der Erkrankung nicht mehr gerecht.

1983 wurden daher von der Arbeitsgruppe um Poser die so genannten Poser-Kriterien (Poser et al., 1983) als diagnostische Richtlinien publiziert, die eine deutliche Erweiterung der Schumacher-Kriterien darstellen. Neben der klinischen neurologischen Untersuchung werden zur diagnostischen Sicherheit erstmalig paraklinische Befunde (Computertomografie, später Magnetresonanztomographie, evozierte Potenziale und Liquorbefund) herangezogen. Folgende Tabelle 1 zeigt die diagnostischen Kriterien:

Tabelle 1: Poser-Kriterien

	Schübe	Klinische Läsionen	Paraklinische Läsionen (MRT, EP)	Liquor (IgB/OB)
sicher (klinisch)	2	2		
	2	1 und	1	
sicher (Labor)	2	1 oder	1	positiv
	1	2		positiv
	1	1 und	1	positiv
Wahrscheinlich (klinisch)	2	1		
	1	2		
	1	1 und	1	
Wahrscheinlich (Labor)	2			positiv

Legende:

MRT = Magnetresonanztomografie

EP = Evozierte Potenziale

IgG/OB = erhöhtes Immunglobulin oder Nachweis oligoklonaler Banden

Nach den Poser-Kriterien wird von einer klinisch sicheren Diagnose ausgegangen, wenn zwei Schübe im Abstand von mindestens einem Monat auftreten und klinische Hinweise auf zwei Krankheitsherde an verschiedenen Stellen des zentralen Nervensystems vorliegen. Sie gilt weiterhin als sicher, wenn zwei Schübe vorliegen und eine weitere Läsion im MRT nachgewiesen werden können.

Drei Konstellationen führen zur laborgestützt sicheren Diagnose: Zwei Schübe, eine klinische Läsion, ein pathologischer Befund im MRT oder mittels evozierter Potenziale und ein auffälliger Liquorbefund durch einen erhöhten IgG-Index oder den Nachweis von oligoklonalen Banden

- oder ein Schub, zwei klinische Läsionen und ein auffälliger Liquorbefund
- oder ein Schub, eine klinische Läsion und ein pathologischer Befund im MRT
- oder in den evozierten Potenzialen und ein auffälliger Liquorbefund.

Werden die Kriterien nicht ganz erfüllt, darf die Diagnose nur als wahrscheinlich bezeichnet werden.

Neben einer ausführlichen Anamnese und sorgfältigen neurologischen Untersuchung wird die definitive Diagnose einer MS heute weltweit auf der Grundlage der McDonald-Kriterien (McDonald et al., 2001; vgl. auch Polman et al., 2005) gestellt. Die Poser-Kriterien wurden durch diese ersetzt, da die McDonald-Kriterien paraklinische Untersuchungen (MRT, Evozierte Potentiale, Liquor) differenzierter und mit stärkerer Gewichtung einbeziehen. Die Tabelle 2 zeigt die diagnostische Taxonomie nach den McDonald-Kriterien (entnommen den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2005). Ein wesentlicher Unterschied der McDonald-Kriterien gegenüber den Poser-Kriterien besteht darin, dass ein positiver Liquorbefund nicht zwingend erforderlich für eine definierte (gesicherte) Diagnose ist, was im deutschsprachigen Raum mit seiner langen Tradition in der Liquordiagnostik stark kritisiert wurde (vgl. dazu Zettl, 2006).

Tabelle 2: McDonald-Kriterien

Schübe	Läsionen	weitere erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	Keine; klinische Evidenz ausreichend (zusätzliche Evidenz wünschenswert und muss dann mit MS vereinbar sein)
2 oder mehr	1	räumliche Dissemination im MRI ^a oder positiver Liquorbefund ^b und 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRI oder weiterer klinischer Schub
1	2 oder mehr	zeitliche Dissemination im MRI oder zweiter klinischer Schub
1 (mono-symptomatische Präsentation)	1	räumliche Dissemination im MRI ^a oder 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRI mit positivem Liquorbefund ^b UND zeitliche Dissemination im MRI ^a oder zweiter klinischer Schub
0 (primär progredienter Verlauf)	1	positiver Liquorbefund ^b UND räumliche Dissemination im MRI \geq 9 T2-Läsionen im Gehirn oder > 2 Läsionen im RM oder 4-8 cerebrale + 1 RM-Läsionen oder positive VEPs ^d + 4-8 cerebrale MRT Läsionen oder positive VEPs ^d + 4 cerebr. MRT Läsionen + 1 RM-Läsion UND zeitliche Dissemination im MRI ^c oder kontinuierliche Progression für 1 Jahr

Legende:

^a Demonstration einer räumlichen Dissemination muss die entsprechenden Kriterien nach Barkhof (1997) und Tintoré (2000) erfüllen.

^b Ein positiver Liquorbefund liegt beim Nachweis oligoklonaler Banden bzw. eines erhöhten Liquor-IgG-Index vor.

^c MRI Kriterien für eine zeitliche Dissemination: Kontrastmittel aufnehmende Läsion > 3 Monate nach klinischem Schub an anderer Lokalisation als vorangegangener Schub oder neue Kontrastmittel aufnehmende oder T2-hyperintense Läsion in einem zweiten MRI im Abstand von > 3 Monaten

^d Pathologische visuell evozierte Potentiale, die typisch für die MS sind (Latenzverzögerung bei gut erhaltener Konfiguration)

Es sollte immer auch eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Kollagenosen, Borreliose, Sarkoidose, zerebrovaskulären oder metabolischen Erkrankungen vorgenommen werden (Leitlinien, 2005). Zettl (2006) kritisiert jedoch, dass "bis heute kein klarer Algorithmus für die Ausschlussdiagnostik formuliert wurde".

Trotz der klar formulierten Kriterien gelingt damit leider noch immer nicht durchgehend eine Frühdiagnose in sehr frühen Stadien der Erkrankung. Die durchschnittliche Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung beträgt an großen Patientenpopulationen derzeit leider noch immer 3,4 Jahre (Flachenecker et al. 2005).

1.1.7 Verlaufsformen und Prognose

Die MS zeigt sich sowohl in der klinischen Symptomatik als auch im individuellen Verlauf sehr variabel. Klinisch gebräuchlich ist die vereinfachende Einteilung in drei Verlaufsformen:

- Schubförmig-remittierend: Es handelt sich um die häufigste initiale Verlaufsform (etwa 70 %). Die Schübe halten mindestens 24 Stunden an und sind oft mit motorischer Schwäche, Sensibilitätsstörung oder einer Visusverschlechterung verbunden. Zwischen den Schüben kommt es zu einer Remission oder zumindest Teilremission. Circa 30 % der MS-Erkrankten stagnieren auf dieser Verlaufsform
- Sekundär chronisch-progredient: Hierbei entwickeln circa 40-50 % der Patienten mit schubförmig-remittierender MS innerhalb von zehn Jahren eine fortschreitende Progredienz auch ohne zusätzliche Schübe oder mit unvollständiger Remission zwischen den Schüben. Definitionsgemäß wird beim chronisch-progredienten Verlauf eine kontinuierliche Zunahme der Symptome über mindestens 6 Monate hinweg gefordert. Prognostisch ungünstig ist eine hohe Anzahl von Schüben während der ersten beiden Erkrankungsjahren (Lublin et al. 2003).

- Primär progredient: Dieser Verlaufstyp wird bei 5-15 % der MS-Erkrankten beobachtet und ist die seltenste, aber auch schwerwiegendste Form der MS. Der Verlauf zeigt sich ohne abgrenzbare Schübe und durch eine rasche Zunahme neurologischer Funktionsausfälle und eine kontinuierliche Verschlechterung des Krankheitsbildes. Dieser Verlauf wird häufiger bei spätem Erkrankungsbeginn beobachtet. Eine spastische Gangstörung ist häufig, auch isoliert, zu beobachten (Thompson et al. 2000) und erfordert eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung (insbesondere den Ausschluss spinaler Erkrankungen anderer Genese).

Weiterhin wird in der Klinik noch von benignen und malignen Verläufen gesprochen (im Überblick: Ramsaransing und De Keyser, 2006). Bei der benignen MS mit geringer Progression oder seltenen Schüben zeigen sich über lange Zeiträume nur wenige neurologische Symptome und Ausfälle (vgl. Thompson, 1999) bei guter psychosozialer und beruflicher Integration der Betroffenen. Die maligne MS geht mit rascher Progredienz der Symptomatik innerhalb der ersten Erkrankungsjahre und meist früher Invalidität einher.

Die mittlere Lebenserwartung nach Diagnosestellung betrug in der 80er Jahren nur 13 - 20 Jahre, aktuell beträgt die mittlere Krankheitsdauer circa 30 Jahre, bei einem Drittel der Patienten sogar länger (Noseworthy et al, 2000). Nach Wallin et al. (2000) findet sich ein erheblicher Geschlechtsunterschied in der Lebenserwartung. Während in einer amerikanischen Längsschnittstudie Frauen durchschnittlich 43 Jahre nach einer Erstmanifestation bzw. -diagnose überlebten, lag die Überlebensdauer für die an MS erkrankten Männer nur bei 34 Jahren.

Eine von Kobelt et al. (2006) durchgeführte europaweite Kostenschätzung der direkten und indirekten Krankheitskosten für einen MS-Erkrankten ergab einen Betrag von 18.000 € für einen EDSS-Score (vgl. Kapitel 2.1.3.1) < 4, von 36,500 € für EDSS 4.0 bis 6,5 und 62.000 € für EDSS > 7. Dies macht die u.a. die volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung durch immense Folgekosten deutlich.

Wiederholende Schübe und Krankheitsepisoden führen über die Zeit hinweg zu irreversiblen Schädigungen der Axone und zum Verlust verschiedenster neurologischer Funktionen (Schaeren-Wiemers, 2005). Eine präzise Vorhersage des Verlaufes einer MS ist nach wie vor kaum möglich (Ramsaransing und De Keyser, 2006). Die Prognose für die sekundär-progrediente ist gegenüber der primär-progredienten Verlaufsform hinsichtlich der Zunahme der EDSS-Schweregradeinschätzungen, Schwere der Körperbehinderungen und des Krankheitsverlaufes jedoch günstiger (z. B. Cottrell et al., 1999).

Eine schlechte Prognose für den Krankheitsverlauf soll durch die folgenden Faktoren bedingt werden (z. B. Minderhoud et al., 1988; Lauer und Firnhaber, 1992; Heinzlef et al., 1999; im Überblick Ebers, 2005; Vass, 2006):

- Krankheitsbeginn nach dem 40. Lebensjahr
- Primärsymptomatik motorisch
- langsame oder unkomplette Rückbildung der Symptome
- kurze Intervalle zwischen den Schüben
- deutliche Liquorveränderungen
- hohe Rückfallrate während der ersten zwei Erkrankungsjahre
- Diagnose einer primär progredienten Verlaufsform

Für eine gute Prognose sprechen hingegen die Faktoren (z. B. Kantarci und Weinshenker, 2005, Vass, 2006):

- weibliches Geschlecht
- früher Beginn der Erkrankung
- Primärsymptomatik optisch oder sensibel
- lange Intervalle zwischen den Schüben und keine neurologischen Ausfälle im Intervall
- geringe Liquorveränderungen

Confavreux und Vukusic (2006) untersuchten eine große Stichprobe von 1844 MS-Erkrankten. Sie testeten die Hypothese, inwieweit körperliche Behinderungen der MS vom Alter oder der initialen Verlaufsform abhängig sind. Der Schweregrad

auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS, Kurtzke 1983; vgl. Kapitel 2.1.3.1) korrelierte dabei mit dem Alter. Es wurden die EDSS-Schweregrade 4, 6 und 7 ausgewählt. Tabelle 3 zeigt die für die jeweiligen EDSS-Schweregrade berechneten Altersmittelwerte. Der statistische Einfluss des Alters auf den EDSS-Schweregrad war signifikant größer als die initiale Verlaufsform einer schubförmig-remittierenden oder einer primär progredienten MS. Frauen erreichten höhere EDSS-Schweregrade später als Männer. Dieser Befund unterstützt die Vermutung, dass Frauen grundsätzlich eine bessere Prognose als Männer haben, obwohl sie ein deutlich höheres Erkrankungsrisiko aufweisen. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kamen Trojano et al. (2004). Auch sie fanden an einer Stichprobe von 1463 MS-Erkrankten eine deutliche Korrelation zwischen Krankheitsdauer sowie dem Alter der Patienten und den EDSS-Schweregraden.

Tabelle 3: EDSS-Schweregrade und Altersmittelwerte

EDSS		Mittelwert in Jahren
4.0	Gefähig ohne Hilfe und Rast ca. 500 Meter	44.3
6.0	Bedarf konstanter Unterstützung durch Krücke etc. über maximal 100 Meter	54.7
7.0	Unfähig, selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen	63.1

Anmerkung: EDSS-Kriterien hier gekürzt dargestellt.

1.2. Selen

1.2.1 Vorkommen und physiologische Bedeutung

Das Halbmetall Selen, benannt nach der griechischen Mondgöttin Selene, wurde 1817 durch den schwedischen Mediziner und Chemiker Jöns Jacob Berzelius erstmalig im Bleikammerschlamm einer Schwefelsäurefabrik entdeckt und beschrieben (Oswald, 1999). Selen steht im Periodensystem der Elemente mit der Ordnungszahl 34 und weist eine relative Atommasse von 78,96 auf. Es kommt in zwei metastabilen nichtmetallischen Formen und als graues Metall mit einem spezifischen Gewicht von 4,80 vor.

Seit 1957 ist bekannt, dass Selen für den Menschen ein essentielles chemisches Spurenelement ist. Selen kann nicht vom Organismus selbst gebildet werden, sondern muss mit der Nahrung zugeführt werden. Haupt-Selen-Quellen sind z. B. in unseren Breiten Muskelfleisch von Schwein, Rind und Geflügel, Eier und Meerestiere, ferner Kohl, Vollkornweizen und Reis. Da Tiere auch aus selenarmem Futter und sogar aus Wasser Selen aufnehmen können, ist die menschliche Hauptselenquelle in Mitteleuropa über die Nahrung aufgenommenes tierisches Eiweiß.

Die Absorption erfolgt größtenteils im oberen Dünndarm bei einer hohen Absorptionsrate von 60 - 80 % (vgl. Marktl, 2001). Die Verteilung erfolgt über das Plasma in das Gewebe und in die Organe. Die höchsten Selenkonzentrationen finden sich in den Schilddrüsen, in der Leber und in den Nieren. Oster et al. (1988a) fanden an einer deutschen Stichprobe die höchsten Organ-Selenkonzentrationen in den Nieren, die jedoch nur 4% des Ganzkörperselens ausmachen. Die Skelettmuskulatur scheint als Selenspeicherorgan zu dienen. In der Skelettmuskulatur werden 40 - 50 % des Gesamtkörperbestandes gespeichert (Gassmann, 1996). Beim erwachsenen Menschen beträgt der durchschnittliche Selengehalt im Körper zwischen 3 - 15 mg (Gassmann, 1996) bzw. 3 - 20 mg (Ekmekcioglu, 2000).

In geringeren Konzentrationen lässt sich Selen auch in Milz, Gehirn, Gonaden und thrombozytären Blutbestandteilen nachweisen (vgl. Biesalski et al., 2002). Die Absorption erfolgt ohne homöostatische Kontrolle, demnach führt eine erhöhte alimentäre Zufuhr von Selen zu einer entsprechend höheren Absorption von Selen (z. B. Hesecker, 1995; Behne und Kyriakopoulos, 2001). Der Anpassungsvorgang erfolgt lediglich über die Ausscheidung in Urin und Stuhl. Wird dem Organismus zu wenig Selen alimentär zugeführt, wird über Urin und Stuhl weniger ausgeschieden, bei erhöhter Zufuhr nimmt die Ausscheidung zu (vgl. Biesalski et al., 2002). Oster und Prellwitz (1990) fanden bei Gesunden in Westdeutschland durchschnittliche Selenausscheidungen über den Urin bei Frauen von 17.7 (sd = 4.2) µg/d und bei Männern von 19.0 (sd = 9.0) µg/d.

Es existieren in Deutschland keine repräsentativen Studien zur Selenaufnahme (vgl. Bähr et al., 1999; Domke et al., 2004). Marktl (2001) gibt die Höhe der alimentären täglichen Selenzufuhr mit 0,9 µg pro Kilogramm Körpergewicht an, Oster (1992) ging von durchschnittlich 0,67 µg Selen pro Kilogramm Körpergewicht täglich aus. Männer nehmen mit der durchschnittlichen Gesamtmenge von 47 µg Selen pro Tag deutlich mehr als Frauen mit 38 µg Selen pro Tag auf (Oster und Prellwitz, 1989; vgl. auch Murphy et al., 2002). Bei längerdauernder Überschreitung von 8 µg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag ist mit Nebenwirkungen (s. u.) zu rechnen.

Der Tagesbedarf an Selen beim Erwachsenen wird von Ekmekcioglu (2000) zwischen 50 bis 100 µg geschätzt. Ähnlich geben Biesalski et al. (1995) aus ernährungsmedizinischer Sicht die tägliche Selensupplementierung mit maximal 1 µg/Kilogramm Körpergewicht pro Tag an. Tabelle 4 zeigt die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr nach der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE).

Tabelle 4: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (nach Wolfram, 2003)

Alter	Selen µg/d
Kinder bis 10 Jahre	10 - 50
Jugendliche bis 15 Jahre	25 - 60
Erwachsene	30 - 70

Selen als Spurenelement liegt im Organismus an Eiweiß (Selenoproteine) gebunden vor. Mindestens fünfzehn Selenoproteine sind bekannt (z. B. Kohrl et al., 2000). Bei zwei Enzymfamilien, den Peroxidasen und Dejodasen, sind Selenoproteine beteiligt (Biesalski, 1995). Innerhalb des Proteins findet sich das Selen als Selenocystein als 21. Aminosäuresequenz eingefügt. So ist das Selenocystein ein wichtiger Bestandteil des Enzyms Glutathionperoxidase (GPx). Durch die Glutathionperoxidase wird eine Reduktion von exogenen und endogenen Hydroperoxiden ermöglicht. Zu den wichtigsten selen-abhängigen Enzymen der Glutathionperoxidasen gehören die zytosolische GPx, die gastrointestinale GPx, die Plasma-GPx und die Phospholipid-Hydroperoxid-GPx sowie drei Thioredoxinreduktasen (TrxR), drei Dejodasen (Typ I und II 5`-

Dejodase und Typ III 5-Dejodase) und das im Plasma zu findende Selenprotein P (Gärtner, 2001).

Für die Schilddrüsenfunktion ist neben dem essentiellen Spurenelement Jod das Selen von großer Bedeutung und wird zur Schilddrüsenhormonsynthese benötigt. Die Schilddrüse gehört zu den Organen mit dem größten Selengehalt im menschlichen Organismus (Zimmermann und Köhrle, 2002). Die Dejodase aktiviert und deaktiviert Dejodase-Isoenzyme und benötigt im aktiven Zentrum Selenozystein. Eine wichtige Funktion ist die Umwandlung von Schilddrüsenhormonen durch das Enzym Typ-I-Jodthyronin-5-Dejodase. Durch Entfernung eines J-Atoms von Triiod-Thyroxin (T4) entsteht Thyroxin (T3) (z. B. Olivieri et al., 1996). Bei unzureichender Selenversorgung erhöht sich das Verhältnis von T4 zu T3 (Domke et al., 2004).

Eine weitere Funktion ist die Reduktion von Thioredoxin, das wichtig für das Zellwachstum ist, durch die Thioredoxinreduktase (TrxR). Derumeaux et al. (2003) untersuchten an einer großen französischen Stichprobe (1108 Frauen und 792 Männer) das Verhältnis zwischen Selenstatus und dem Schilddrüsen-Volumen und der Schilddrüsenstruktur. Bei den Frauen zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Selenstatus und dem Schilddrüsen-Volumen. Weiterhin fanden sie einen statistisch schwachen protektiven Schutz durch Selen für Schilddrüsegewebeschädigungen.

Die wichtigsten Funktionen von Selen sind in der Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt (modifiziert nach Ekmekcioglu, 2000).

Tabelle 5: Funktionen von Selen

	Funktion
<p>Glutathionperoxidasen (GPx):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zytosolische GPx (zelluläre GPx im Zytosol und Mitochondrienmatrix) 2. Plasma-GPx (extrazelluläre Plasma-GPx) 3. Gastrointestinale GPx (in der Darmschleimhaut) 4. Phospholipid-Hydroperoxid- GPx (an Lipidmembranen) 	Antioxidative Funktion
Selenprotein P	Fragliche antioxidative Funktion in Plasma und Extrazellulärraum, wichtig als Transportprotein für Selen
Selenprotein W	Fragliche Wirkung im Muskelstoffwechsel, Rolle weitgehend unbekannt
Spermien-Selenprotein	Spermatogenese im Tierversuch
<p>Iodthyronin-5'-dejodinasen (Schilddrüsenhormondejodinasen, Typen: ID-I, ID-II, ID-III)</p>	Schilddrüsenstoffwechsel
Thioredoxinreduktase (TrxR)	Regulation von Redox-Reaktionen, antioxidative Funktion, Synthese von Desoxyribonukleotiden
Selenphosphatsynthetase	katalysiert die Synthese von Monoselenphosphat, einem Vorläufer von Selenocystein

1.2.2. Der normale Selenspiegel

In Deutschland liegt der mittlere Selenspiegel im Plasma bei 70 µg/l für die Frauen und bei 80 µg/l bei den Männern. Allerdings wurden von Kohlmeier et al. (1995) regionale Unterschiede in der Selenkonzentration in der Bundesrepublik Deutschland gefunden. Im Vergleich verschiedener Regionen zeigt sich zwischen Mittel-, Süd-, Nord- und Westdeutschland eine aufsteigende Selenkonzentration. Der zur ausreichenden Selenversorgung geforderte Plasmaspiegel von mindestens > 50 bis 55 µg/l wird damit erreicht (Biesalski et al., 1995) und gilt bei normaler mitteleuropäischer Ernährung als relativ sicher (vgl. Oster und Prellwitz, 1989; Oster, 1992).

Die Selenkonzentrationen von Kindern nehmen mit zunehmendem Alter zu, bis im Erwachsenenalter ein Plateau erreicht wird und fallen etwa ab dem 60. Lebensjahr wieder ab (Robberecht u. Deelstra, 1994). Der höchste Selengehalt der Blutzellen findet sich in Leukozyten. Mit zunehmendem Alter nimmt die Konzentration in Erythrozyten ab. Als erniedrigt gilt die Selenkonzentration im Serum von Erwachsenen unterhalb von 50 µg/l, ein eindeutiger Selenmangel liegt bei Werten unterhalb von 25 µg/l vor.

Die Referenzbereiche für Selenkonzentrationen im Vollblut liegen geringfügig höher. Für die Männer wird ein Referenzbereich von 79 – 130 µg/l und für die Frauen von 60 – 120 µg/l angegeben. Sill-Steffens et al. (2001) untersuchten die Selenkonzentrationen im Blutserum und im Vollblut und geben Referenzbereiche wie folgt an:

Tabelle 6: Selenkonzentrationen im Blutserum

	erniedrigt	optimal	erhöht
Blutserum	< 65 µg/l	100 – 135 µg/l	> 190 µg/l
Vollblut	< 85 µg/l	120 – 160 µg/l	> 230 µg/l

Nach dieser Studie haben wir für unsere eigenen nachfolgenden Untersuchungen den Grenzwert zwischen noch normaler und erniedrigter Selenkonzentration im Vollblut mit 85 µg/l übernommen.

In Nachbarstaaten Deutschlands wie z. B. England oder Polen wurden durchschnittliche Selenwerte zwischen 110 und 150 µg/l gemessen (Comps, 2004), in Dänemark durchschnittliche Werte von 109 µg/l (Clausen et al. 1988). In den USA werden je nach Region Selenkonzentrationen zwischen 150 und bis zu 400 µg/l im Vollblut gemessen. Die Prävalenz für einen Selenmangel liegt in Nordamerika bei unter 10 %. Preziosi et al. (1998) geben in einer amerikanischen Studie 6 % der Männer und 6,4 % der Frauen mit einer Selenkonzentration von unter 60 µg/l im Serum an. Im europäischen Vergleich untersuchten Batariova et al. (2005) über 5 Jahre hinweg die Selenkonzentration von Blutspendern in der Tschechischen Republik. In der großen Stichprobe (Männer: 1781, Frauen: 633) fanden sich Mittelwerte für Selen im Vollblut von 73,2 µg/l. Dabei konnten keine Geschlechtsunterschiede festgestellt werden. Die Selenkonzentrationen von Rauchern war signifikant geringer als die von Nichtrauchern. In der Provinz Valencia/Spanien (n = 287) fanden Alegria et al. (1996) eine durchschnittliche Selenkonzentration von 93,05 µg/l, ebenfalls ohne Geschlechtsunterschiede im Selenspiegel. Die Tschechische Republik und Spanien gehören nach der Einteilung von Comps ebenfalls zu den Ländern mit nicht optimaler Selenversorgung. Tabelle 7 zeigt die ermittelten Selenkonzentrationen der zitierten Studien nochmals im Überblick.

Tabelle 7: Studien zur Selenkonzentration im Vollblut

Autor	Nation	Geschlecht	Mittelwerte µg/l
Oster et al. (1988)	Deutschland/Mainz	Männer	98,0 (19,0)
		Frauen	89,0 (17,0)
Oster und Prellwitz (1990)	Deutschland/Mainz Gesamtstichprobe		93,0 (18,0)
Kohlmeier et al. (1995)	Deutschland repräsentativ	Männer	81,89 ^{1,3} (7,87)
		Frauen	82,68 ^{1,3} (7,87)
Clausen et al. (1988)	Dänemark	kein Unterschied	109,0 ²
Rükgauer et al. (1996)	Deutschland/Stuttgart	kein Unterschied	74,8 ³ (15,74)
Alegria et al. (1996)	Spanien	kein Unterschied	93,05 (12,1)
Meissner (1997)	Deutschland/Dresden	kein Unterschied	101,6 ³ (16,54)
Batariova et al. (2005)	Tschechische Republik	kein Unterschied	73,2 (15,2)

¹Angabe im Blutserum

²Angabe in Median

³ angegebene Daten wurden von µmol/l in µg/l umgerechnet (Formel: µg/l = µmol/l / 0,0127)
Standardabweichung in Klammern

Erklärungsversuche für diese geographischen Unterschiede bleiben spekulativ. Methodische Unterschiede in der Analytik liegen nahe, da die Referenzwerte im gleichen Land bei unselektierten Probanden je nach Autor ohnehin leicht schwanken. Plausibel scheinen zudem Unterschiede in den Ernährungsgewohnheiten einzelner Länder zu sein.

1.2.3. Selen-assoziierte Erkrankungen

1.2.3.1. Keshan-Disease

Die Keshan-Krankheit, benannt nach der chinesischen Provinz Keshan, galt lange Zeit als Musterbeispiel einer Selenmangelerkrankung (Tan et al., 2002). Ein Selendefizit ist für die Pathogenese der Keshan-Krankheit eine notwendige, aber nicht entscheidende Voraussetzung (Biesalski et al., 1995). Vor allem Kinder und junge Frauen sind von der Krankheit betroffen. Die Keshan-Krankheit ist eine juvenile Kardiomyopathie und tritt in Gebieten mit Selenmangel auf, vor allem in abgelegenen Regionen in China. Verursacher der Keshan-Krankheit soll eine Mutation des Coxsackievirus B3 (CVB3/0) sein, die allerdings nur unter gleichzeitigen Selenmangelzuständen das Krankheitsbild hervorruft (Levander und Beck, 1997; Beck et al., 2003). Den Betroffenen hilft keine Selensubstitution, da der mutierte Erreger seine Pathogenität beibehält. Durch präventive Selenverabreichungen konnte in China das Auftreten der Erkrankung jedoch deutlich reduziert werden.

1.2.3.2. Kaschin-Beck-Krankheit

Die Kaschin-Beck-Krankheit des Menschen, eine endemische Arthrosis deformans mit meist chronischer und degenerativer Erkrankung nur der Gelenke, wird ebenfalls mit Selenmangel in Verbindung gebracht. Die Kaschin-Beck-Krankheit wird überwiegend im Transbaikal und in Ostasien beobachtet, circa 3 Millionen Menschen sollen betroffen sein (Lin et al., 2004). Sie beginnt meist im frühen Kindesalter, verläuft chronisch und ist charakterisiert durch eine symmetrische dystrophische Osteoarthropathie und Spondyloarthrose sowie eine Wachstumshemmung mit Zwergwuchs und greisenhaftem Aussehen.

1.2.3.3. Epidemische Neuropathie

Eine weitere Erkrankung, die offensichtlich durch einen Selenmangel mitbedingt ist, ist die Epidemische Neuropathie, die vorrangig auf Kuba beobachtet wird (Barnouin et al., 2001). Sie wird hervorgerufen durch ein mutiertes Grippevirus Influenza-A/Bangkok/1/79 (vgl. Beck et al., 2003). Zwischen 1991 und 1993

wurden knapp 60.000 Erkrankungsfälle unter Männern auf Kuba diagnostiziert (Arnaud et al., 2001).

1.2.3.4. Endemischer myxödematöser Kretinismus

Der endemische myxödematöse Kretinismus entsteht offenbar aufgrund eines kombinierten Jod- und Selenmangelzustand. Betroffen sind hauptsächlich zentralafrikanische Staaten wie z. B. Zaire. So konnten z. B. Goyens et al. (1987) in den betroffenen afrikanischen Gebieten niedrige Selenspiegel und eine verringerte Glutathionperoxydase im Serum in der Bevölkerung nachweisen (vgl. auch Vanderpas et al., 1990). Beim Kretinismus wird von der Schilddrüse zu wenig Thyroxin produziert. In der Folge kann es zu schweren Retardierungen kommen in Form von Stoffwechsellagerungen und Entwicklungsverzögerungen. Das Myxödem ist gekennzeichnet durch eine teigige Schwellung der Haut, vor allem an den Extremitäten und im Gesicht (z. B. Vanderpas, 2006). In Europa kommt der myxödematöse Kretinismus außer in Risikogruppen nicht vor.

1.2.3.5. Hypothetische Selen-Mangel-assoziierte Erkrankungen in Europa

Die zuvor dargestellten endemischen Selenmangelzustände und die damit in Verbindung gebrachten o. a. Erkrankungen sind in Europa weitgehend unbekannt (vgl. Biesalski et al., 1995). In Deutschland wird ein unzureichender Selenstatus mit koronaren Herzkrankheiten, akutem Myokard-Infarkt, dilatativen Kardiomyopathien, mit Plattenepitheltumoren im Hals-, Nasen und Ohrenbereich und mit Leberzirrhose in Verbindung gebracht.

So wird z. B. für verschiedene Karzinome (z. B. Palo et al., 1977; Bjelakovic et al., 2004; Moreno-Reyes et al., 2005; Buntzel et al., 2005; Lee et al., 2006) ein relativer Selenmangel als möglicher Partialfaktor diskutiert. Kornitzer et al. (2004) untersuchten circa 200 karzinombedingte Todesfälle in Belgien und verglichen die Selenkonzentrationen mit einer nach Alter und Geschlecht angeglichenen Stichprobe. Sie fanden jedoch lediglich für die Männer einen Einfluss des Selenstatus auf die Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu versterben.

Für die Arteriosklerose (z. B. Hauner und Watzl, 2001; Laule et al., 2004), für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Oster und Prellwitz, 1990; Yuen et al., 2005), die Alzheimer-Erkrankung (z. B. Brenner, 2002; Sano, 2002), für den Diabetes mellitus (z. B. Atli et al., 2004) und bei neurogenerativen Erkrankungen wie Parkinson (z. B. Koutsilieri et al., 2002a) und nicht zuletzt auch für die MS (Le Vine, 1994; im Überblick Gilgun-Sherki et al., 2004) wird ein Selenmangel als möglicher Partialfaktor in der Ätiopathogenese seit jeher diskutiert.

Generell stellt sich auch hier immer die Frage, ob bei Patienten mit den o. a. schweren konsumierenden Erkrankungen erniedrigte Selen-Konzentrationen im Blut partielle Ursache oder Folge dieser Erkrankungen sind. Da die Mehrzahl der genannten Erkrankungen Krankheiten des höheren Lebensalters sind und ab der 6. Lebensdekade auch immer niedrigere Selen-Spiegel an gesunden Stichproben gefunden wurden, liegt hier eine vorwiegend durch das Alter bestimmte Abweichung vor. Auch Erkrankungen, die zu Mangelernährung (Schluckstörungen, Inappetenz, Depression, Malabsorption usw.) führen, lassen erniedrigte Selen-Spiegel erwarten. Schon vor diesem Hintergrund wären bei hochbetagten und schwerstbehinderten Patienten eher niedrigere Selenspiegel zu erwarten gegenüber jüngeren und relativ gesunden Kontrollpopulationen.

Aufgrund einseitiger oder unzureichender Ernährung gehören strenge Vegetarier (Veganer), Alkoholabhängige, parenteral ernährte und dialysepflichtige Patienten sowie aus dem psychiatrischen Bereich Personen mit Bulimie und Anorexia nervosa zu den Risikogruppen für einen Selenmangel (UBA, 2002). Eine Mindest-Selenaufnahme von 0,3 µg pro Kilogramm Körpergewicht soll Selenmangelzustände bereits verhindern.

1.2.3.6. Selenosis

Bei der so genannten Selenosis handelt es sich um eine Intoxikation mit Selen. Sie verursacht knoblauchartigen Foetor ex ore und unspezifische Symptome wie Verdauungsbeschwerden, Haarausfall, eine weißliche Trübung der Nägel und Funktionsstörungen des Nervensystems. Selen-Intoxikationen sind selten. Yang et al. (1989, s. auch Yang und Zhou, 1994) geben den sicheren Bereich der

nutritiven Selenaufnahme mit 400 µg/Tag und die obere Grenze mit 600 µg/Tag an.

1.2.4. Die Bedeutung der Freien Radikale (Reaktive Sauerstoffspezies)

Sauerstoff koppelt sich in den Mitochondrien in der Redoxreaktion (Reduktions-Oxidations-Reaktion) mit Wasserstoffatomen zu Wasser. Dabei weist die als Nebenprodukt der Zellatmung entstehende reduzierte Sauerstoffform freie Radikale auf (z. B. Chan et al., 1998). Die durch Flavoproteine katalysierten freien Radikale sind gekennzeichnet durch ein fehlendes bzw. ein ungepaartes Elektron und kommen bei einer unvollständigen Verbindung der Sauerstoff- und Wasserstoffatome zustande. Die freien Radikale werden auch als "Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS)" bezeichnet. Circa 2 % des eingeatmeten Sauerstoffs soll in Superoxidradikale umgewandelt werden (Halliwell, 1994).

Zu den ROS zählen z. B. das Superoxidradikal (O_2^-), das Hydroxylradikal (HO^-), das Stickoxidradikal (NO^-), das Peroxylradikal (LOO) in den Lipiden oder die hypochlorige Säure (OCl^-) (vgl. Gilgun-Sherki et al., 2004). Freie Radikale sind bestrebt, schnelle Reaktionen mit anderen Molekülen einzugehen. Durch die Halbwertszeit der Radikale lässt sich die Reaktionsfreudigkeit ableiten: Um so niedriger die Halbwertszeit ist, um so schneller die Reaktionsbereitschaft (vgl. Sies und Stahl, 1995). Die freien Radikale können mit zellulären Makromolekülen wie den Lipiden, Proteinen oder der Desoxyribonukleinsäure (DNA) Verbindungen eingehen (vgl. Koutsilieri, et al. 2002), um das fehlende Elektron zu kompensieren. Neben den beschriebenen endogenen ROS können exogene ROS über UV-Strahlung, Zigarettenrauch oder Nahrungsmitteln dem Organismus zugeführt werden.

Freie Radikale haben eine so geringe Halbwertszeit, dass es derzeit praktisch unmöglich ist, sie direkt im Organismus zu bestimmen (Roth et al., 2004). Folgende Tabelle 8 zeigt die Halbwertszeiten von ausgewählten freien Radikalen (entnommen Manhart, 2005).

Tabelle 8: Halbwertszeit freier Radikale

Spezies	Name	Entstehung	Halbwertszeit
Hydroxylradikal	HO [·]	aus H ₂ O ₂ durch Übergangselemente	10 ⁻⁹ sek.
Superoxidradikal	O ₂ ^{-·}	Respiratory burst	10 ⁻⁶ sek.
Alkoxyradikal	RO [·]	Lipidperoxidation	10 ⁻⁶ sek.
Peroxyradikal	ROO [·]	Lipidperoxidation	2 - 10 sek.
Singulett-Sauerstoff	¹ O ₂	Bestrahlung	10 ⁻⁵ sek.
Wasserstoffperoxid	H ₂ O ₂	Respiratory burst	?

1.2.5. Oxidativer Stress

Oxidativer Stress wird allgemein definiert als Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Oxidantien und Antioxidantien (den Schutzsystemen) mit Überwiegen der Oxidantien (Sies, 1993). Es werden demnach mehr reaktive Sauerstoffverbindungen gebildet als durch die Antioxidantien eliminiert werden können. Durch die ROS kann oxidativer Stress ausgelöst werden, was zur Modifikation, Instabilität oder Zerstörung von Biomolekülen führen kann. Es kann u. a. zu Mutationen oder zur Verursachung von Bruchstellen (Einzelstrangbrüchen) und alkalilabilen Stellen der DNA kommen, in Zellen die Apoptose induzieren und über eine Genaktivierung inflammatorische Zytokine induzieren (vgl. Sies, H., 1989; Gilgun-Sherki et al., 2001). Die Mitochondrien spielen hierbei eine zentrale Rolle, da sie einerseits die Hauptquelle des endogenen oxidativen Stresses darstellen, andererseits auch als Signalgeber des programmierten Zelltodes (Apoptose) fungieren (Gosslau und Rensing, 2002).

Im Tierversuch konnten Jozanov-Stankov et al. (1998) die protektive Wirkung einer Supplementation von Selen bei oxidativem Stress nachweisen. Zur Provokation von oxidativem Stress wurden Wistar-Ratten einer hohen γ -Strahlung ausgesetzt. Bei den Tieren, die eine forcierte Supplementation mit selenangereicherter Hefe verabreicht bekamen, wurde offensichtlich das Antioxydationsverteidigungssystem, u. a. über die selenabhängige Glutathion-Peroxydase schneller wieder hergestellt.

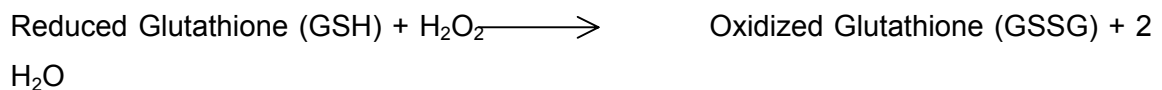
1.2.6. Antioxidantien

Die Entstehung von ROS ist unvermeidlich, der Organismus hat jedoch Abwehr- und Schutzmechanismen entwickelt, um oxidativen Stress zu vermindern (vgl. Speit und Dennog, 2000). Wirksame Antioxidantien sollen die Oxidation der freien Radikale verhindern oder vermindern (z. B. Halliwell und Gutteridge, 1990; Halliwell, 2001). Nur der Erhalt eines Gleichgewichtes zwischen der Entstehung freier Radikale und der "Antioxidansverteidigung" verhindert einen schädigenden Einfluss von ROS auf Zellen und Gewebe (z. B. Bermejo-Vicedo et al., 1997).

Es wird zwischen enzymatischen und nicht-enzymatischen antioxidativen Abwehrsystemen unterschieden. Die nicht-enzymatischen Antioxidantien werden wiederum nach den endogenen und den exogenen Antioxidantien unterschieden (z. B. Roth et al., 2004). Letztere werden zumeist über die Nahrung aufgenommen. Endogene körpereigene Antioxiationsysteme sind z. B. Harnsäure, Ferritin, Transferrin, Katecholamine, Urate und Bilirubin. Zu den nicht-enzymatischen alimentären Antioxidantien gehören z. B. verschiedene Vitamine (Beta-Carotin als Vorstufe des Vitamin A, Vitamin C, E), Coenzym Q₁₀, α -Liponsäure, Zink und Selen. Enzymatische Antioxidantien sind z.B. das Enzym Superoxid Dismutase (SOD), das eukaryotische Zellen vor Superoxid schützt, und die Glutathionperoxidase (vgl. auch Sies, 1993).

Walston et al. (2006) untersuchten in einer Längsschnittstudie ältere amerikanische Frauen (zwischen 70 und 79 Jahre alt) bezüglich der Konzentration des Zytokins Interleukin-6 (IL-6). Sie gingen davon aus, dass die Produktion von Interleukin-6 (IL-6) durch oxidativen Stress ausgelöst bzw. gesteigert wird und proinflammatorische Prozesse begünstigt. Es wurden zugleich nicht-enzymatische Antioxidantien im Serum bestimmt (u. a. Beta-Carotin, Zink, Selen). Erniedrigte Antioxidantien waren assoziiert mit einer Interleukin-6(IL-6)-Erhöhung. Ein niedriges Seleniveau erhöhte die Mortalitätswahrscheinlichkeit über einen Zeitraum von 5 Jahren um das 1 ½-fache (vgl. auch Roy et al., 2006). Nikotinkonsum reduziert die Konzentrationen von Vitamin C, E, Beta-Carotin und Selen (z. B. Benes et al., 2005; Galan et al., 2005).

Selen selbst ist ja bekanntlich kein direktes Antioxidanz, es wirkt aber als Selencystein als Co-Faktor der Glutathion-Peroxidase (erstmalig beschrieben durch Rotruck et al., 1972; Rotruck et al., 1973). Die Glutathionperoxidase-Enzyme konnten mittlerweile in allen Geweben von Säugetieren nachgewiesen werden, in denen oxidative Prozesse zu finden sind (Gärtner, 2001). Den Enzymen der Glutathion-Peroxidase wird eine antioxidative Wirkung im Zytosol und in den Mitochondrien zugeschrieben (z. B. Vitoux et al., 1996). Die selenabhängige Glutathion-Peroxidase katalysiert die Reduktion von H₂O₂ zu Wasser (H₂O) (Niess et al., 2002) bzw. von Lipid- und Cholesterol-Hydroperoxiden zu Alkoholen (Schrauzer, 2000).



Sie reduzieren bzw. eliminieren Sauerstoffradikale und verhindern oder verringern oxidative Schäden (vgl. Brenneisen et al., 2005). Die Reduktion der Hydroperoxide durch die Glutathionperoxidasen besteht aus einer Triade von Selenozystein, Tryptophan und Glutamin (Biesalski et al., 1995).

Die enzymatische Glutathionperoxidase-Aktivität wird als geeigneter Biomarker für eine adäquate Selenversorgung angesehen. Konnte dies anfänglich noch nicht bestätigt werden (z. B. Ellis et al, 1984), fanden DeJong et al. (1990) eine hohe Korrelation zwischen Selenspiegel und Glutathion-Peroxidase von $r = .56$ im Blutplasma, Zachara et al. (1986) eine Korrelation im Vollblut von $r = .41$. Auch Rückgauer et al. (2001) berichten von einer positiven Korrelation zwischen erniedrigten Selenspiegeln und erniedrigter Glutathionperoxidase-Funktion. Von anderer Seite wurde gefunden, dass eine Abnahme der Glutathionperoxidase-Aktivität erst bei Selenspiegeln von weniger als 50 µg/l im Blutplasma eintreten soll (Biesalski et al., 1995).

1.2.7. Oxidativer Stress als Partialfaktor in der MS-Pathogenese

Bereits in einer frühen Studie von Shukla et al. (1977) wurde in einer kleinen Stichprobe von 24 MS-Patienten eine verminderte Glutathionperoxidase-Aktivität

in den Erythrozyten gegenüber einer Kontrollstichprobe gefunden. Schon diese Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen der Selenaufnahme und der Prävalenz von MS-Erkrankungen bzw. einen Einfluss von Selenmangel auf die Pathogenese einer MS. Ähnliche Ergebnisse einer erniedrigten Glutathion-Peroxidase-Aktivität in den Erythrozyten wurden von Jensen et al. (1980) mitgeteilt. Demgegenüber fanden Szeinberg et al. (1981) in Erythrozyten, Leukozyten und Granulozyten keinen Unterschied der Glutathionperoxidase-Aktivität bei MS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Mazzella et al. (1983) konnten in den Erythrozyten von MS-Patienten zwar keinen Unterschied in der Selenkonzentration gegenüber gesunden Kontrollen messen, sie fanden jedoch eine verminderte Glutathionperoxidase-Aktivität in den Erythrozyten bei MS-Patienten und vermuteten, dass eine verringerte Glutathion-Peroxidase-Aktivität nicht von der Selenkonzentration, sondern von anderweitigen, evtl. hereditären Faktoren abhängig sein könnte.

Auch andere Studien konnten bei MS-Patienten eine reduzierte Glutathion-Peroxidase-Aktivität gegenüber gesunden Kontrollen zeigen (z. B. Zachara et al., 1986; Jensen und Clausen, 1984; Clausen et al., 1988; Mai et al., 1989). Die verminderte Glutathionperoxidase-Aktivität dieser Patienten war dabei mit einer niedrigen intrazellulären Selenkonzentration korreliert.

Syburra und Passi (1999) verglichen enzymatische und nicht-enzymatische Antioxidantien (Vitamin C, Coenzym Q-10, Superoxid Dismutase-SOD), Glutathionperoxidase-GPx) bei Personen mit MS mit einer gesunden Kontrollgruppe im Plasma, in den Erythrozyten und in den Leukozyten als Surrogatmarker für oxidativen Stress. In der MS-Gruppe zeigten sich signifikant reduzierte Werte für Coenzym Q-10 und Vitamin E im Plasma, vermindertes Coenzym Q-10 in den Lymphozyten und verminderte Glutathionperoxidase in den Erythrozyten. Die Autoren Syburra und Passi (1999) sahen darin einen Hinweis auf eine erheblich höhere Belastung MS-Erkrankter durch oxidativen Stress und sprachen sich für eine alimentäre Supplementierung MS-Erkrankter mit diesen Antioxidantien aus.

Karg et al. (1999) überprüften die Aktivität enzymatischer Antioxidantien bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS im akuten Schub im Vergleich mit einer stabilen Remissionsphase. In der Gruppe der Patienten mit einem Schub fanden sie eine erhöhte Glutathionperoxidase-Aktivität. Die Autoren interpretierten diesen Befund als Beleg für eine erhöhte Produktion freier Radikale in der akuten Erkrankungsphase. Ferretti et al. (2006) verglichen das intrazelluläre Oxidationsniveau von MS-Erkrankten mit gesunden Kontrollen. Die intrazelluläre spontane ROS-Produktion in den Leukozyten war deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Weiterhin fand die Autoren eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Produktion von ROS in den Leukozyten und der Schweregradeinschätzung der MS anhand der EDSS, evozierter Potentiale und der MRT-Läsionsbelastung.

Oxidationsvorgänge an Lipoproteinen wurden z. B. durch Besler und Comoglu (2003) untersucht. Durch das ROS Peroxylradikal sollen hauptsächlich zelluläre Bestandteile der Lipide oxidiert werden. Sie fanden bei Personen mit MS im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe eine erhöhte Lipoprotein-Oxidation im Plasma, deren Bestimmung eventuell als unspezifisches laborgestütztes diagnostisches Kriterium bzw. zur Verlaufsbeobachtung der MS sinnvoll wäre.

Post mortem wurden von Fung et al. (1997) die Selenkonzentrationen in verschiedenen Gehirnregionen (u. a. occipitaler und frontaler Cortex, Hippocampus, Corona radiata und Corpus callosum) bei MS-Patienten gemessen. Sie fanden für Quecksilber und Selen verminderte Konzentrationen gegenüber einer Kontrollgruppe, jedoch ausschließlich in den Hippocampi. Vladimirova et al. (1998) konnten bei MS-Erkrankten ein stärkeres Ausmaß an durch DNA-Oxidation verursachten Gewebeveränderungen u. a. in den kortikalen Regionen des Cerebellum gegenüber einer Kontrollgruppe feststellen. Sie vermuten als Grund für diesen Befund eine erhöhte ROS-Aktivität bei Personen mit MS.

Als hoch anfällig gegenüber oxidativen Stress gilt Hirngewebe schon aufgrund der begrenzten neuronalen Regenerationsfähigkeit (im Überblick Andersen, 2004).

Für neuronale und axonale Schädigungen sowie für die Pathogenese der MS werden vor allem die freien Radikale Superoxidradikal (O_2^-), Hydroxylradikal (HO), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Nitritoxid (NO) diskutiert (vgl. Gilgun-Sherki et al., 2004). Sie sollen als Mediatoren für axonale Schädigungen und Demyelinisierungen fungieren. Freie Radikale sollen insbesondere den Transkriptionsfaktor "Nukleärer Faktor κB (NF- κB)" aktivieren (vgl. Gveric et al., 1998). Dem NF- κB wird große Bedeutung bei der Regulation des Immunsystems, der Zellproliferation und der Apoptose sowie der Entwicklung von Entzündungsprozessen beigemessen (vgl. Bonetti et al., 1999) und soll auch an der autoimmunvermittelten Pathogenese der MS beteiligt sein.

1.2.8. Selenspiegel-Untersuchungen bei MS

In einer frühen Studie konnten Wikstrom et al. (1976) in Finnland (Hochrisikogebiet für MS-Erkrankungen) bei MS-Patienten im Vollblut geringere Selenspiegel ($M = 52.6$ [sd = 11.3] $\mu g/ml$) als bei Kontrollen ohne Erkrankungen des Nervensystems ($M = 68.8$ [sd = 11.0] $\mu g/ml$) feststellen. Die höhere Prävalenz und Inzidenz von MS-Erkrankungen in den so genannten Hochrisikogebieten wurde auch von anderen Autoren mit einem geringerem natürlichem Vorkommen von Selen und anderen Mineralien wie z. B. Calcium, Magnesium, Strontium im Boden in Verbindung gebracht (vgl. Häsänen et al., 1986).

Jensen et al. (1980) beschrieben dagegen an einer kleinen Stichprobe (MS = 17, Kontrollgruppe = 20 Personen) eine leicht erhöhte Selenkonzentration bei MS-Patienten ($M = 92,8$ $\mu g/l$) gegenüber gesunden Kontrollpersonen ($M = 88,5$ $\mu g/l$), wobei diese Unterschiede statistisch nicht signifikant ausfielen. Ebenso berichten Mazzella et al. (1983) von einer höheren (!) Selenkonzentration ($M = 86,4$ $\mu g/l$) in einer Gruppe hospitalisierter MS-Patienten ($n = 20$) gegenüber einer nach dem Alter parallelisierten gesunden Kontrollgruppe ($n = 16$; $M = 60,6$ $\mu g/l$) im Blutplasma.

Zachara et al. (1986) untersuchten bei 34 MS-Patienten und 58 Kontrollpersonen ohne neurologische Erkrankungen den Selenspiegel im Vollblut und im Blutplasma. Die Selenkonzentration war bei den Patienten mit MS im Vollblut (M

= 85,0 µg/l) signifikant und um 30 % geringer als in der Kontrollgruppe (M = 122,0 µg/l).

Clausen et al. (1988) geben in einer kleinen dänischen Stichprobe (Umfang von 27 MS-Patienten und 14 gesunden Personen) eine Selenkonzentration von 94,0 µg/l (Median) bei den 20 – 39-jährigen und von 89,0 µg/l bei den 40 – 60-jährigen MS-Erkrankten. Die Vergleichsstichprobe wies in der untersten Altersklasse Selenwerte von 92,0 µg/l und in der oberen Altersklasse von 122,0 µg/l auf und unterschied sich signifikant von der Stichprobe der MS-Erkrankten.

Mai et al. (1989) untersuchten die Selen-Absorption nach hochdosierter Selen-Supplementation und schlossen 11 Frauen und 13 Männer mit einer MS-Erkrankung in die Studie ein und fanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (M = 95,0 µg/l) geringere Werte in der Selenkonzentration bei Personen mit MS (M = 86,9 µg/l).

Korpela et al. (1989) untersuchten 12 finnische Zwillingspaare bei denen lediglich ein Geschwisterpaar an einer MS erkrankt war. Sie konnten keine Unterschiede in der Selenkonzentration und in der Glutathionperoxydase-Tätigkeit zwischen den Zwillingen feststellen ((M = 123,0 vs. 120,0 µg/l).

In einer US-amerikanischen Studie von Smith et al. (1989) konnten keine Unterschiede zwischen MS-Patienten (n = 27) und einer Kontrollgruppe (n = 33) in der Selenkonzentration im Blutserum gefunden werden.

Zusammenfassend zeigt trotz widersprüchlicher Datenlage in der Literatur. Die Mehrheit der hier chronologisch aufgeführten Studien für MS-Patienten geringere Selenspiegel in Vollblut und Serum gegenüber Kontrollgruppen, wobei dieser Unterschied deutlicher wird mit höherem Lebensalter und EDSS-Schweregrad. Letztgenannte Faktoren korrelieren eindeutig zueinander.

1.2.9. Selen-Supplementierung bei MS

In einer aktuellen Studie schätzt Murray (2006) nach einer Durchsicht der einschlägigen Literatur, dass 50 - 75 % der an MS erkrankten Personen ständig

oder gelegentlich neben Medikamenten der etablierten "Schulmedizin" auch Präparate aus dem Bereich der "alternativen" oder "komplementären" Medizin einnehmen, besonders gilt dies auch für "Antioxidantien" wie Vitamin E und C, Zink und Selen. Die Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes geht "von einem wahren Boom der ärztlichen Verordnungen und der Selbstmedikation aus, seitdem Studien über Selen als Antioxidans mit einer Schutzwirkung gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs erschienen sind" (UBA, 2002).

Trotz kontroverser Datenlagen schlugen viele Autoren aufgrund ihrer Ergebnisse eine Supplementation mit Antioxidantien vor (z. B. Warren, 1982; Mai et al. 1989; Syburra und Passi, 1999; de Jong et al., 2001) und gaben Empfehlungen für tägliche Mengen zur alimentären Zufuhr an (z. B. Johnson, 2000). Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BfV, 2002) schlägt aus ernährungsphysiologischen Zwecken eine Selen-Nahrungsergänzung mit einer Höchstmenge von 25 - 30 µg täglich vor.

Nach Anderson (2004) ist noch immer die Frage, ob oxidativer Stress eine primäre Ursache oder ein Epiphänomen neurodegenerativer Prozess darstellt, trotz zahlreicher Hinweise für eine (Mit-) Verursachung, weiterhin offen.

Weilbach et al. (2001) weisen darauf hin, dass es trotz intensiver Forschungsbemühungen keine Hinweise für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen MS und einem Mineralmangel (z. B. Selen) gibt. Trotz entsprechender Hinweise beim "Tiermodell" der MS, der EAE, gäbe es derzeit, keine gesicherte Rationale für eine Selen-Supplementierung bei MS-Erkrankten (vgl. in der Übersicht Carlson und Rose, 2006). Auch Schwarz (2005) lehnt den Einsatz von so genannten "Nahrungsergänzungsmitteln" und Antioxidantien ab. So führt er aus: "Auch trotz nachvollziehbarer theoretischer Überlegungen liegen bislang keine klinischen Daten vor, die den Einsatz von Selen rechtfertigen". Weiterhin ist ebenfalls der therapeutische Nutzen von Spezial-Diäten oder fischreicher Ernährung bei der MS nicht ausreichend belegt (vgl. Schwarz und Leweling, 2005). In der Nahrungskette des Menschen wird Selen z. B. über einen Zusatz von Selenit zum Krafffutter bei Schweinen und Geflügel supplementiert. Eine

Anreicherung der Lebensmittel oder Ackerböden erscheint nicht notwendig (Biesalski et al., 1995).

Gilgun-Sherki et al. (2004) fordern trotz der tierexperimentellen Hinweise auf die Wirksamkeit von Antioxidantien bei der EAE vor Empfehlung eines generellen Einsatzes von Antioxidantien bei MS-Erkrankten im Sinne einer adjuvanten Basistherapie Wiederholungen von Längsschnittsuntersuchungen zum Selenspiegel MS-Betroffener an großen Stichproben.

1.3. Fragestellungen nach Einleitung

Die oben dargestellten Zusammenhänge und Studiendaten werden wie folgt zusammengefasst und begründen die hier formulierten Fragestellungen:

- Die MS ist pathogenetisch heterogen. Für bleibende Defizite sind neben gliös-vernarbten Demyelinisierungsbezirke auch axonale Degenerationen verantwortlich
- Degenerative Prozesse im Nervensystem können durch ein lokales Überangebot freier Radikale entstehen (oxidativer Stress)
- Eine wichtige Rolle in der Begrenzung derartiger neurodegenerativer Vorgänge kommt den natürlichen Antioxidantien zu, insbesondere der selenabhängigen Gluthationperoxidase
- Selenspiegel im Blut variieren regional, nach Geschlecht und Ernährungsgewohnheiten. Angedeutet finden sich seit langem Korrelationen zwischen geomedizinischer Verteilung und Geschlechtsverteilung der MS-Prävalenzraten zum Selenspiegel
- Wenn dem Selenspiegel eine Rolle als modulierender Cofaktor in der Ätiopathogenese der MS zukommen sollte, erscheint es sinnvoll, eine größere MS-Patienten-Population auf ihre Selenspiegel differenziert zu untersuchen

Vorrangiges Ziel dieser Studie ist es zunächst, den Selenspiegel von Patienten mit gesicherter MS-Diagnose mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Folgende Fragestellungen werden formuliert:

- Wie verhalten sich Selenspiegel bei Patienten mit der Diagnose einer MS im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen?
- Unterscheidet sich der Selenspiegel zwischen Frauen und Männern innerhalb der Stichprobe der Patienten mit der Diagnose einer MS?
- Finden sich eventuell auch Korrelationen zwischen Verlaufstyp, Schweregrad, Erkrankungsdauer und Progressionsindex der MS mit dem Selenspiegel?

2. Beschreibung der Methodik

2.1. Die Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde im Augustahospital in Isselburg-Anholt durchgeführt (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. D. Seidel). Das Augustahospital ist seit 1981 Jahren als Neurologische Fachklinik mit Schwerpunkt MS anerkannt (gem. §§ 107,108 SGB V) und ist durch die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) als MS-Zentrum zertifiziert. Die Klinik übernimmt als Klinik für Neurologie auch Aufgaben der neurologischen Regionalversorgung und behandelt neben der MS eine Vielzahl anderer neurologischer Erkrankungen. Mit einer Kapazität von ca. 100 Behandlungsplätzen (Betten) werden jährlich durchschnittlich 1400 Patienten behandelt, etwa zwei Drittel davon sind MS-Patienten.

Die Datenerhebung wurde von Februar bis Dezember 2005 durchgeführt. Die aktuelle Einschätzung des Schweregrades der Symptomatik wurde anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS; Kurtzke, 1983) durch den aufnehmenden Arzt durchgeführt und hinsichtlich der hier wichtigen Gehstrecke von den Mitarbeitern der Physiotherapie überprüft. Am Folgetag der stationären

Aufnahme wurde den Patienten Blut abgenommen, um den Selenspiegel, den Kreatinin-Wert und das C-reaktive Protein (CRP) im Labor zu bestimmen. Die Verlaufsformen der MS, die Dauer der Erkrankung und die biografischen Daten wurden in einer Dokumentenanalyse den vorliegenden Krankenakten entnommen.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien von Patienten und Probanden

In die MS-Experimentalgruppe (MS-Betroffene) wurden alle Patienten aufgenommen, die folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten:

- stationäre Aufnahme innerhalb des elfmonatigen Rekrutierungszeitraumes
- MS-Diagnose-Sicherung nach den Poser- oder McDonald-Kriterien
- Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung und Erlaubnis zur Datenverarbeitung persönlicher Angaben (Informed consent)

In die Kontrollgruppe wurden alle Patienten aufgenommen, die folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten:

- stationäre Aufnahme innerhalb des elfmonatigen Rekrutierungszeitraumes
- eine gesicherte anderweitige neurologische Diagnose, jedoch nicht aus dem Kreis chronisch-entzündlicher ZNS-Erkrankungen
- Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung und Erlaubnis zur Datenverarbeitung persönlicher Angaben (Informed consent)

Von keinem Patienten in den beiden Gruppen war eine gelegentliche oder ständige Einnahme so genannter "Nahrungsergänzungsmittel" mit Selenbeigabe bekannt. Auch Vegetarier schieden für eine Teilnahme an dieser Studie aus.

2.1.2. Stichprobenrekrutierung

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden konsekutiv in die Studie aufgenommen. Es wurden nur Patienten mit einer gesicherten MS aufgenommen.

Im gleichen Erhebungszeitraum wurden die Daten für die Kontrollgruppe erhoben. Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurden unterschiedliche anderweitige neurologische Erkrankungen diagnostiziert.

Insgesamt wurden 303 neurologische Patienten in die Studie eingeschlossen. Die geforderten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten für die MS-Experimentalgruppe 191 Patienten und für die Kontrollgruppe 112 Patienten.

2.1.3. Charakterisierung der Patienten

2.1.3.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Zur Beschreibung des Schweregrades der MS findet weltweit die EDSS (Expanded disability status scale) Anwendung. Die EDSS ist eine Leistungsskala (Kurtzke, 1983) zum Versuch einer Quantifizierung des Behinderungsgrades von MS-Patienten. Sie gilt noch immer als "Goldstandard" in der Beschreibung des MS-Schweregrades. Sie reicht von 0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod infolge einer MS). Unter anderem wird anhand der EDSS die Wirksamkeit pharmakologischer und therapeutischer Behandlungsmaßnahmen evaluiert. Weiterhin dient sie der Vergleichbarkeit epidemiologischer Daten. Die diagnostische Einordnung in der EDSS wird anhand inhaltlich definierter Beeinträchtigungen (s. Tabelle 9) und Störungen funktioneller Systeme (FS) vorgenommen. Die funktionellen Systeme sind:

1. Pyramidenbahn (z. B. Lähmungen)
2. Kleinhirn (z. B. Ataxie, Tremor)
3. Hirnstamm (z. B. Sprech/Schluckstörungen)
4. Sensorium (z. B. Verminderung des Berührungssinns)
5. Blasen- und Mastdarmfunktionen (z.B. Urin-Inkontinenz)
6. Sehfunktionen (z. B. eingeschränktes Gesichtsfeld-Skotom)
7. Zerebrale Funktionen (z. B. Wesensänderung, Demenz)

Tabelle 9: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

-
- 0** Normale neurologische Untersuchung in allen funktionellen Systemen
 - 1.0** Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen Systemen
 - 1.5** Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem funktionellen Systemen
 - 2.0** Minimale Behinderung in einem funktionellen System
 - 2.5** Minimale Behinderung in 2 funktionellen Systemen
 - 3.0** Mäßiggradige Behinderung in einem funktionellen Systemen oder leichte Behinderung in 3 oder 4 funktionellen Systemen, aber noch voll gehfähig
 - 3.5** Voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem funktionellen System und 1 oder 2 funktionellen Systemen-Grad 2 oder 2 funktionellen Systemen Grad 3 oder 5 funktionellen Systemen Grad 2
 - 4.0** Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung
 - 4.5** Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität; benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung
 - 5.0** Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen
 - 5.5** Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug um normale tägliche Aktivität zu verunmöglichen
 - 6.0** Bedarf intermittierend oder auf einer Seite konstanter Unterstützung durch Krücke, Stock oder Schiene, um etwa 100 m ohne Rast zu gehen
 - 6.5** Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel um etwa 20 m ohne Rast zu gehen
 - 7.0** Unfähig, selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen, weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt Rollstuhl selbst, transferiert ohne Hilfe
 - 7.5** Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen
 - 8.0** Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden, pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme
 - 8.5** Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich
 - 9.0** Hilflloser Patient im Bett, kann essen und kommunizieren
 - 9.5** Gänzlich hilflloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren

2.1.3.2 Der Progressionsindex

Der Progressionsindex dient neben der EDSS zur Beschreibung des natürlichen Verlaufs einer MS-Erkrankung. Die Erkrankungsdauer wird in Relation zum Behinderungsgrad gesetzt. Ein niedriger Progressionsindex spricht für einen günstigeren Verlauf mit erst später einsetzender Behinderung. Der Progressionsindex wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Progressionsindex (PI)} = \frac{\text{aktueller EDSS}}{\text{Dauer der Erkrankung}}$$

Poser et al. 1982) betrachteten einen Index < 0,2 als Indikator für einen benignen und einen Index > 1,4 als Indikator für einen malignen Verlauf. Aufgrund größerer epidemiologischer Studien überwiegt im Durchschnitt aller MS-Verläufe ein Progressionsindex von 0,4 bis 0,5 (Poser u. Poser, 1983; Weinshenker et al., 1989; Riise et al., 1992).

2.2 Bestimmung des Selenpiegels im Vollblut

2.2.1. Analyseverfahren

Die Selenanalyse im Vollblut wurde durch die Firma "biosyn Arzneimittel GmbH" durchgeführt. Die entnommenen, streng anonymisierten Blutproben wurden von der Firma per Kurierdienst (in Kühlbehältern) abgeholt. Die Selenbestimmung erfolgte im Vollblut (EDTA- bzw. Heparinröhrchen). Eine Untersuchung im Vollblut erschien uns aussagekräftiger, da sie die langfristige Selenversorgung des Patienten widerspiegelt. Als Probenmaterial wurden 2 ml Vollblut benötigt, die durchgehend gekühlt aufbewahrt wurden (Kühlschranktemperatur: 6 Grad Celsius). Als Grundlage zur Einschätzung der Selenpiegel im Vollblut dienen die Kategorien nach Sill-Steffens et al. (2001): Die Firma „biosyn“ gibt als Referenzwerte folgende Selenkonzentrationen an:

Tabelle 10: Referenzwerte für die Selenkonzentrationen im Vollblut

	Selenmangel	untere Grenze	obere Grenze	Kontrolle
Vollblut	< 89 µg/l	89 – 168 µg/l	169 – 230 µg/l	> 230 µg/l

Prinzip

Die Bestimmung des Selens erfolgte durch eine Graphitrohr-Atomabsorptionsspektroskopie. Dabei wird die Prüflösung bei hoher Temperatur atomisiert. Die Absorption wird mittels eines durch eine elementspezifische EDL-Lampe erzeugten Strahls gemessen. Die charakteristische Resonanzlinie von Selen liegt bei 196,0 nm. Der Gehalt wird durch einen Vergleich der Absorption mit einer parallel aufgenommenen matrix-angepassten Standardkurve bestimmt. Unspezifische Extinktionen wurden durch das Magnetfeld aufgespalten und berücksichtigt (Zeemann Effekt).

Gerät

Atom-Absorptions-Spektrometer Z8100, Autosampler SSC 200 von der Firma Hitachi.

Materialien und Reagenzien

- Kontraktringe
- Graphitrohr, unbeschichtet
- Selen-EDL-Lampe
- Probengefäße 2 mL für Autosampler
- Selen-Standard-Lösung: 1000 mg/L von der Firma Merck
- Selen-Kontroll-Referenz: SeronormTM, Trace Elements Whole Blood von der Firma Synlab; Level I (72 µg/l) und Level II (117 µg/l)
- 65 %ige HNO₃ suprapur
- Wasserstoffperoxid 30 %
- Destilliertes Wasser
- Argon für die Spektrometrie

Probenvorbereitung

In das Labor eingegangene Vollblut-Proben (mindestens 2 mL) wurden homogenisiert. In einem Druckaufschlussgerät wurden 2,0 ml Wasserstoffperoxid 16 % und 2,0 ml Salpetersäure 65 % mit 1 ml Vollblut versetzt und ein Mikrowellendruckaufschluss durchgeführt. Nach dem Abkühlen wurde der Aufschluss geschüttelt und in ein Schraubgefäß überführt (Säureaufschluss).

Kalibrierstandards

0 / 4,8 / 7,2 / 14,4 / 28,5 / 41,9 µg / Selen/l in aufgestocktem aufgeschlossenem Seronorm Vollblut Level I.

Referenz

Als Referenz wurde ein Seronorm Vollblut Level II mitanalysiert. Der Sollwert betrug 117 µg/l.

Anmerkung: (Darstellung der Mess-Methodik mit Genehmigung der Firma biosyn Arzneimittel GmbH, Schorndorfer Straße 32, D-70734 Fellbach)

2.2.2. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden auf die Voraussetzungen für eine metrische Datenanalyse überprüft. Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest angewandt. Zur Überprüfung der Varianzhomogenität kam der Levene-Test zur Anwendung, der die Gruppenvarianzen auf Varianzgleichheit testet (Bortz, 1993). Sofern die Voraussetzungen nicht erfüllt waren, wurden nichtparametrische Verfahren berechnet. Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, 2000), Version 11.0 für Windows, durchgeführt. Die folgenden Analyseverfahren wurden angewandt.

Parametrische Signifikanz-Tests

Zur Berechnung von Mittelwertsdifferenzen bei intervallskalierten unabhängigen Variablen sind T-Tests für unabhängige Stichproben, einfaktorielles und univariate Varianzanalysen eingesetzt worden. Um Unterschiede zwischen den einzelnen unabhängigen Variablen in der ANOVA zu bestimmen, wurde als Post-Hoc-Test

der Bonferroni-Test ausgewählt. Die univariate Varianzanalyse kam zum Zuge, wenn neben statistischen Unterschieden Interaktionen und Wechselwirkungen zwischen unabhängigen Variablen berechnet wurden.

Nicht-Parametrische Signifikanz-Tests

Zur Berechnung von Mittelwertsdifferenzen bei nicht-parametrischen unabhängigen Variablen auf Ordinalskalenniveau kamen der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Der Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben kann eingesetzt, wenn die Voraussetzungen für eine metrische Datenanalyse nicht erfüllt sind.

Korrelative Zusammenhänge

Korrelative Zusammenhänge zwischen zwei Variablen wurden mit bivariaten Korrelationen unter Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizienten bei intervallskalierten Variablen berechnet. Waren die Daten ordinalskaliert, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman ermittelt. Partielle Korrelationskoeffizienten wurden berechnet, wenn Effekte von zusätzlichen Variablen vermutet wurden.

Berechnungen mit nominalskalierten Daten

Hier wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) eingesetzt. Signifikante Ergebnisse wurden nach der Formel zur Berechnung des Chi-Quadrat-Wertes von Pearson interpretiert.

Festlegung des Signifikanzniveaus

Nach gängiger Konvention wird für diese Untersuchung ein Signifikanzniveau von $\alpha < 0.05$ festgelegt, d.h. es wird zugunsten der Alternativhypothese entschieden, wenn die Nullhypothese höchstens mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % auftritt. Tendenzielle Signifikanzunterschiede auf dem Niveau von $\alpha < 0.10$ werden dargestellt. Signifikante Ergebnisse werden wie folgt deklariert:

+ $p < 0.10$ * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Patientengruppen

3.1.1. Verteilung der Diagnosen in der Kontrollgruppe

Alle Patienten der MS-Experimentalgruppe erfüllten gesicherte Kriterien für eine MS. Die Kontrollgruppe fiel erwartungsgemäß heterogen aus, sie setzt sich aus sehr unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen zusammen, die in der Tabelle 11 aufgelistet sind.

Tabelle 11: Diagnosen in der MS-Experimental- und Kontrollgruppe

	Diagnosen	N	% Gesamt- kollektiv	% KG
MS-Experimentalgruppe	Encephalomyelitis disseminata	191	63,2 %	
Kontrollgruppe (KG)		112	36,8 %	
	Z. n. Hirninfarkt	45		40,5 %
	Morbus Parkinson	15		13,5 %
	Spinocerebelläre Ataxie	2		1,8 %
	Cerebrale Mikroangiopathie	7		6,3 %
	Z. n. Schädel-Hirn-Trauma	2		1,8 %
	Z. n. Infantiler Cerebralparese	7		6,3 %
	Polyneuropathie	3		2,7 %
	Amyotrophe Lateralsklerose	1		0,9 %
	Z. n. Subarachnoidal-Blutung	4		3,6 %
	Post-Polio-Syndrom	1		0,9 %
	Nicht näher bezeichnet	25		22,5 %

3.1.2. Geschlechterverteilung

32,5 % (n = 62) der MS-Experimentalgruppe waren Männer und 67,5 % (n = 129) Frauen. In der Kontrollgruppe waren 54,5 % (n = 61) Männer und 45,5 % (n = 51) Frauen. In der MS-Experimentalgruppe fanden sich signifikant mehr Frauen als in der Kontrollgruppe (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 14,17$, p = 0,000).

3.1.3. Altersverteilung

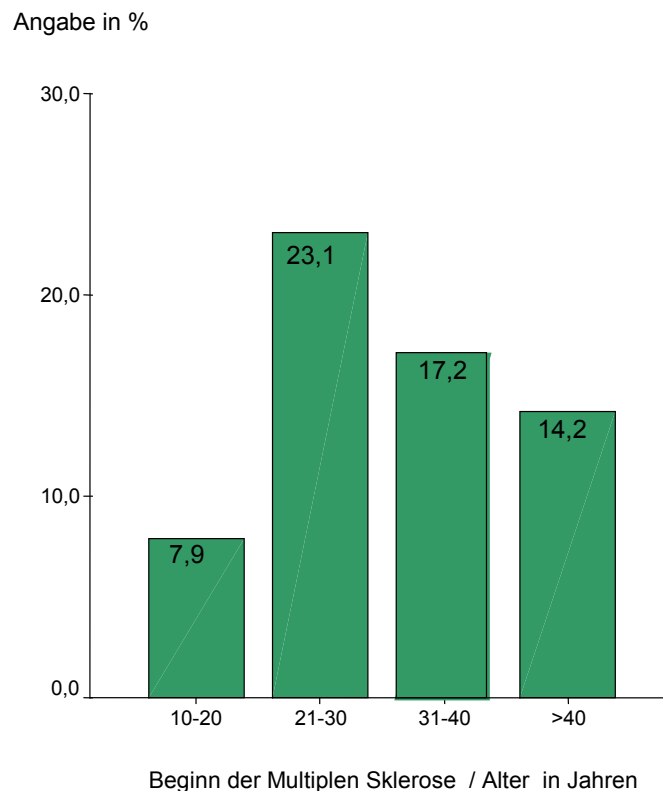
Das Durchschnittsalter der gesamten Stichprobe betrug 57,01 (sd = 15,84) Jahre. In der MS-Experimentalgruppe lag der Altersmittelwert bei 50,96 (sd = 12,49, Range 21-80 Jahre) und in der Kontrollgruppe bei 67,33 (sd = 15,71, Range 23-95 Jahre). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Patientenkollektiven (T-Test: $t(302) = 9,43$, $p = 0,000$), die Patienten der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt knapp 17 Jahre älter.

3.1.4. Beschreibung der MS-Gruppe

3.1.4.1. Erkrankungsbeginn

Das durchschnittliche Alter für die Erstmanifestation einer MS betrug in der MS-Experimentalgruppe 32,28 Jahre (sd = 10,69). Die Grafik 1 zeigt den Beginn der MS in 10-Jahres-Kategorien.

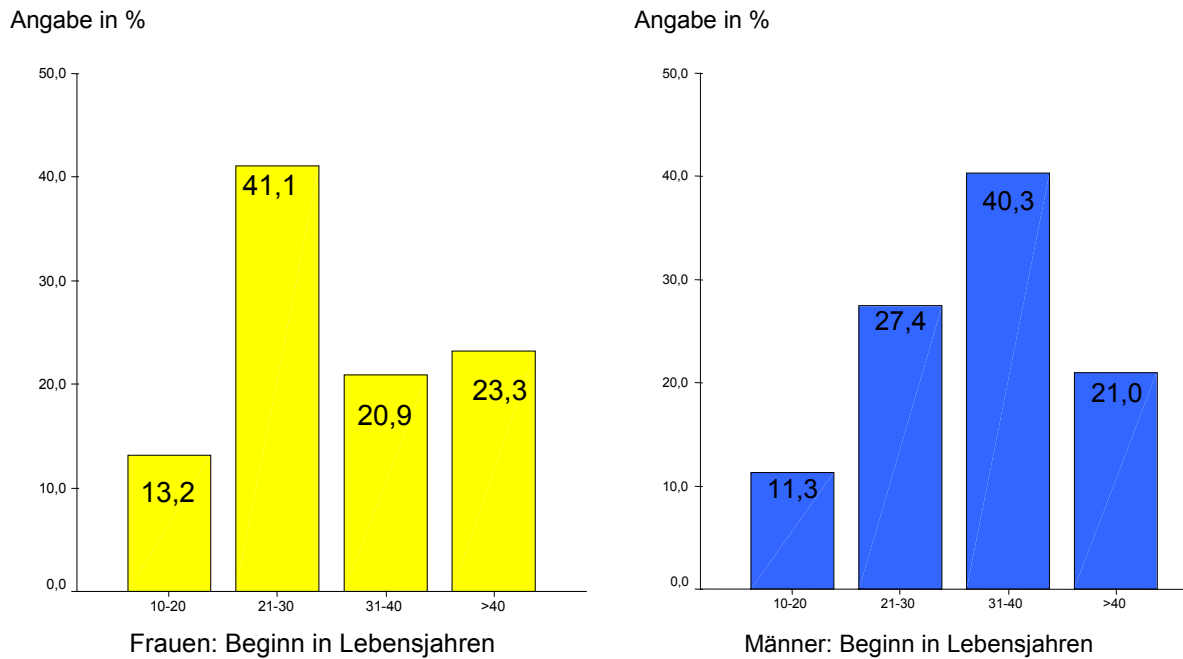
Grafik 1: Beginn der MS in Lebensjahren



Dabei zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männer (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 8,08$, $p = 0,044$). Die Grafiken 2 zeigen die prozentuale

Verteilung des Erkrankungsbeginns in 10-Jahres-Kategorien getrennt für Frauen und Männer. Frauen erkranken im Durchschnitt früher und zeigen den häufigsten Erkrankungsbeginn zwischen dem 21. und 30. Lebensjahr, Männer zwischen 31. und 40. Lebensjahr.

Grafik 2: Beginn der MS in Lebensjahren im Geschlechtervergleich

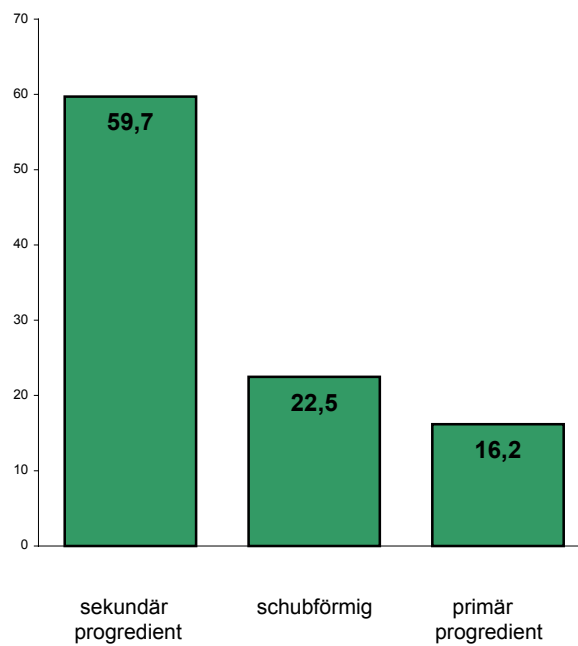


3.1.4.2. Verlaufsformen

Die prozentuale Verteilung der Verlaufsformen in der vorliegenden Studie entspricht in etwa den Daten bestehender größerer MS-Register. Bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten wurde eine sekundär progrediente Verlaufsform diagnostiziert. Grafik 3 zeigt die prozentuale Verteilung und die Häufigkeit der Verlaufsformen.

Grafik 3: Häufigkeit der Verlaufsformen der MS

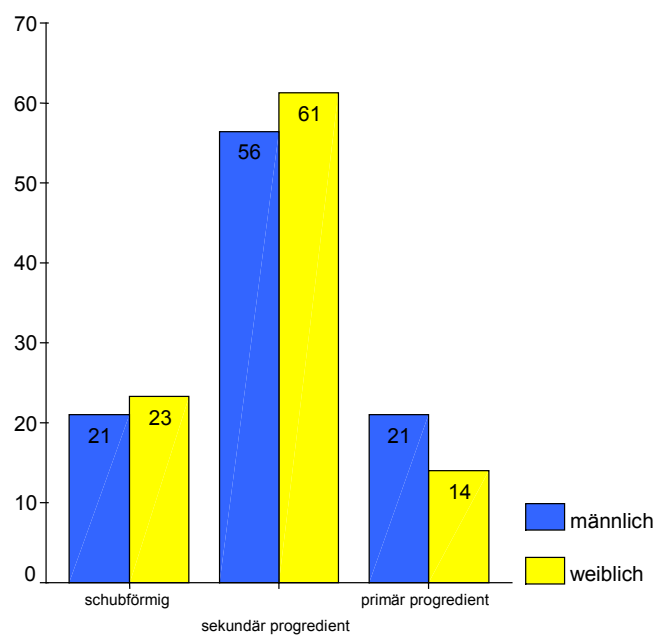
Angabe in %



Grafik 4 zeigt, dass sich zwischen den Geschlechtern dabei kein Unterschied in der Häufigkeit der verschiedenen Verlaufsformen (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 (1) = 1,53$, $p = 0,466$) zeigt.

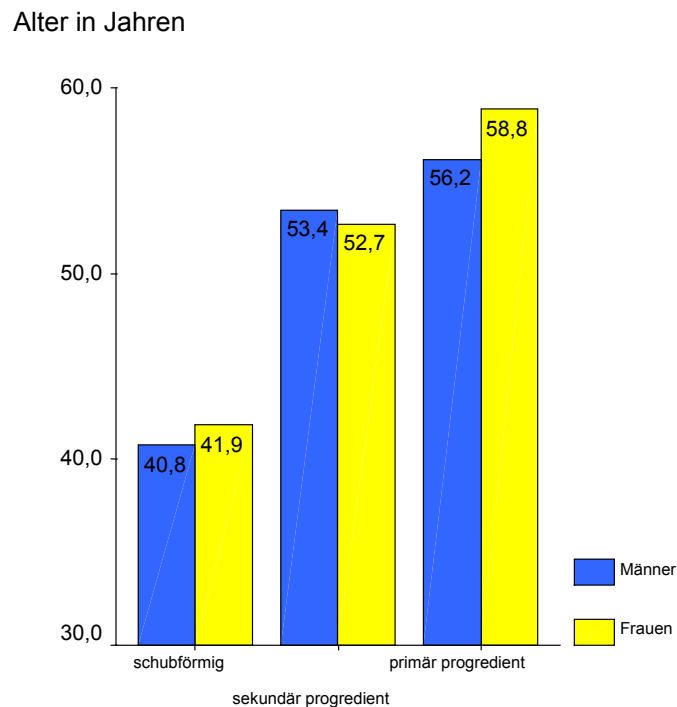
Grafik 4: Geschlechterverteilung in den Verlaufsformen

Angabe in %



In der Grafik 5 ist die Altersverteilung in den drei Verlaufformen abgebildet.

Grafik 5: Altersverteilung in den Verlaufformen



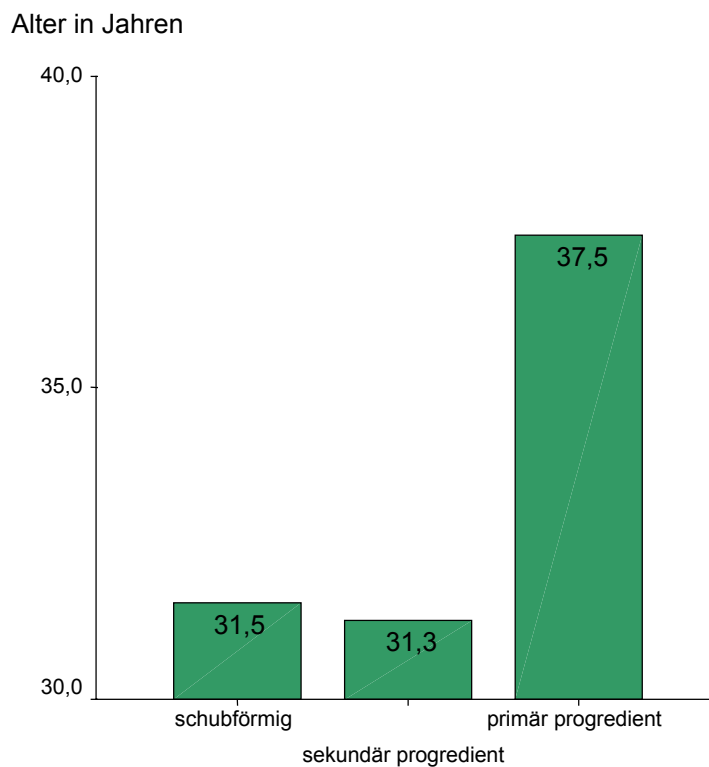
Für die Frauen zeigt sich zwischen der schubförmig-remittierenden ($n = 30$; $M = 41,87$, $sd = 10,43$; $Md = 45,0$) und der sekundär-progredienten ($n = 79$; $M = 52,66$, $sd = 11,71$, $Md = 51,0$) Verlaufsform ein signifikanter Unterschied (T-Test: $t(107) = 4,423$, $p = 0,000$). Auch zwischen der schubförmig-remittierenden und der primär-progredienten ($n = 18$; $M = 58,83$, $sd = 12,89$, $Md = 60,0$) Verlaufsform ist ein signifikanter Unterschied (T-Test: $t(46) = 4,991$, $p = 0,000$) festzustellen.

Bei den Männern zeigt sich ein ganz ähnliches Bild. Zwischen der schubförmig-remittierenden ($n = 13$; $M = 40,77$, $sd = 10,13$; $Md = 41,0$) und der sekundär-progredienten ($n = 35$; $M = 53,43$, $sd = 10,47$, $Md = 53,0$) Verlaufsform zeigt sich ebenso ein signifikanter Unterschied (T-Test: $t(47) = 3,755$, $p = 0,000$) wie zwischen der schubförmig-remittierenden und der primär-progredienten ($n = 13$; $M = 56,15$, $sd = 10,84$, $Md = 60,0$).

Diese Daten waren zu erwarten, da 40 – 50 % der MS-Erkrankungen, die zunächst schubförmig beginnen, nach etwa 10 Jahren in den sekundär chronisch-progredienten Verlauf überzugehen. Von den primär chronisch-progredient verlaufenden MS-Erkrankungen ist seit jeher ein späterer Beginn bekannt.

Grafik 6 zeigt die Mittelwerte des Alters bei der Ersterkrankung in den verschiedenen Verlaufsformen. Dabei zeigt sich zwischen der sekundär-progredienten (M = 31,27; sd = 10,57; Md = 30,0) und der schubförmig-remittierenden (M = 31,55; sd = 10,14; Md = 30,0) Verlaufsform kein signifikanter Unterschied (T-Test: $t(154) = 0,145$, $p = 0,85$). In der primär-progredienten Verlaufsform zeigt sich mit M = 37,45 (sd = 10,92; Md = 40,0) der späteste Erkrankungsbeginn, der sich gegenüber der sekundär progredienten Verlaufsform (T-Test: $t(142) = 2,863$, $p = 0,005$) und der schubförmig-remittierenden Verlaufsform (T-Test: $t(72) = 2,393$, $p = 0,019$) signifikant unterscheidet. Zwischen Frauen und Männern zeigt sich bezüglich des Erkrankungsbeginns kein statistisch bedeutsamer Unterschied (T-Test: $t(188) = 0,727$, $p = 0,468$).

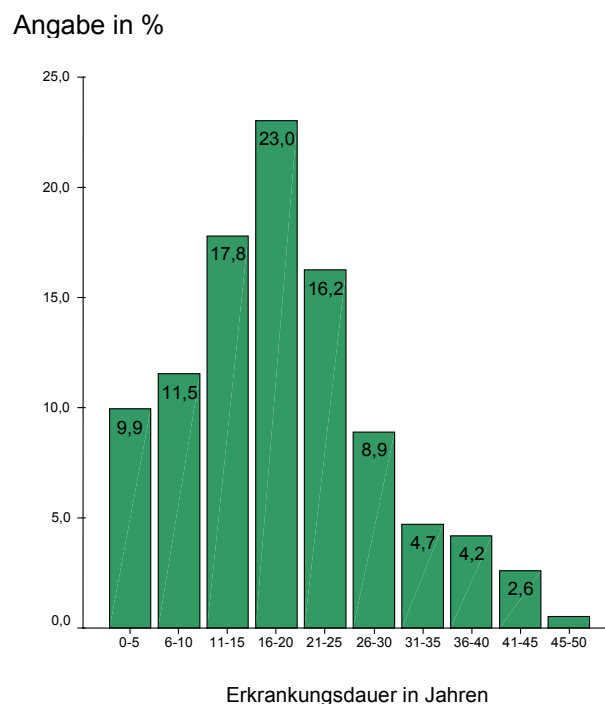
Grafik 6: Verlaufsformen und Erkrankungsbeginn



3.1.4.3. Erkrankungsdauer

Die MS-Erkrankungsdauer (Beginn der Symptomatik bis zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung in Jahren) lag in unserer Studie im Mittel bei 18,53 Jahren bei einer zu erwartenden hohen Standardabweichung von 10,14 (Range 0,25 bis 49 Jahre). Zwischen Frauen (M = 18,87, sd = 10,45) und Männern (M = 17,83; sd = 9,50) findet sich hierbei kein signifikanter Unterschied in der Erkrankungsdauer (T-Test: $t(188) = 1,484$, $p = 0,508$). Erwartungsgemäß unterscheidet sich die Erkrankungsdauer zwischen den Verlaufsformen (Anova: $F(2) = 25,22$, $p = 0,000$). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer beträgt bei der initial noch schubförmig-remittierenden 9,99 (sd = 7,80), bei der sekundär progredienten 21,38 (sd = 9,57) und bei der primär progredienten Verlaufsform 20,25 (sd = 8,77) Jahre. Im Einzelvergleich der verschiedenen Verlaufsformen unterscheidet sich lediglich die schubförmig-remittierende von der primär progredienten (Bonferroni: MD = 11,39, $p = 0,000$; KI [95%] = 5,11-15,43) und von der sekundär progredienten Verlaufsform (Bonferroni: MD = 10,27, $p = 0,000$; KI [95%] = 7,47-15,32). Die primär progredienten und die sekundär progredienten Verlaufsform unterscheiden sich nicht signifikant (Bonferroni: MD = 1,123, $p = 1,00$; KI [95%] = 3,31-5,57). Die folgende Grafik 7 zeigt die prozentualen Verteilungen der Erkrankungsdauer.

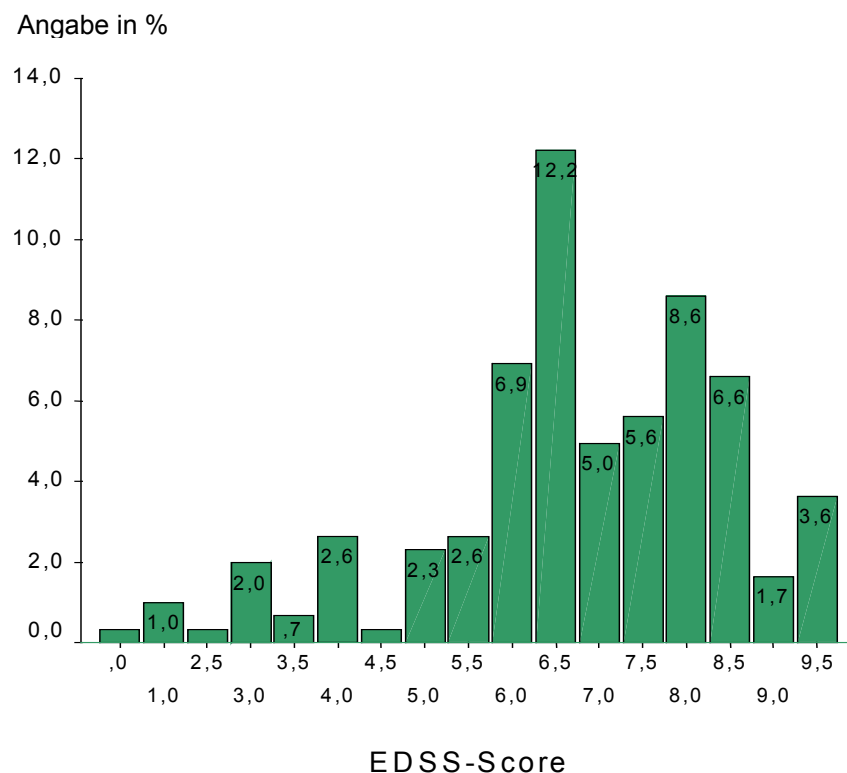
Grafik 7: Erkrankungsdauer in 5-Jahres-Kategorien



3.1.4.4. Einteilung nach Schweregraden (EDSS)

Die Einschätzung des Schweregrades weist für alle MS-Patienten auf der EDSS-Skala von 0-10 einen Mittelwert von 6,73 (sd = 1,79) auf und unterscheidet sich zwischen Frauen (M = 6,63, sd = 1,86) und Männern (M = 6,94; sd = 1,64) nicht signifikant (T-Test: $t(187) = 1,131$, $p = 0,259$). Grafik 8 zeigt die prozentuale Verteilung der Schweregradausprägungen in der EDSS.

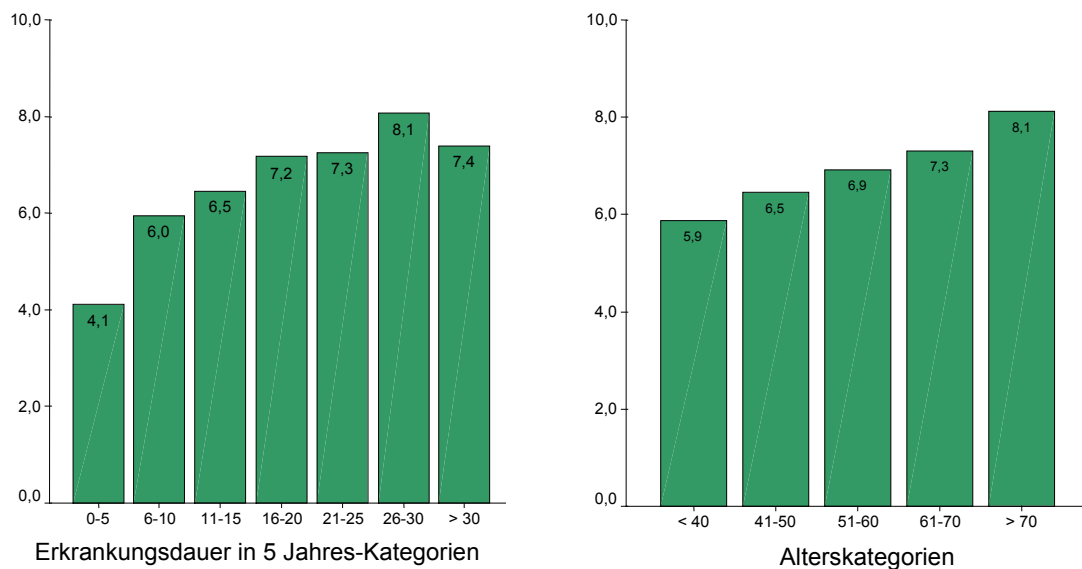
Grafik 8: Prozentuale Verteilung der Schweregradausprägungen in der EDSS



Die Einschätzung des EDSS-Behinderungsgrades korreliert bei einer meist chronisch verlaufenden Erkrankung erwartungsgemäß hoch mit der Erkrankungsdauer (Pearson: $r = .466$; $p < 0.000$) und dem Alter (Pearson: $r = .40$; $p < 0.000$).

Die Grafik 9 zeigt die Interaktionen zwischen der Schweregrad-Einschätzung und der Erkrankungsdauer sowie mit dem Alter. Die Kategorien der Erkrankungsdauer "25 bis 30 Jahre" und „> 30 Jahre“ unterscheiden sich nicht signifikant (T-Test: $t(37) = 1,551$, $p = 0,130$).

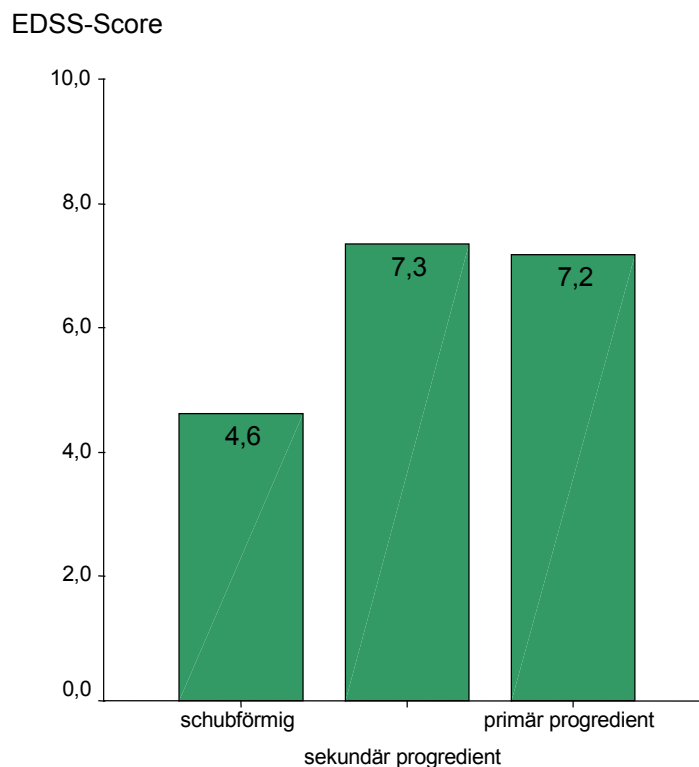
Grafik 9: Interaktion der Schweregrad-Einschätzung in der EDSS mit der Erkrankungsdauer und dem Lebensalter



Anmerkung: Die Kategorien der Erkrankungsdauer über 30 Jahren wurden aufgrund geringer Zellbesetzungen zusammengefasst

Zwischen den Verlaufsformen zeigen sich Unterschiede in der Schweregradeinschätzung (Anova: $F(2) = 57,89$, $p = 0,000$. Der statistische Effekt kommt wiederum durch geringe Werte der schubförmig-remittierenden gegenüber der primär progredienten (Bonferroni: $MD = 2,56$, $p = 0,000$; $KI [95\%] = 3,37-1,74$) und gegenüber der sekundär progredienten Verlaufsform (Bonferroni: $MD = 2,72$, $p = 0,000$; $KI [95\%] = 3,37-1,74$) zustande. Die primär progredienten und die sekundär progredienten Verlaufsform unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Bonferroni: $MD = 0,287$, $p = 1,00$; $KI [95\%] = 0,52-0,86$). Die Grafik 10 zeigt die Mittelwerte der Behinderungsgrade für die verschiedenen Verlaufsformen.

Grafik 10: Schweregrad-Einschätzungen der EDSS in den Verlaufsformen



3.1.4.5. Einteilung nach Progressionsindex

Der Median im Progressionsindex liegt bei 0.397. Wird ein Medianvergleich durch den Mann-Whitney U-Test durchgeführt, zeigt sich in den Einzelvergleichen ein statistischer Unterschied zwischen der schubförmigen und der sekundär-primären Verlaufsform (Mann-Whitney-U-Test: $Z = 2,541$, $p = 0,011$). Zwischen der sekundär-primären und der primär-progredienten Verlaufsform findet sich kein statistischer Unterschied im Progressionsindex (Mann-Whitney-U-Test: $Z = 0,49$, $p = 0,961$).

3.1.5. Vergleich der Laborwerte CRP und Kreatinin

Der CRP-Wert ist in der MS-Experimentalgruppe bei 29,5 % ($n = 56$) erhöht, in der Kontrollgruppe bei 37,5 % ($n = 42$). Zwischen den beiden Gruppen findet sich kein Unterschied bezüglich des erhöhten Entzündungsmarkers (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 2,07$, $p = 0,15$). Der Kreatinin-Wert ist in der MS-Experimentalgruppe bei 7,4 % ($n = 14$) erhöht, in der Kontrollgruppe bei 25,9 % ($n = 29$). Es finden sich in der (multimorbiden) Kontrollgruppe statistisch signifikant

mehr Personen mit einer Kreatininerhöhung (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 19,80$, $p = 0,000$).

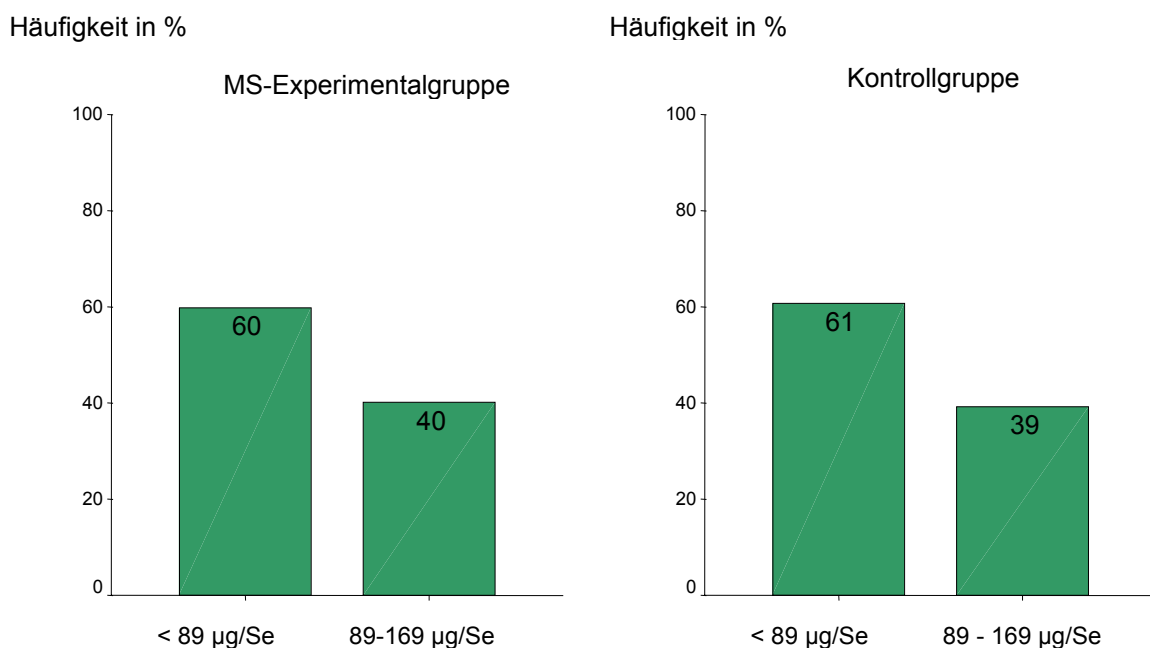
3.2. Ergebnisse der Selenpiegel-Untersuchungen

3.2.1. Selenpiegel – Vergleich der MS-Patienten und Kontrollgruppe

In der MS-Experimentalgruppe findet sich ein durchschnittlicher Selenpiegel von 87,11 $\mu\text{g/l}$ (sd = 26,12) und in der Kontrollgruppe von 86,23 $\mu\text{g/l}$ (sd = 19,42). Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch bedeutsamer Unterschied (T-Test: $t(301) = 0,31$, $p = 0,758$).

Die durchschnittliche Selenkonzentration liegt jedoch in beiden Gruppen knapp unterhalb des definierten Normbereiches von 89 $\mu\text{g/l}$. In der MS-Experimentalgruppe liegen 59,2 % und in der Kontrollgruppe 60,7 % (vgl. Grafik 11) knapp unter dem Normbereich. Die restlichen Personen befinden sich innerhalb des Normbereiches bis 169 $\mu\text{g/l}$. Zwischen den beiden Stichproben zeigt sich kein Unterschied in den Häufigkeitsverteilungen (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 0,25$, $p = 0,874$).

Grafik 11: Selenkonzentrationen innerhalb und außerhalb des Referenzwertes



Anmerkung: 2 Personen der Kontrollgruppe mit Werten > 169 $\mu\text{g/l}$ sind nicht in Berechnungen aufgeführt.

3.2.2. Selenspiegel von MS-Patienten im Geschlechtervergleich

In der MS-Experimentalgruppe findet sich bei den Frauen ein durchschnittlicher Selenspiegel von $87,48 \mu\text{g/l}$ ($\text{sd} = 29,07$) und bei den Männer von $86,34 \mu\text{g/l}$ ($\text{sd} = 18,74$). Der Unterschied ist nicht signifikant (T-Test: $t(189) = 0,282$, $p = 0,778$). Auch in der Kontrollgruppe findet sich in den Mittelwerten von Frauen ($M = 86,38$, $\text{sd} = 23,32$) und Männern ($M = 86,10$, $\text{sd} = 15,62$) kein Unterschied (T-Test: $t(110) = 0,074$, $p = 0,941$).

Eine univariate Varianzanalyse zeigt in der Selenkonzentration keine signifikanten Unterschiede zwischen der MS-Experimental- und Kontrollgruppe (univariate Anova: $F(1) = ,051$, $p = 0,82$) und zwischen den Geschlechtern ($F(1) = 0,06$, $p = 0,81$). Auch die Interaktion zwischen der "MS-Experimental- und Kontrollgruppe" und dem "Geschlecht" ist nicht signifikant ($F(1) = 0,02$, $p = 0,88$).

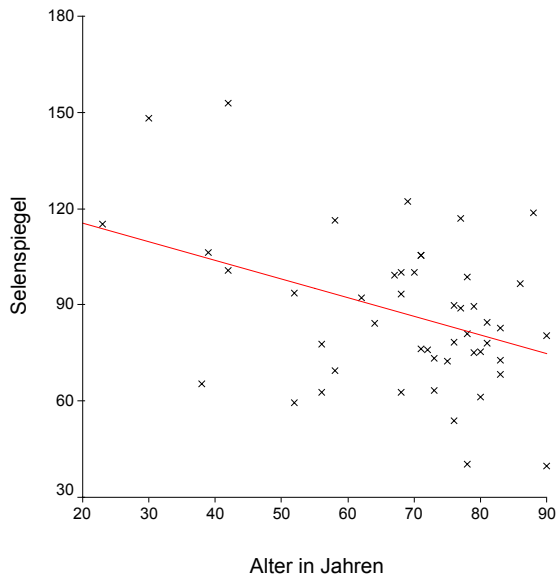
3.2.3. Selenspiegel in Abhängigkeit vom Lebensalter

Da aufgrund des ausgeprägten Altersunterschiedes zwischen der MS-Experimental- und Kontrollgruppe jedoch ein Einfluss des Lebensalters auf den Selenspiegel zu erwarten ist, wurde die Variable "Alter in Lebensjahren" als Kovariate in eine univariate Varianzanalyse festgelegt. Hier zeigt sich wiederum kein statistischer Effekt zwischen den Geschlechtern (univariate Anova: $F(1) = ,041$, $p = 0,52$) und auch keine signifikante Interaktion zwischen den Variablen "MS-Experimental-/Kontrollgruppe" und "Geschlecht" ($F(1) = 0,05$, $p = 0,82$). Zwischen der MS-Experimental- und Kontrollgruppe zeigt sich jedoch nun ein signifikanter Unterschied ($F(1) = 4,622$, $p = 0,032$).

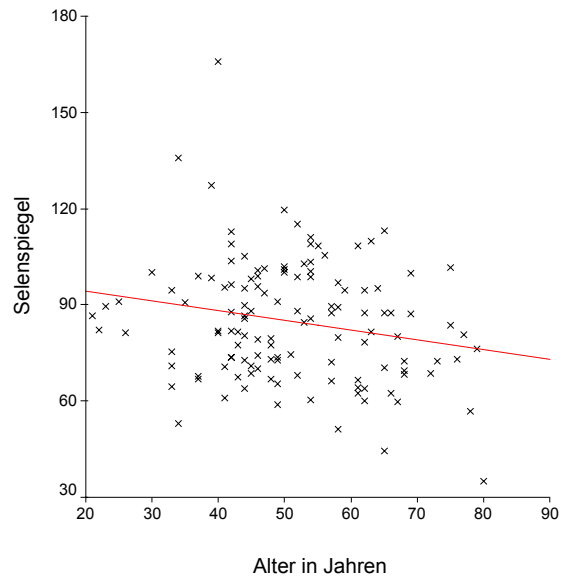
Für die gesamte Stichprobe zeigt sich eine signifikant negative Korrelation ($r = -.248$, $p < 0.01$) zwischen zunehmenden Alter und der Selenkonzentration. In der MS-Experimentalgruppe findet sich eine negative Korrelation von $r = -.202$, $p < 0.03$ und in der Kontrollgruppe von $r = -.398$, $p < 0.00$. Die Korrelationen in den vier nach Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit gebildeten Substichproben unterscheiden sich dabei beträchtlich (vgl. Grafik 12). Dieser Effekt ist vermutlich auf eine geringere Selenkonzentration im Vollblut mit zunehmenden Lebensalter zurückzuführen.

Grafik 12: Korrelationen zwischen Alter und Selenpegel

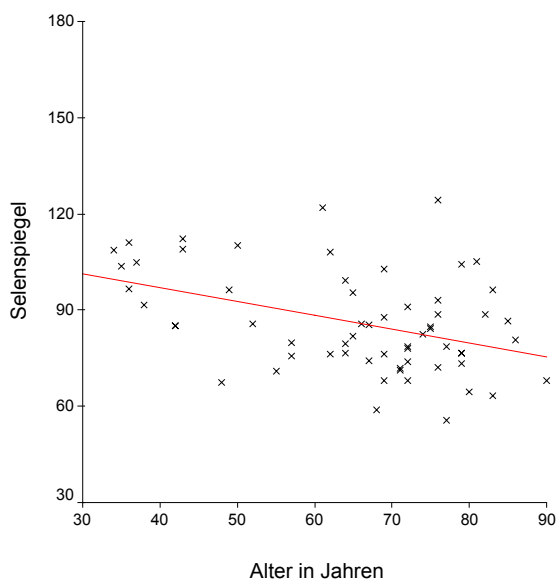
Frauen Kontrollgruppe ($r = -.407^{**}$)



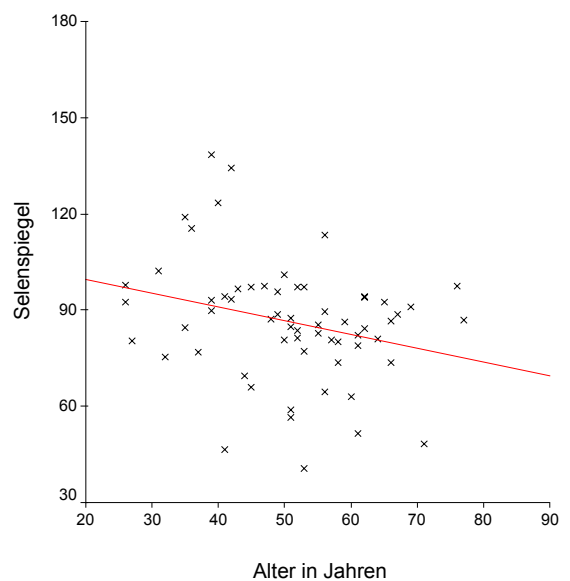
Frauen MS-Experimentalgruppe ($r = -.206^*$)



Männer Kontrollgruppe ($r = -.412^{**}$)



Männer MS-Experimentalgruppe ($r = -.277^*$)



Anmerkung:

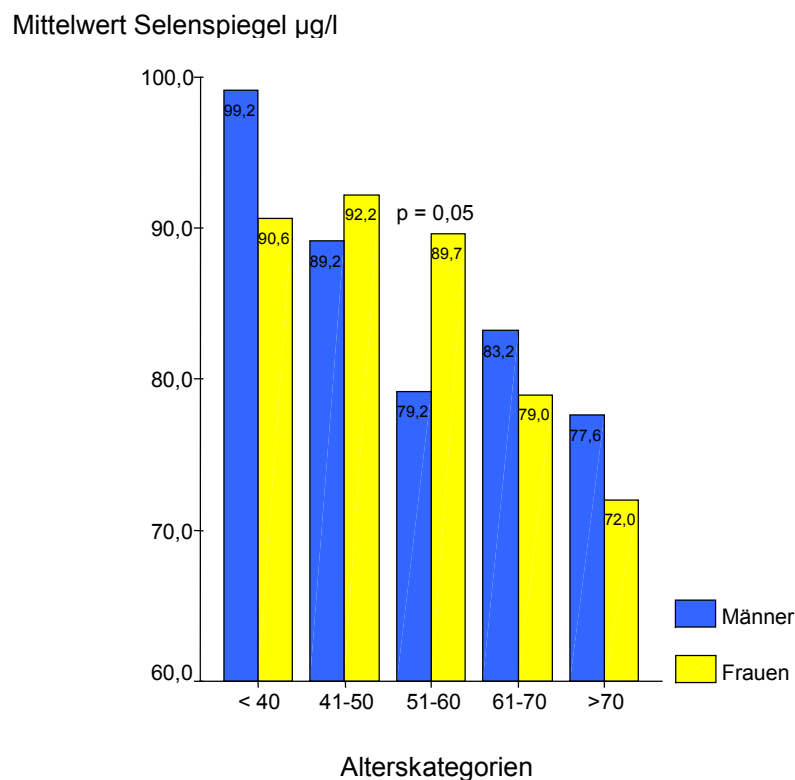
Zwei Personen mit einem kontrollbedürftigen Selenwert von über 230 µg/l wurden nicht in die Korrelationsanalyse mit einbezogen.

Korrelationskoeffizienten nach Pearson bei intervallskalierten Variablen

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$

Auch in der Grafik 13 ist der Alterseffekt in den gebildeten Alterskategorien für die MS-Patienten zu sehen. In der Gruppe der 51-60-jährigen (Frauen: n = 25; Männer n = 20) unterscheidet sich die Selenkonzentration signifikant (T-Test: $t(43) = 2,101, p = 0,042$). Alle weiteren Einzelvergleiche zwischen den Geschlechtern in den Alterskategorien unterscheiden sich nicht signifikant.

Grafik 13: Selenkonzentrationen in der MS-Experimentalgruppe in Alterskategorien



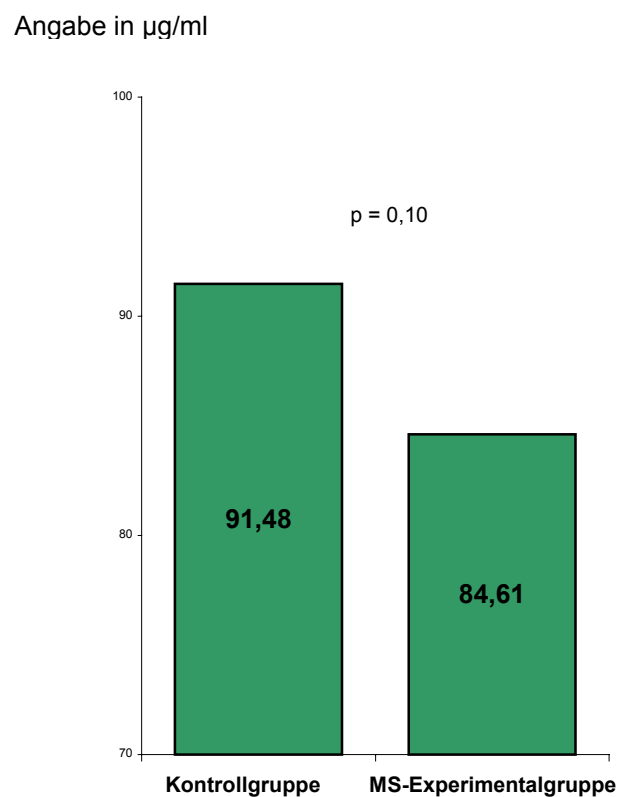
3.2.4. Selenspiegel in beiden Gruppen in einer nach Lebensalter angeglichenen Stichprobe

Aufgrund des ausgeprägten Altersunterschiedes zwischen MS-Experimental- und Kontrollgruppe (T-Test: $t(302) = 9,43, p = 0,000$) wurde die MS-Experimentalgruppe der Kontrollgruppe bezüglich der Altersverteilung angeglichen, um die Substichproben statistisch sinnvoll vergleichen zu können. Dazu wurde eine Zufallsstichprobe gezogen, in der den Altersrängen der Kontrollgruppe Patienten mit gleichem Alter aus der MS-Experimentalgruppe zugeordnet wurden ("Matching" der Stichprobe). Der Stichprobenumfang wurde

hierdurch deutlich reduziert (nur noch 38 % der Ausgangsstichprobe wurden in die Analyse einbezogen). Der Mittelwerte des Lebensalters liegt für die MS-Experimentalgruppe bei $M = 58,2$ ($n = 58,17$ $sd = 14,65$) und für die Kontrollgruppe bei $M = 58,2$ ($n = 57,22$ $sd = 14,62$).

Die Grafik 14 zeigt die Selenspiegel in der nach Lebensalter angeglichenen Substichprobe. Die Altersverteilung unterschied sich in der neu gebildeten Stichprobe nicht signifikant (T-Test: $t(114) = 0,35$, $p = 0,73$). Bei einem mittleren Selenspiegel für die Kontrollgruppe von $M = 91,48 \mu\text{g/l}$ ($sd = 19,31$) und für die MS-Experimentalgruppe von $M = 84,61 \mu\text{g/l}$ ($sd = 20,31$) zeigte sich ein tendenziell signifikanter Unterschied auf dem Niveau von $\alpha < 0,10$ (T-Test: $t(114) = 1,87$, $p = 0,064$). Auch ein statistischer Vergleich auf nichtparametrischen Niveau zeigt einen solchen tendenziellen Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $Z = 1,81$, $p = 0,070$).

Grafik 14: Selenspiegel in einer nach Lebensalter angeglichenen Stichprobe



3.2.5. Selenspiegel von MS-Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad (EDSS) und Progressionsindex

Der Selenspiegel korreliert in der MS-Experimentalgruppe signifikant mit der Einschätzung des Behinderungsgrades in der EDSS. Zwischen der Selenkonzentration und dem Progressionsindex findet sich keine signifikante Korrelation (zusammenfassend dargestellt in der Tabelle 12). In einer partiellen Korrelation kann der Einfluss von zusätzlichen vermuteten Moderatorvariablen aus der Korrelation partialisiert werden. Die Korrelation des Selenspiegels mit der EDSS beträgt unter Partialisierung des Alters $r = -.167$ ($p = .022$). Der Zusammenhang ist signifikant, aber nach Cohens Konvention (Cohen, 1988) als "schwach" einzuordnen.

Tabelle 12: Korrelation des Selenspiegels mit Schweregrad, Progressionsindex und Alter

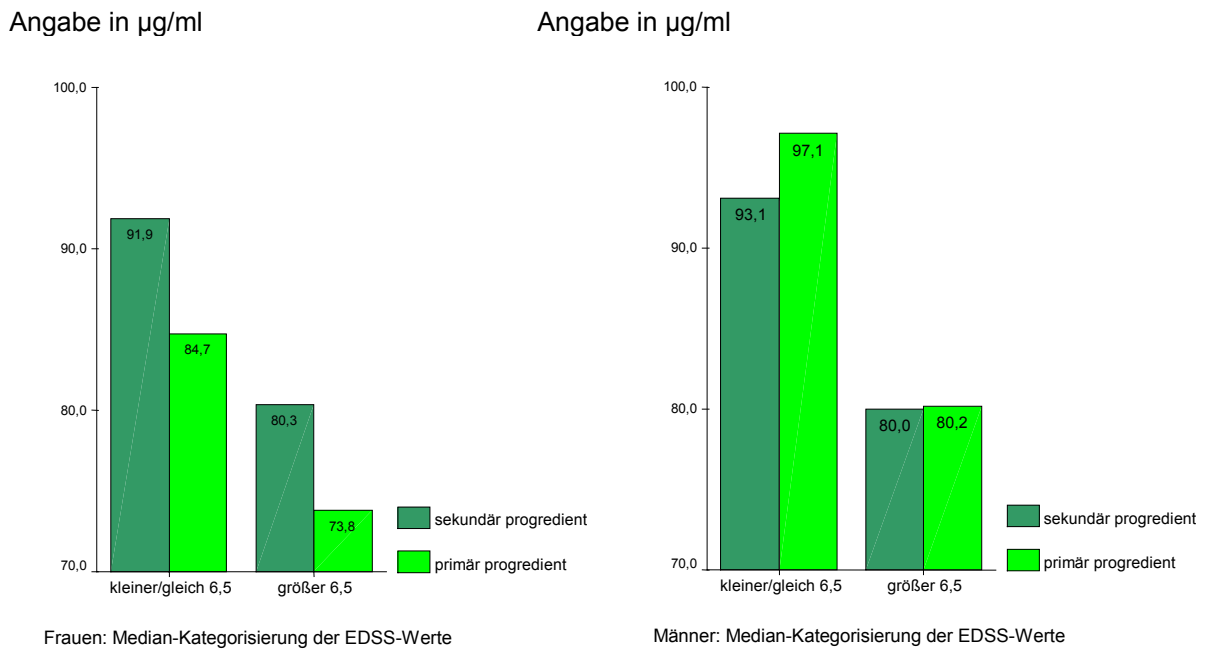
	EDSS	Progressionsindex	Alter
Selenspiegel	-.234**	.023	-.202**
EDSS		-.185*	.400**
Progressionsindex			-.274**

Korrelationskoeffizienten nach Pearson bei intervallskalierten Variablen

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$

Der Median der EDSS-Einschätzungen beträgt in der vorliegenden Studie 6,5. Werden die Personen der MS-Experimentalgruppe unter- und oberhalb des Median kategorisiert, können für die primär progrediente und der sekundär progrediente Verlaufsform Unterschiede in der Selenkonzentration gezeigt werden (vgl. Grafik 15). Die schubförmig-remittierende Verlaufform wurde dabei nicht in diese Analyse mit einbezogen, da sich 93 % der Personen, bei denen diese Verlaufform diagnostiziert wurde, unterhalb einer Schweregrad-Einschätzung von EDSS 6,5 liegen. Die statistische Darstellung erfolgt nach Geschlecht getrennt.

Grafik 15: Selenkonzentration in primär progredienter und sekundär progredienter Verlaufsform in Beziehung zur Schweregradeinschätzung der EDSS



Frauen: Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Selenkonzentration (T-Test: $t(95) = 2,708$, $p = 0,008$) zwischen den gebildeten Kategorien (EDSS $\leq 6,5$: $M = 90,15 \mu\text{g/l}$; $sd = 19,68$; $n = 37$. EDSS $> 6,5$: $M = 79,37 \mu\text{g/l}$; $sd = 18,66$; $n = 60$).

Männer: Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Selenkonzentration (T-Test: $t(46) = 2,421$, $p = 0,019$) zwischen den gebildeten Kategorien (EDSS $\leq 6,5$: $M = 94,28 \mu\text{g/l}$; $sd = 19,67$; $n = 17$. EDSS $> 6,5$: $M = 80,05 \mu\text{g/l}$; $sd = 19,36$; $n = 31$).

Dabei unterscheiden sich die gebildeten Gruppen nicht im Alter:

Frauen: EDSS $\leq 6,5$: $M = 51,24$; $sd = 10,57$; $n = 37$. EDSS $> 6,5$: $M = 55,38$; $sd = 182,80$; $n = 60$; T-Test: $t(95) = 1,650$, $p = 0,102$.

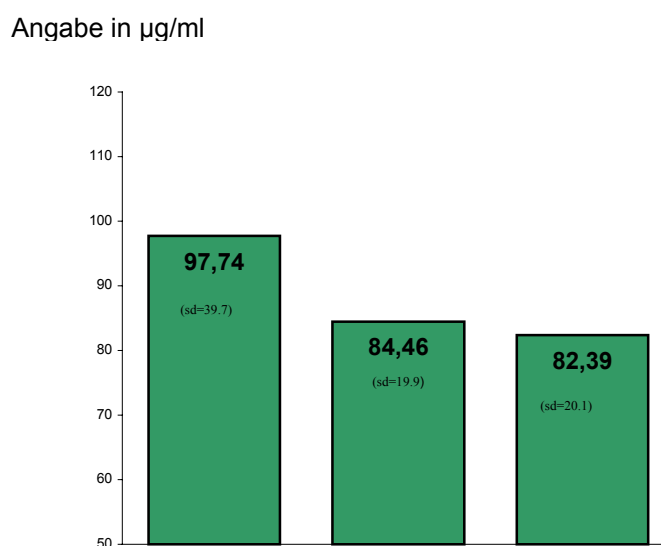
Männer: EDSS $\leq 6,5$: $M = 52,41$; $sd = 9,43$; $n = 17$. EDSS $> 6,5$: $M = 55,13$; $sd = 11,05$; $n = 31$; T-Test: $t(46) = 0,396$, $p = 0,396$.

Die Zusammenlegung der primär progredienten und der sekundär progredienten Verlaufsform ist hierbei gerechtfertigt, da zwischen den Verlaufsformen weder für die Frauen (sekundär progredient: $M = 84,44$; $sd = 20,59$; $n = 79$, primär progredient: $M = 79,28$; $sd = 14,76$; $n = 18$; T-Test: $t(95) = 1,005$, $p = 0,317$) noch für die Männer (sekundär progredient: $M = 84,48$; $sd = 18,48$; $n = 35$; primär progredient: $M = 86,71$; $sd = 25,81$; $n = 13$; T-Test: $t(46) = 0,331$, $p = 0,742$) ein signifikanter Unterschied besteht.

3.2.6. Selenspiegel von MS-Patienten in Abhängigkeit von der Verlaufsform

Zwischen den Verlaufsformen zeigen sich Unterschiede in der Selenkonzentration (Anova: $F(2) = 4,77$, $p = 0,010$). In den Einzelvergleichen zeigt sich zwischen der schubförmig-remittierenden und der sekundär progredienten Verlaufsform ein signifikanter Unterschied (Bonferroni: $MD = 13,28$, $p = 0,013$; $KI [95\%] = 2,13-24,4$). Die schubförmig-remittierende Verlaufsform unterscheidet sich ebenfalls von der progredienten Verlaufsform (Bonferroni: $MD = 15,35$, $p = 0,037$; $KI [95\%] = 0,66-30,03$). Zwischen der sekundär progredienten und primär progredienten Verlaufsform findet sich wiederum kein bedeutsamer Unterschied (Bonferroni: $MD = 2,06$, $p = 1$; $KI [95\%] = -14,69-10,56$). Die Grafik 16 zeigt die Mittelwerte für den Selenspiegel in den verschiedenen Verlaufsformen.

Grafik 16: Selenspiegel in den verschiedenen Verlaufsformen



Standardabweichungen in Klammern

Eine univariate Varianzanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Verlaufsformen (univariate Anova: $F(2) = 2,98$, $p = 0,053$) auf dem Niveau von $\alpha < 0,10$. Zwischen Frauen und Männern zeigt sich kein statistischer Unterschied ($F(2) = 0,01$, $p = 0,91$) in den Selenkonzentrationen, auch die Interaktion zwischen den Verlaufsformen der MS und dem Geschlecht ist nicht signifikant ($F(2) = 0,86$, $p = 0,43$).

4. Diskussion

Vorrangiges Ziel der vorliegenden Studie war es, die Selenspiegel von Patienten mit einer MS-Erkrankung und einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Die Selenkonzentrationen wurden im Vollblut der Patientenkollektive bestimmt.

4.1. Diskussion der Methodik

Vor der detaillierten Diskussion der Ergebnisse soll zunächst eine kritische Betrachtung der Vergleichbarkeit der Stichprobe, der Datenqualität und der Methodik erfolgen.

4.1.1. War die MS-Stichprobe repräsentativ?

Die geforderten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten für die MS-Experimentalgruppe 191 Patienten und für die Kontrollgruppe 112 Patienten. In der MS-Experimentalgruppe wurden bezogen auf die verschiedenen Verlaufsformen der MS 59,7 % als sekundär schubförmig, 22,5 % als sekundär progredient und 16,2 % als primär progredient diagnostiziert. Die von uns gefundenen prozentualen Verteilungen entsprechen weitgehend den in der Literatur (z. B. Thompson et al., 2000; Flachenecker et al., 2005) bzw. in empirischen Studien (z. B. Confavreux und Vukusic, 2006) angegebenen Verteilungsmustern der Verlaufsformen der MS. Das in internationalen und nationalen epidemiologischen Studien angegebene Geschlechterverhältnis von

circa 2 : 1 (z. B. Compston, 1999; Ford et al., 2002) wird in der vorliegenden Studie mit einem Anteil von 67,5 % Frauen und 32,5 % Männer nahezu exakt wieder gespiegelt und ist somit repräsentativ für die Geschlechterverteilung bei MS-Erkrankten.

Die MS-Experimentalgruppe zeigte sich demnach bezogen auf die Verteilung der Verlaufsformen und der Geschlechterverteilung konform mit den hierzu vorhandenen epidemiologischen Daten aus großen MS-Registern. Es handelte sich demnach in der vorgelegten Studie um eine repräsentative Stichprobe.

4.1.2. War die Diagnose MS sicher?

Die oft lange vor dieser Untersuchung gestellten Diagnosen einer gesicherten MS orientierten sich i. d. R. an den Poser-Kriterien (Poser et al., 1983) und wurden der Krankengeschichte entnommen. Eine erneute Diagnosestellung nach den aktuell geltenden McDonald-Kriterien (McDonald et al., 2001) erfolgte nicht. Trotzdem kann aufgrund der mitunter langen Verläufe und der besonderen fachbezogenen Erfahrung der Klinik davon ausgegangen werden, dass sich in der MS-Experimentalgruppe ausschließlich MS-Patienten mit definitiver Diagnose befanden.

4.1.3. Zur Einordnung des MS-Schweregrades durch die EDSS

Zur Einschätzung des Schweregrades der MS wird seit langem weltweit die EDSS eingesetzt (Kurtzke, 1983), obwohl seit jeher die EDSS wegen der geringen Inter-Rater- und Intra-Rater-Reliabilität kritisiert wird (z. B. Noseworthy et al., 1990, Hobart et al., 2000; Couvreur, 2001; im Überblick Gaspari et al., 2002, Ringel und Zettl 2006). Häufigster Kritikpunkt ist, dass sie zu sehr auf die meist vom Arzt geschätzte oder auf Eigenangabe des Patienten bezogene Mobilität fokussiert, andere stark invalidisierende Symptome (Wesensänderung, Demenz) unterrepräsentiert sind. Ziegler et al. (2004) schlagen patientenbasierte Ratingsysteme als Ergänzung oder gar als Ersatz vor. Alternativ kann die MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, Cutter et al., 1999) eingesetzt werden, mit der zusätzlich Arm- und Handfunktionen und kognitive Beeinträchtigungen

bewertet werden können. Auch scheinen bei dieser neuen Skala die Inter-Rater und Intra-Rater-Reliabilität gegenüber der EDSS verbessert zu sein (vgl. Cohen et al., 2000). Die Skala zur Einschätzung des Schweregrades bei MS, die "Impact of Multiple Sclerosis Scale (IMSS)" wird derzeit evaluiert und validiert (z. B. McMillan und Moore, 2006). Eine weitere interessante Skala zur Erfassung des Schweregrades einer MS ist die "Multiple sclerosis impact scale (MSIS-29)". In dieser Skala sind neben 20 Items aus dem physischen Bereich auch neun psychologische Bewertungskriterien zur Erfassung der Lebensqualität operationalisiert (z. B. McGuigan und Hutchinson, 2004). Zur Verlaufsbestimmung der durch die MS bedingten Beeinträchtigungen wird von Roxburgh et al. (2005) der "Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS)" vorgeschlagen. In einer großen internationalen Verlaufsstudie in 11 Ländern mit knapp 10.000 MS-Erkrankten erwies sich nach Ansicht der Autoren die MSSS zur Verlaufsbeschreibung als besser geeignet als die EDSS. Trotzdem erlaubt die EDSS eine klinisch wichtige und anschauliche Grobdifferenzierung zwischen "kaum sichtbar behindert", "gehbehindert" und "rollstuhlgebunden" und ermöglicht somit eine schnelle Kategorisierung unterschiedlicher Schweregrade der Globalbehinderung.

4.1.4. Zur Frage der Unterschiedlichkeit beider Vergleichsgruppen

Ein großes Problem stellt die Vergleichbarkeit der MS-Experimental- und Kontrollgruppe dar. Die Kontrollgruppe wurde gebildet aus Patienten mit einer Vielzahl anderer neurologischer Erkrankungen, davon nahezu die Hälfte (40,5 %) mit zerebrovaskulären Erkrankungen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung zufällig in stationärer Behandlung der Klinik befanden. Schon im Altersdurchschnitt unterschied sich daher die Kontrollgruppe von der MS-Experimentalgruppe. Hinzu kam bei der Kontrollgruppe eine höhere Komorbidität. Um die Selenkonzentrationen zwischen MS-Experimental- und Kontrollgruppe statistisch sinnvoll vergleichen zu können, wurde daher eine Zufallsstichprobe berechnet, um die Altersunterschiede der Gruppen auszugleichen. Dadurch wurde eine deutliche Dezimierung der Stichprobe in Kauf genommen. Nunmehr 38 % der Ausgangstichprobe gingen in die statistische Analyse ein.

Vereinzelt finden sich Studien, die einen Selenmangel mit dem Auftreten von Schlaganfällen in Verbindung bringen. Von Schweizer et al. (2004) ist oxidativer Stress und eine reduzierte Glutathionperoxydase als Partialfaktor in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Epilepsie und Schlaganfällen diskutiert worden. Suadicani et al. (1992) fanden bei männlichen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Schlaganfällen eine schwach positive Korrelation mit Selenmangel. Zimmermann et al. (2004) untersuchten an einer kleinen Stichprobe von 11 Patienten mit einem akuten Schlaganfall die Glutathionperoxydase-Aktivität und die Selenkonzentration in den ersten Stunden nach dem Schlaganfall. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bei denen ein Schlaganfall innerhalb der letzten 12 Monate diagnostiziert wurde, wiesen die akut erkrankten Patienten eine signifikant reduzierte Glutathionperoxydase und eine verringerte Selenkonzentration auf. Die Autoren sehen in diesem Befund eine Unterstützung der Hypothese, dass eine Antioxidanz-Verschiebung Bestandteil eines akuten Schlaganfalles sei.

In einer groß angelegten chinesischen Studie mit 30.000 Teilnehmern konnten Mark et al. (1998) einen protektiven Schutz durch eine konsequente Selen-Supplementierung für die Inzidenz von Hypertonie und Schlaganfällen sowie eine geringere Mortalitätsrate (9 %) gegenüber einer nicht supplementierten Kontrollgruppe nachweisen. Zu diesen Ergebnissen in Widerspruch steht eine Studie von Stranges et al. (2006): In der placebokontrollierten Untersuchung mit 500 Personen, die 200 µg/d Selen erhielten, konnten im Zeitraum von 7,6 Jahren keine positiven Effekte nachgewiesen werden. In der Verumgruppe wurde weder die Mortalitätsrate gesenkt, noch reduzierte sich das Erkrankungsrisiko für Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Erkrankungen.

Bei 13,5 % der Kontrollgruppe wurde ein Morbus Parkinson diagnostiziert. Auch die Parkinson-Krankheit wird mit einem Mangel an Antioxidantien assoziiert (im Überblick Koutsilieri et al., 2002a; Chen und Berry, 2003). Johannsen et al. (1991) untersuchten Parkinson-Patienten in der initialen und fortgeschrittenen Krankheitsphase. Die Patienten in der fortgeschrittenen Erkrankungsphase zeigten eine signifikant verringerte Glutathionperoxydase in den Erythrozyten als Hinweis auf eine verringerte Antioxidantien-Aktivität.

Von daher wären von der Kontrollgruppe auch niedrigere Selenkonzentrationen bei der Überrepräsentanz von Schlaganfall- und Morbus Parkinson-Patienten nicht unerwartet gewesen, die damit keine Referenzgruppe darstellt. Die Rekrutierung einer nach Alter und Geschlecht parallelisierten "gesunden" Kontrollgruppe wäre also sinnvoll gewesen. Der Vergleich zu "Normalwerten" bezog sich daher auf Angaben in der Literatur bzw. auf die von der Firma "biosyn" generierten Referenzwerte.

4.1.5. Zur Validität und Reliabilität von Selen-Bestimmungen

Die Bestimmung der Selenkonzentration im Organismus kann über Analysen im Vollblut, im Blutserum, im Blutplasma, in den Erythrozyten und nicht zuverlässig im Urin und in den Haaren erfolgen, wobei die Selenkonzentration im Vollblut gewöhnlich 10 – 20 % höher als im Plasma oder Serum liegt (z. B. Rayman, 1997). Im Blutserum ist Selen hauptsächlich proteingebunden und zwar in der α - und β -Globulinfraktion sowie in den Lipoproteinen und spiegelt kurzfristige Veränderungen der Selenzufuhr wieder. Durch die Bestimmung der Selenkonzentrationen im Vollblut und in den Erythrozyten kann dagegen ein langfristiger Selenversorgungszustand gemessen werden. In Vollblut und Erythrozyten nimmt der Selen Spiegel erst nach längerem Selenmangel ab bzw. nach einer Selensupplementierung langsam zu (vgl. Marktl, 2001).

In so genannten Ringversuchen wurde die Reliabilität der unten beschriebenen analytischen Messverfahren bestimmt. Dabei werden identische Blutproben durch unterschiedliche Labore analysiert (vgl. z. B. Rückgauer et al., 1996). Die Ergebnisse verschiedener Labore weichen dabei zwischen 9 – 13 % vom tatsächlichem Selengehalt im Vollblut ab (UBA, 2002) und haben damit eine befriedigende Reliabilität.

Die Firma "biosyn" gibt als Referenzwert für einen Selenmangel eine Selenkonzentration von $< 89 \mu\text{g/l}$ im Vollblut an. Dieser Referenzwert wurde für diese Studie als Grundlage für die statistischen Berechnungen genutzt. Die Referenzwerte der "Deutschen Gesundheitshilfe (DGH, 2002) für einen Selenmangel entsprechen mit $< 89 \mu\text{g/l}$ im Vollblut diesem Wert. Die vom Umwelt-

Bundesamt angegebenen Referenzbereiche liegen tiefer. Für die Männer wird ein Referenzbereich von 79 – 130 µg/l und für die Frauen von 60 – 120 µg/l angegeben (UBA, 2002, vgl. auch Wilhelm et al., 2004). Die zugrunde liegenden unteren Grenzwerte in dieser Studie liegen also etwas höher als die angegebenen Referenzwerte des UBA (79 µg/l für Männer und 60 µg/l für Frauen).

Bei einer Selenkonzentration, die 50 µg/l unterschreitet, ist die Enzymaktivität der Glutathionperoxidase gehemmt, so dass sicher von einer Selenunterversorgung ausgegangen werden kann (Biesalski et al., 1995). Thomson et al. (2005) geben optimale Selenkonzentrationen im Vollblut für die Enzymaktivität der Glutathion-Peroxidase mit 80 – 90 µg/l an.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Vergleich unserer Selenwerte in der MS-Gruppe mit sog. Normalwerten aus der Literatur?

In der von uns untersuchten Stichprobe von MS-Erkrankten wurde ein durchschnittlicher Selenspiegel von 87,11 µg/l vorgefunden. Dieser Wert soll zunächst mit den Daten anderer Studien an "gesunden" bzw. repräsentativen Stichproben verglichen werden, die zumeist aufgrund ernährungswissenschaftlicher Fragestellungen durchgeführt wurden. In Deutschland liegen einige Studien vor, in denen Selenspiegel an meist kleineren Stichproben erhoben wurden, wobei diese Ergebnisse (Mittelwerte) leicht schwankten (z. B. Oster et al., 1988, Rückgauer et al., 1996, Meissner, 1997, Domke et al., 2004).

Die größte jemals in Deutschland durchgeführte Studie zur Bestimmung der Selenkonzentrationen wurde von Kohlmeier et al. (1995) durchgeführt. Im Rahmen der "Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren Analytik (VERA)" wurde die Vitamin-, Mineralstoff- und Spurenelemente-Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland überprüft. In dieser Studie wurden auch die Selenspiegel im Serum an 832 Frauen und 652 Männern überprüft.

Die mittlere Selenkonzentration betrug bei den Frauen 82,68 (sd = 7,87) µg/l und bei den Männern 81,89 (sd = 7,87) µg/l ohne statistischen Unterschied. Da die Selenkonzentration im Vollblut für gewöhnlich 10 – 20 % höher als im Plasma oder Serum liegt (z. B. Rayman, 1997) sind diese ermittelten Selenwerte gut vergleichbar mit den Selenkonzentrationen in den von uns untersuchten Patientenkollektiven (MS-Experimentalgruppe 87,11 µg/l und Kontrollgruppe 86,23 µg/l).

Die Selenzufuhr ist in Deutschland im internationalen Vergleich relativ niedrig und von einer optimalen Selenversorgung kann nach einer Verlautbarung des Bundes-Umweltamtes (UBA, 2002) nicht ausgegangen werden. Nach einer Kategorisierung von Combs (2001) gehört Deutschland zu den Ländern, in denen aufgrund empirischer Selenbestimmungen bis zu 50 % der untersuchten Personen erniedrigte Werte ausweisen. Als Referenzwert wurde durch Combs eine Selenkonzentration von unter 70 µg/l im Serum festgelegt. Diese Daten können durch die vorliegende Untersuchung unterstützt werden, da die Selenkonzentration bei 59,7 % der Gesamtstichprobe unter dem unteren Referenzwert von 89 µg/l für die Selenbestimmung im Vollblut lag.

4.2.2. Vergleich unserer Selenwerte in der MS-Gruppe mit entsprechenden Daten für MS-Kranke in der Literatur

Tabelle 13: Studien zur Selenkonzentration bei MS-Patienten und Kontrollgruppen

Autoren	Nation	MS µg/l	Kontrollen µg/l	Statistik
Vorliegende Studie	Deutschland	87,11 (26,1)	86,23 (19,4)	n. signifikant
Vorliegende Studie: Reduzierte Stichprobe	Deutschland	84,61 (20,3)	91,48 (19,3)	tendenziell signifikant
Wikström et al. (1976)	Finnland	52,6 (11,3)	68,8 (11,0)	signifikant
Mazzella et al. (1983)	Italien	86,4 ^a (16,02)	60,6 ^a (17,5)	signifikant
Zachara et al. (1986)	Polen	85,0 ^b 64,0 ^{a,b}	122,0 ^b 94,0 ^{a,b}	signifikant
Clausen et al. (1988)	Dänemark	89 – 94 ^c	92 – 122 ^c	signifikant
Jensen et al. (1980)	Dänemark	92,8 (18,0)	88,5 (14,5)	n. signifikant
Korpela et al. (1986)	Finnland	123,0 ^d (17,0)	120,0 ^d (18,0)	n. signifikant
Smith et al. (1989)	USA	98,4 ^{a,e} (3,9)	103,9 ^{a,e} (7,8)	n. signifikant
Mai et al. (1989)	Dänemark	86,9 (16,3)	95,0 ^b	keine Angabe

Legende:

^a Angaben im Blutplasma

^b ohne Angabe der Standardabweichung

^c Angaben in Median

^d Angaben im Blutserum

^e angegebene Daten wurden von µmol/l in µg/l umgerechnet (Formel: µg/l = µmol/l / 0,0127)

Standardabweichung in Klammern

Die Datenlage bzgl. Selenkonzentrationen bei MS-Erkrankten im Vergleich zu Kontrollen ist dürftig und widersprüchlich, insbesondere liegen keine aktuellen Studienergebnisse und keine Selenbestimmungen an einer deutschen Stichprobe vor. Die zum Vergleich herangezogenen Studien weisen allesamt geringe Stichprobenumfänge auf. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv ist im Vergleich mit den zitierten Studien mit Abstand die mit dem größten Stichprobenumfang.

In vier Studien wurden signifikante Unterschiede zwischen MS-Erkrankten und gesunden Kontrollgruppen gefunden. Allerdings wurden in der Studie von Wikström et al. Personen in östlichen und südöstlichen Bezirken Finnlands rekrutiert. In diesen Regionen fand sich seinerzeit neben einer hohen Prävalenz für MS-Erkrankungen auch eine verminderte Selenkonzentration der Allgemeinbevölkerung im nationalen und internationalen Vergleich (vgl. Westermarck, 1977; Westermarck et al., 1977). Folglich zeigten sich in dieser Studie für beide Stichprobenkollektive die geringsten Selenkonzentrationen. In der Studie von Mazzella et al. (1983) werden gar höhere Selenkonzentrationen bei MS-Patienten beschrieben. Drei Studien konnten zwischen MS-Erkrankten und Kontrollgruppen keine statistischen Unterschiede in der Selenkonzentration finden.

Insgesamt bewegen sich die Selenkonzentrationen im unteren Bereich der national und international angegebenen Referenzwerte, bis auf die beschriebene Studie von Wikström, jedoch nicht im Bereich einer Mangelversorgung. Im direkten Vergleich der Selenwerte der vorliegenden Studie mit den zitierten Studien können augenscheinlich keine großen Differenzen festgestellt werden.

4.2.3. Vergleich unserer Selenwerte in der MS-Gruppe mit der Kontrollgruppe?

Nur durch die Parallelisierung der hier untersuchten Stichprobe nach dem Alter konnte ein tendenzieller Unterschied zwischen MS-Patienten und der Kontrollgruppe auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0.10$ nachgewiesen werden. In einer univariaten Varianzanalyse mit der Variable "Alter in Lebensjahren" als

Kovariate wurde zwischen der MS-Experimental- und Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0.50$ gefunden. Die mittlere Selenkonzentration bei MS-Erkrankten liegt dabei knapp unter dem verwendeten Referenzwert von 89 $\mu\text{g/l}$. Werden jedoch die Referenzwerte von Wilhelm et al. (2004) für Männer von 79 – 130 $\mu\text{g/l}$ und für Frauen von 60 – 120 $\mu\text{g/l}$ zugrunde gelegt, bewegen sich die Selenkonzentrationen weiterhin innerhalb des unteren Drittels der Referenzwerte.

4.2.4. Selenwerte in der MS-Gruppe in Abhängigkeit vom Lebensalter

Höheres Alter geht mit einer Abnahme der Selenkonzentration einher (z. B. Ghayour-Mobarhan et al., 2005). Kohlmeier et al. (1995) konnten in ihrer repräsentativen Stichprobe jedoch nur für die Männer eine stetige Abnahme des Selenspiegels über 10-Jahres-Alterskategorien berichten, bei den Frauen fand sich hingegen keine Reduktion der Selenkonzentration über die verschiedenen Altersklassen. Als Ursache für einen Selenmangel im Alter werden eine einseitige Ernährung bzw. eine geringere Nahrungsaufnahme angesehen.

Die Patienten unserer Kontrollgruppe waren im Durchschnitt knapp 17 Jahre älter als die Patienten der MS-Experimentalgruppe. Eine altersbedingte Abnahme der Selenkonzentration im Vollblut kann auch in der vorliegenden Studie festgestellt werden. Dabei ist die Korrelation in der signifikant jüngeren MS-Experimentalgruppe mit $r = -.202$ deutlich geringer als die in der 17 Jahren älteren Kontrollgruppe mit $r = -.398$. Daraus lässt sich eine geringe Selenkonzentration mit zunehmenden Alter für Frauen und für Männer ableiten. Eine ähnlich hohe negative Korrelation zwischen Alter und Selenkonzentration wurde von Erden-Inal et al. (2002) mit $r = -.454$ angegeben.

Auch verschiedene andere Studien konnten den Einfluss des Lebensalters auf den Selenspiegel zeigen (z. B. Robberecht und Deelstra, 1994). Neve et al. (1989) berichten an einer belgischen Stichprobe, dass Heranwachsende unter 20 Jahren und Personen über 80 Jahren erniedrigte Plasma- und Erythrozyten-Selenkonzentrationen zeigen. Brooks et al. (2001) berichten bei Männern von einer signifikant negativen Korrelation zwischen Alter der Selenkonzentration im

Plasma. Bortoli et al. (1991) beobachtet bei Frauen eine Abnahme der Selenkonzentration im Plasma ab dem Alter von 65 Jahren. Morisi et al. (1989) berichten von einer Abnahme der Selenkonzentration ab dem 60 Lebensjahr, insbesondere bei Männern. Letsche (2002) untersuchte 80 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und 62 Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und 87 Teilnehmern einer gesunden Kontrollgruppe. In der Gesamtstichprobe berichtet er eine schwache Korrelation von $r = .13$ zwischen Alter und Selenkonzentration im Serum.

4.2.5. Selenwerte der MS-Gruppe in Abhängigkeit vom Geschlecht

In der prozentualen Verteilung der Verlaufsform, in der Erkrankungsdauer und in der Schweregrad-Einschätzung durch die EDSS finden sich keine statistisch belegbaren Geschlechtsdifferenzen zwischen Frauen und Männern. Im Erkrankungsbeginn zeigen Frauen den häufigsten Erkrankungsbeginn zwischen dem 21. und 30. Lebensjahr, die Männer zwischen 31. und 40. Lebensjahr.

Auch in der Selenkonzentration finden sich weder bei den MS-Patienten noch in der Kontrollgruppe geschlechtsspezifische Unterschiede. In verschiedenen Alterskategorien kann allerdings zwischen bei den 51-60-jährigen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In dieser Altersgruppe haben Frauen eine Selenkonzentration von $M = 89,7 \mu\text{g/l}$ und Männer von $M = 79,2 \mu\text{g/l}$.

Vereinzelte Studien vor, in denen geschlechtsspezifische Unterschiede zur Selenkonzentration berichtet werden. Galan et al. (2005) untersuchten in einer groß angelegten epidemiologischen Studie in Frankreich 1800 Frauen und 1300 Männer. Die Selenkonzentration bei den Frauen war signifikant gegenüber den Männern erniedrigt. Oster et al. (1988) fanden im Vollblut einer deutschen Stichprobe signifikant geringe Selenkonzentrationen bei den Frauen, jedoch nicht im Serum desselben Blutes. Im Rahmen der Gießener Seniorenlangzeitstudie (GISELA, Gritschneider, et al., 2004) wurde u. a. der Selenspiegel von Personen, die älter als 60 Jahre waren, bestimmt. Bei den älteren Frauen wurden höhere Selenkonzentrationen als bei den männlichen Senioren gemessen. Andere Studien konnten ebenso wie in der vorliegenden Untersuchung keine

Geschlechtsdifferenzen bezüglich der Selenkonzentration nachweisen (z. B. Clausen et al., 1988; Meissner, 1997; Preziosi et al., 1998; Batariova et al., 2005; Benes et al., 2005). Insbesondere konnten auch in der VERA-Studie keine Unterschiede in der Selenkonzentration zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden (Kohlmeier, 1995).

4.2.6. Selenwerte der MS-Gruppe in Abhängigkeit von der EDSS

Der Mittelwert der stationär behandelten MS-Patienten in den Schweregradeinschätzungen durch die EDSS ist mit 6,73 hoch. Nach einer Kategorisierung von Murphy et al. (1998) wird eine milde Symptomatik mit einem EDSS-Score von 1 – 3,5, eine moderate Symptomatik mit einem Score von 4,0 – 6,0 und eine schwere Symptomatik mit einem Score von 6,0 – 8,0 angegeben. Knapp 70 % der hier untersuchten Stichprobe befindet sich im Bereich einer schweren Symptomatik mit einem Score > 6. Dabei ist die Höhe der EDSS-Einschätzungen mit der Erkrankungsdauer hoch korreliert ($r = .466$).

Andererseits sind die EDSS-Werte auch hoch alterskorreliert ($r = .40$). Es werden also möglicherweise altersbedingte Beeinträchtigungen, die unabhängig von der MS sind, mit erfasst. Eine Studie von Trojano et al. (2002) konnte eben diesen Effekt nachweisen. An einem Stichprobenkollektiv von circa 1.500 MS-Erkrankten wurde in einer Längsschnittstudie festgestellt, dass z. B. 20 – 35jährige deutlich länger auf den EDSS-Einstufungen von 4.0 bis 6.0 verbleiben, als ältere Altersgruppen.

Interessanterweise zeigt sich zwischen dem Erkrankungsbeginn und der Schweregradeinschätzung keine signifikante Korrelation ($r = .015$). Auch Hawkins und McDonnell (1999) fanden bei einem Ersterkrankungsalter von unter 20, 20-29 und 30-39 Jahren eine nahezu gleich bleibende Schweregradeinschätzung in der EDSS. In einer internationalen Studie an deutschen, britischen und französischen MS-Erkrankten von Murphy et al. (1998) fand sich hingegen ein signifikanter Effekt über die Abstufungen der EDSS. Der spätere Beginn der Erkrankung korreliert hier positiv mit einer höheren Schweregradeinschätzung in der EDSS.

Erwartungsgemäß zeigten sich in der vorliegenden Studie unterschiedliche Mittelwerte der Schweregradeinschätzungen zwischen der schubförmig-remittierenden gegenüber der primär progredienten und der sekundär progredienten Verlaufsform. Während in der schubförmig-remittierenden Verlaufform Mittelwerte von 4,6 gemessen wurden, liegen die Einschätzungen in der primär progredienten und der sekundär progredienten Verlaufsform bei etwa 7 und unterscheiden sich nicht. Die EDSS-Einschätzungen in der schubförmig-remittierenden Verlaufform liegen hierbei deutlich unter den angegebenen Werten in einer Verlaufstudie von Achiron et al. (2003), die durchschnittliche Schweregradeinschätzungen in der EDSS in der schubförmig-remittierenden Verlaufform von 6,5 in einer 10-Jahres-Verlaufsuntersuchung berichten. Für die primär progrediente und die sekundär progrediente Verlaufsform beschreiben z. B. Stevenson et al. (2000) vergleichbare Schweregradeinschätzungen von EDSS = 6.

Zu den interessantesten Ergebnissen dieser Studie gehört die signifikante Korrelation des Selenpiegels in der MS-Experimentalgruppe mit der Einschätzung des Behinderungsgrades in der EDSS. Es wurden zwei Kategorien orientierend an dem in dieser Studie vorgefundenen Medians von 6,5 der Schweregradeinschätzungen in der EDSS gebildet. Sowohl in der primär progredienten als auch der sekundär progredienten Verlaufsform weisen die Personen mit MS oberhalb eines EDSS-Scores von 6,5 signifikant geringere Selenkonzentrationen auf. Wichtig ist hierbei, dass sich die Substichproben in den gebildeten Kategorien nicht im Alter unterscheiden. Eine Erklärung dieses Befundes ausschließlich durch den Faktor Alter scheidet daher weitgehend aus. Möglicherweise sind Personen mit einem höheren Beeinträchtigungsgrad ähnlich wie alte Personen weniger gut in der Lage, für eine ausgewogene Ernährung zu sorgen. Es könnte aber auch eine verringerte Selenkonzentration den Verlauf und die Schwere der Beeinträchtigungen in der primär progredienten und der sekundär progredienten Verlaufsform zumindest hypothetisch und hochspekulativ negativ beeinflussen.

Im übrigen fand sich keine Korrelation zwischen niedrigen Selenpiegeln und hohem Progressionsindex. Letzterer betrug für alle MS-Patienten unserer Studie

0,397. Er liegt damit im unteren Bereich vergleichbarer, meist älterer Literaturdaten. Diese stammen durchweg aus einer Ära ohne verlässliche MS-Bildgebung, so dass vielfach der Krankheitsbeginn in früheren MS-epidemiologischen Studien eher später angenommen wurde, da zuvor aufgetretene Erstsymptome nicht sicher einer Erstmanifestation der Erkrankung zugeordnet werden konnten. Mit zunehmender Krankheitsdauer durch verlässliche Frühdiagnosen schwächt sich rechnerisch der Progressionsindex ab.

Wie bereits zuvor erwähnt, ist erst bei einer Selenkonzentration, die 50 µg/l unterschreitet, die Enzymaktivität der Glutathionperoxidase gehemmt, so dass sicher von einer Selenunterversorgung ausgegangen werden kann (Biesalski et al., 1995). Nimmt man daraufhin aus unseren Selenwerten nur die Probanden, die Werte < 60,0 µg/l Vollbut aufwiesen (35,1 – 59,8 µg/l), dann finden sich unter diesen 19 Patienten 13 mit der Erkrankung MS mit Progressions-Indices von 0,19 bis 0,98, (M= 0,44) und 6 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen. Würde die "Selen-Hypothese" zutreffen, würde man unter MS-Patienten mit diesem kritisch-niedrigen Selenwerten auch die eher malignen Verläufe erwarten. Dies trifft aber keineswegs zu, denn der mittlere Progressionsindex unserer Gesamtstichprobe (MS) beträgt 0,397 (in entsprechenden Literaturangaben liegt er zwischen 0,4 und 0,5). Von den 13 MS-Patienten mit einem Selenspiegel < 60,0 µg/l wiesen nur 6 einen höheren Progressionsindex als 0,397 auf, 7 einen geringeren und damit durchschnittlich eher günstigeren Verlauf.

4.2.7. Selenwerte der MS-Gruppe in Abhängigkeit von der Verlaufsform

Die prozentuale Verteilung der MS-Verlaufsformen in der vorliegenden Studie entspricht in etwa der empirisch vorgefundenen Verteilung (vgl. Kapitel 4.1.1). Ein Geschlechtsunterschied bezüglich der Häufigkeit konnte dabei in allen drei Verlaufformen nicht festgestellt werden.

Zwischen den Verlaufsformen zeigt sich eine kontinuierliche Steigerung des mittleren Lebensalters. In der schubförmig-remittierenden finden sich mit einem Altersmittelwert von 42 Jahren deutliche jüngere Patienten als in der sekundär-progredienten (Durchschnittsalter: 53 Jahre) und als in der primär-progredienten

Verlaufsform (Durchschnittsalter: 58 Jahre). Dabei finden sich keine Altersunterschiede zwischen Frauen und Männern in den verschiedenen Verlaufformen.

Zwischen den Verlaufsformen finden sich eindrucksvolle Unterschiede im EDSS. Durchschnittlich wiesen schubförmig-remittierende Verläufe einen durchschnittlichen EDSS von 4,6 auf, die primär chronische und sekundär chronisch-progrediente wiesen einen durchschnittlichen EDSS-Schweregrad von etwa 7 auf. Die Selenkonzentration im Vollblut ist in der schubförmig-remittierenden Verlaufsform ohne Geschlechterdifferenzen mit 97,74 µg/l signifikant höher als in der sekundär progredienten (84,46 µg/l) und in der primär progredienten Verlaufsform (82,39 µg/l). Aufgrund der Unterschiede im durchschnittlichen Alter und im EDSS der hier genannten Verlaufsformen spiegeln die Unterschiede innerhalb der Verlaufsformen nur die bereits erwähnten Unterschiede innerhalb der Variablen Alter und Behinderungsgrad (EDSS) wieder.

5. Zusammenfassung

Vorrangiges Ziel der vorliegenden Studie war es, an repräsentativen Stichproben die Selenkonzentration von MS-Patienten mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Die Selenkonzentrationen wurden im Vollblut bestimmt. Wir konnten 191 Patienten mit MS unterschiedlichen Geschlechts, Lebensalters, und Schweregrades untersuchen und mit 112 Kontrollen (Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen) vergleichen.

Bei Patienten mit MS konnte ein durchschnittlicher Selen Spiegel von 87,11 µg/l gemessen werden (Kontrollgruppe: 86,23 µg/l). Der ermittelte Selenwert lag im unteren Drittel der in der Literatur angegebenen Referenzwerte, jedoch nicht im Selenmangelbereich. Es existieren weltweit bislang nur wenige Studien mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen, in denen die Selenkonzentration bei Patienten mit MS untersucht wurde. In Deutschland ist keine Untersuchung zur Bestimmung der Selenkonzentration bei MS-Patienten bekannt. Die vorgelegte

Studie ist demnach die erste in Deutschland und weltweit die mit dem größten Stichprobenumfang.

In der vorliegenden Untersuchung konnten zunächst zwischen MS-Erkrankten und der Kontrollgruppe keine Unterschiede in der Vollblut-Selenkonzentration gefunden werden. Da eine verminderte Selenkonzentration durch Alterseffekte nicht ausgeschlossen werden kann, wurde aus der MS-Gesamtstichprobe eine nach Alter parallelisierte Substichprobe gebildet. Im Vergleich dieser neu gebildeten Stichproben konnte dann doch eine geringere Selenkonzentration bei älteren MS-Patienten gegenüber einer vergleichbar alten Kontrollgruppe gefunden werden.

Unterschiede in der Selenkonzentration wurden ebenfalls in der primär progredienten und sekundär chronisch-progredienten Verlaufsform in Abhängigkeit von den Schweregrad-Einschätzungen in der EDSS gefunden. MS-Patienten mit hohem EDSS zeigten niedrigere Selenkonzentrationen als Patienten mit geringeren EDSS-Werten.

Keine Korrelation zeigte sich zwischen Progressionsindex der MS und den Selenwerten. Maligne Verläufe mit hohem Progressionsindex als Ausdruck einer rascher fortschreitenden Behinderung (aktueller EDSS / Krankheitsjahre) wiesen demnach keine überzufällig niedrigeren Selenwerte auf.

Auch wurden im Geschlechtervergleich in den genannten Vergleichs-Untergruppen (Alter, Schweregrad und Verlaufstyp) keine Unterschiede in den Selenkonzentrationen zwischen Frauen und Männern gefunden.

Zusammenhänge zwischen erniedrigtem Selenspiegel und dessen Rolle als möglicher Cofaktor in der Ätiopathogenese der MS bleiben auch nach unseren Untersuchungen weiterhin spekulativ. Die von uns als leicht erniedrigt gefundenen Selen-Spiegel bei älteren und schwerstbehinderten MS-Betroffenen können u. a. auch als Epiphänomen interpretiert werden (z. B. veränderte Ernährungsgewohnheiten), rechtfertigen demnach allenfalls für diese MS-Subgruppen ansatzweise eine milde Selen-Supplementierung.

6. Literaturverzeichnis

Achiron, A., Barak, Y., & Rotstein, Z. (2003). Longitudinal disability curves for predicting the course of relapsing-remitting Multiple sclerosis. *Mult Scler*, 9 (5), S. 486 – 491.

Ahlgren, C. & Andersen, O. (2005). No major birth order effect on the risk of Multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 24 (1-2), S. 38 – 41.

Alegria, A., Barbera, R., Clemente, G., Farre, R., Garcia, M. J. & Lagarda, M. J. (1996). Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. *J Trace Elem Med*, 10 (4), S. 223 – 228.

Andersen, J. K. (2004). Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Med*, 10 Suppl, S. 18 – 25.

Arnaud, J., Fleites. P., Chassagne, M., Verdura, T., Barnouin, J., Richard. M. J., Chacornac, J. P., Garcia, I. G., Perez-Cristia, R. & Favier, A. E. (2001). Seasonal variations of antioxidant imbalance in Cuban healthy men. *Eur J Clin Nutr*, 55 (1), S. 29 – 38.

Arnett, P.A.& Randolph, J. J. (2006). Longitudinal course of depression symptoms in Multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77 (5), S. 606 – 610.

Atli, T., Keven, K., Avci, A., Kutlay, S., Turkcapar, N., Varli, M., Aras, S., Ertug, E. & Canbolat, O. (2004). Oxidative stress and antioxidant status in elderly diabetes mellitus and glucose intolerance patients. *Arch Gerontol Geriatr*, 39 (3), S. 269 – 275.

Bähr, K., Dreher, I. & Köhrle, J. (1999). Selenium Supplementation by Selenium Yeast and Sodium Selenite: Analysis of the Selenium Status as well as Risks of Deficiency and Intoxication. *J Lab Med*, 23 (11), S. 594 – 599.

Barkhof, F. Filippi, M. & Miller, D. H. et al. (1997). Comparison of MRI criteria at the first presentation to predict conversion to clinically definite MS, *Brain* 120, S. 2059 – 2069.

Barnouin, J., Verdura Barrios, T., Chassagne, M., Perez Cristia, R., Arnaud, J., Fleites Mestre, P., Montoya, M. E. & Favier, A. (2001). Nutritional and food protection against epidemic emerging neuropathy. Epidemiological findings in the unique disease-free urban area of Cuba. *Int J Vitam Nutr Res*, 71 (5), S. 274 – 285.

Batariova, A., Cerna, M., Spevackova, V., Cejchanova, M., Benes, B. & Smid, J. (2005). Serum blood selenium content in healthy adults in the Czech Republic. *Sci Total Environ*, 15, 338 (3), S. 183 – 188.

Beck, M. A., Levander, O. A. & Handy, J. (2003). Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr*, 133(5 Suppl 1), S. 1463 – 1467.

Behne, D. & Kyriakopoulos, A. (2001). Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr*, 21, S. 453 – 473.

Benes, B., Spevackova, V., Smid, J., Batariova, A., Cejchanova, M. & Zitkova, L. (2005). Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*, 13 (4), S. 202 – 207.

Bermejo-Vicedo T., & Hidalgo-Correas, F. J. (1997). Antioxidants: the therapy of the future? *Nutr Hosp*, 12 (3), S. 108 – 120.

Besler, H. T., & Comoglu, S. (2003). Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with Multiple sclerosis. *Nutr Neurosci*, 6 (3), S. 189 – 196.

bgvv (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2002). Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte

der Verwendung von Mineralstoffen und Vitaminen in Lebensmitteln. Teil I: Mineralstoffe (einschließlich Spurenelemente). Vorschläge für Regelungen und Höchstmengen zum Schutz des Verbrauchers vor Überdosierung beim Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und angereicherten Lebensmitteln, Berlin.

Biesalski, H. K., Berger, M. M., Brätter, P., Brigelius-Flohe, R., Fürst, P., Köhrle, J., Oster, O., Shenkin, A., Viell, B. & Wendel, A. (1995). Kenntnisstand Selen - Ergebnisse des Hohenheimer Konsensusmeetings. Hohenheimer Konsensusgespräche am 2./3.12.1995.

Biesalski, H. K., Köhrle, J. & Schümann, K. (2002). Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S. 161 – 171.

Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S., Kuhlmann, T. & Bruck, W. (2000). Acute axonal injury in Multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 123 (6), S. 1174 – 1183.

Bjelakovic, B., Nikolova, D., Simonetti, R. G. et al. (2004). Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 364, S. 1219 – 1228.

Bonetti, B., Stegagno, C., Cannella, B., Rizzuto, N., Moretto, G. & Raine, C. S. (1999). Activation of NF-kappaB and c-jun transcription factors in Multiple sclerosis lesions. Implications for oligodendrocyte pathology. *Am J Pathol*, 155 (5), S. 1433 – 1438.

Bortoli, A., Fazzin, G., Marchiori, M., Mello, F., Brugiolo, R. & Martelli, F. (1991). Selenium status and effect of selenium supplementation in a group of elderly women. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 5 (1), S. 19 – 21.

Bortz, J. (1993). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Springer, Berlin.

Brenneisen, P., Steinbrenner, H. & Sies, H. (2005). Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol Aspects Med*, 26 (4-5), S. 256 – 267.

Brenner, S. (2002). Antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 13, 288 (18), S. 2265 – 2266.

Brooks, J. D., Metter, E. J., Chan, D. W., Sokoll, L. J., Landis, P., Nelson, W. G., Muller, D., Andres, R. & Carter, H. B. (2001). Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol*, 166 (6), S. 2034 – 2038.

Brück, W. (2002). Neue Erkenntnisse zur Ursache der Multiplen Sklerose: Unterschiedliche Mechanismen der Gewebeschädigung. In: *AKTIV (Fachzeitschrift der DMSG) 02/2002*, Nr. 195, S. 5.

Buchanan, R. J., Wang, S. & Ju, H. (2003). Gender analyses of nursing home residents with Multiple sclerosis. *J Gend Specif Med*, 6 (2), S. 35 – 46.

Buntzel, J., Micke, O., Glatzel, M., Frohlich, D., Bruns, F., Mucke, R. & Schonekaes, K. G. (2005). Serum selenium in head and neck cancer patients--a new marker of tumor activity? *Anticancer Res*, 25 (3A), S. 1711 – 1712.

Carlson, N. G., & Rose, J. W. (2006). Antioxidants in Multiple sclerosis: do they have a role in therapy? *CNS Drugs*, 20 (6), S. 433 – 441.

Celius, E. G., Harbo, H. F., Egeland, T., Vartdal, F., Vandvik, B. & Spurkiand, A. (2000). Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype in Multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 178 (2). S. 132 – 135.

Cerghet, M., Skoff R. P., Bessert, D., Zhang, Z., Mullins, C. & Ghandour, M. S. (2006). Proliferation and death of oligodendrocytes and myelin proteins are differentially regulated in male and female rodents. *J Neurosci*, 1, 26 (5), S. 1439 – 1447.

Chan, S., Gerson, B. & Subramaniam, S. (1998). The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med*, 18 (4), S. 673 – 685.

Charcot, J. M. (1893). On arthropathies of cerebral or spinal origin. *Clin Orthop*, S. 4 – 7.

Chataway, J., Feakes, R., Corradu, F., Gray, J., Deans, J., Fraser, M., Robertson, N., Broadley, S., Jones, H., Clayton, D., Goodfellow, P., Sawcer, S., Compston, A. 1998: The genetics of Multiple sclerosis: principles, background and updated results of The United Kingdom systematic genome screen. *Brain*, 121; 1869 – 1887.

Chataway, J., Mander A., Robertson N., Sawcer, S., Deans J., Fraser M., Broadley S., Clayton D. & Compston, D. (2001). Multiple sclerosis in sibling pairs: an analysis of 250 families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, S. 757 – 761.

Chen, J. & Berry, M. J. (2003). Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem*, 86 (1), S. 1 – 12.

Clausen, J., Jensen, G. E. & Nielsen, S. A. (1988). Selenium in chronic neurologic diseases. Multiple sclerosis and Batten's disease. *Biol Trace Elem Res*, 15, S. 179 – 203.

Clerici, M., Saresella, M., Trabattoni, D., Speciale, L., Fossati, S., Ruzzante, S., Cavaretta, R., Filippi, M., Caputo, D. & Ferrante, P. (2001). Single-cell analysis of cytokine production shows different immune profiles in Multiple sclerosis patients with active or quiescent disease. *J Neuroimmunol*, 3, 121(1-2), S. 88 – 101.

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ, Erlbaum.

Cohen, J. A., Fischer, J. S. & Bolibrush, D. M. et al. (2000). Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology*, 54 (4), S. 802 – 806.

Compston, A. (1999): Genetic susceptibility to Multiple sclerosis, In: Compston, A., Ebers, G., Lassmann, H., McDonald, I., Matthews, B., Wekerle, H.: *McAlpines Multiple Sclerosis*, London, 3rd Ed. Reprint, S. 101 – 142.

Confavreux, C. & Vukusic, S. (2006). Natural history of Multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129 (3), S. 606 – 616.

Cottrell, D. A., Kremenchutzky, M., Rice, G. P., Koopman, W. J., Hader, W., Baskerville J. & Ebers, G. C. (1999). The natural history of Multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive Multiple sclerosis. *Brain*, 122 (Pt 4), S. 625 – 639.

Couvreux, G. (2001)- Evaluation of follow-up and evolution of Multiple sclerosis. *Rev Neurol*, 157 (8-9), S. 1143 – 1151.

Cutter, G. R., Baier, M. L. & Rudick, R. A. et al. (1999). Development of a Multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122 (Pt 5), S. 871 – 882.

de Jong, N., Gibson, R. S., Thomson, C. D., Ferguson, E. L., McKenzie, J. E., Green, T. J., Horwath, C. C. (1990). Selenium and zinc status are suboptimal in a sample of older New Zealand women in a community-based study. *J Nutr*, 131 (10), S. 2677 – 2684.

Demirkiran, M., Sarica, Y., Uguz, S., Yerdelen, D. & Aslan, K. (2006). Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler*, 12 (2), S. 209 – 214.

Derumeaux, H., Valeix, P., Castetbon, K., Bensimon, M., Boutron-Ruault, M. C., Arnaud, J. & Hercberg, S. (2003). Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol*, 148 (3). S. 309 – 315.

DGH (Deutschen Gesellschaft Gesundheitshilfe für einen Selenmangel, 2002). Selen - Ein lebenswichtiges Spurenelement". Broschüre der DGH, 3.Auflage, Frankfurt.

Diestel, A., Aktas, O., Hackel, D. et al. (2003). Activation of microglial poly(ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: a link between demyelination and neuronal damage. *J Exp Med*, 198(11), S. 1729 – 1740.

Domke, A., Großklaus, B., Niemann, B., Przyrembel, H., Richter, K., Schmidt, E., Weißenborn, A., Wörner, B. & Ziegenhagen, R. (2004). Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmittel. Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. T II. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin.

Dressel, A. (2000). Verlauf, Symptome und Prognose der Multiplen Sklerose, *Nervenheilkunde* 19, S. 295 – 302.

Ebers G. C. & Sadovnick, A. D. (1994). The role of genetic factors in Multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol*, 54, (1-2), S. 1 – 17.

Ebers, G. C. (1999): Natural history of Multiple sclerosis, In: Compston, A., Ebers, G., Lassmann, H., McDonald, I., Matthews, B., Wekerle, H.: *McAlpines Multiple Sclerosis*, London, 3rd Ed. Reprint, S. 191 – 221.

Ebers, G. C. (2005). Prognostic factors for Multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J Neurol.*, 252, 3, S. 15 – 20.

Ebers, G. C., Sadovnick, A. D. & Risch, N. J. (1995). A genetic basis for familial aggregation in Multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature*, 377 (6545), S. 150 – 151.

Eikelenboom, M. J., Killestein, J., Uitdehaag, B. M. & Polman, C. H. (2005). Sex differences in proinflammatory cytokine profiles of progressive patients in Multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11 (5), S. 520 – 523.

Ekmekcioglu, C. (2000). Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert - zunehmende Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink. *Journal für Ernährungsmedizin*, 2 (2), S. 18 – 23.

Elian, M., Nightingale, S. & Dean, G. (1990). Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53 (10), S. 906 – 911.

Ellis, N. I., Lloyd, B., Lloyd, R. S. & Clayton, B. E. (1984). Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease. *J Clin Pathol*, 37 (2), S. 200 – 206.

Engel, C., Greim, B. & Zettl, U. K. (2005). Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 76 (8), S. 951 – 953.

Erden-Inal, M., Sunal, E. & Kanbak, G. (2002). Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct*, 20 (1), S. 61 – 66.

Ferretti, G., Bacchetti, T., Di Ludovico, F., Viti, B., Angeleri, V. A., Danni, M. & Provinciali, L. (2006). Intracellular oxidative activity and respiratory burst of leukocytes isolated from Multiple sclerosis patients. *Neurochem Int*, 48 (2), S. 87 – 92.

Flachenecker, P. et al. (2005): MS-Register in Deutschland: 1. Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Nervenarzt*, 76 (8), S. 967 – 975.

Flachenecker, P., Zettl, U. K. (2002): Epidemiologie, In: Schmidt, Rudolf Manfred/Hoffmann, Frank (Hrsg.): Multiple Sklerose, München, Jena, 3. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, S. 4 – 11.

Ford, H. L., Gerry, E., Johnson, M. & Williams, R. (2002). Prospective study of the incidence, prevalence and mortality of Multiple sclerosis in Leeds. *J Neurol*, 249 (3), S. 260 – 265.

Fung, Y. K., Meade, A. G., Rack, E. P. & Blotcky, A. J. (1997). Brain mercury in neurodegenerative disorders. *J Toxicol Clin Toxicol*, 35 (1), S. 49 – 54.

Galan, P., Viteri, F. E., Bertrais, S., Czernichow, S., Faure, H., Arnaud, J., Ruffieux, D. Chenal, S., Arnault, N., Favier, A., Roussel, A. M. & Hercberg, S. (2005). Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr*, 59 (10), S. 1181 – 1190.

Gale, C. R. & Martyn, C. N. (1995). Migrant studies in Multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 47(4-5), S. 425 – 448.

Gärtner, R. (2001). Selen – von der Naturheilkunde zur Intensivmedizin. *Arzneimittelforschung/Drug Res*, 51 (1), S. 352 – 354.

Gaspari, M., Roveda, G., Scandellari, C. et al. (2002). An expert system for the evaluation of EDSS in Multiple sclerosis. *Artif Intell Med*, 25 (2), S. 187 – 210.

Gassmann, B. (1996). Selen. Vorkommen, Ernährungsphysiologie, Biochemie, Empfehlungen für die nutritive Zufuhr, Versorgung und Versorgungszustand in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau*, 47, S 464 – 467.

Ghayour-Mobarhan, M., Taylor, A., New, S. A., Lamb, D. J. & Ferns, G. A. (2005). Determinants of serum copper, zinc and selenium in healthy subjects. *Ann Clin Biochem*, 42(Pt 5), S. 364 – 375.

Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E. & Offen, D. (2001). Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology*, 40 (8), S. 959 – 975.

Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E. & Offen, D. (2004). The role of oxidative stress in the pathogenesis of Multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J of Neurol*, 251 (3), S. 261 – 268.

Gold, R. (2006). Multiple Sklerose - zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung. *Psychoneuro*, 32 (3), S. 113.

Gold, R., Stadelmann, C., Linker, R., Diem, R., Bähr, M. & Brück, W. (2005). Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Multiplen Sklerose. Potential für die Erweiterung der therapeutischen Optionen. *Deutsches Ärzteblatt*, (17), S. 951 – 956.

Gold, S. M., Heesen, C., Schulz, H., Guder, U., Mönch, A., Gbadamosi, J., Buhmann, C. & Schulz, K. H. (2001). Disease specific quality of life instruments in Multiple sclerosis: Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler*, 7(2), S. 119 – 130.

Gossiau, A. & Rensing, L. (2002). Oxidativer Stress, altersabhängige Zellschädigungen und antioxidative Mechanismen. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 35 (2), S. 1435 – 1269.

Goverman, J., Perchellet, A. & Huseby, E. S. (2005). The role of CD8(+) T cells in Multiple sclerosis and its animal models. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, (2), S. 239 – 245.

Goyens, P., Golstein, J., Nsombola, B., Vis, H. & Dumont, J. E. (1987). Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 114 (4), S. 497 – 502.

Gritschneider, K., Herbert, B., Lührmann, P. & Neuhäuser-Berthold, M. (2004). Versorgungszustand von Teilnehmern der Gießener Seniorenlangzeitstudie (GISELA) mit antioxidativ wirksamen Vitaminen und Selen. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 31 (6), S. 1435 – 1269.

Grytten, N., Glad, S. B., Aarseth, J. H., Nyland, H., Midgard, R., Myhr, K. M. (2006). A 50-year follow-up of the incidence of Multiple sclerosis in Hordaland County, Norway, *Neurology*, 66, S. 182 – 186.

Gveric, D., Kaltschmidt, C., Cuzner, M. L. & Newcombe, J. (1998). Transcription factor NF-kappaB and inhibitor I kappaBalpha are localized in macrophages in active Multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*, 57 (2). S. 168 – 178.

Halliwell, B. & Gutteridge, J. M. (1990). The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*, 280 (1). S. 1 – 8.

Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 10, 344 (8924), S. 721 – 724.

Halliwell, B. (2001). Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging*, 18 (9), S. 685 – 716.

Hammond, S. R., English, D. R. & McLeod, J. G. (2000). The age-range of risk of developing Multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain*, 123 (5), S. 968 – 974.

Hansen, T., Skytthe, A., Stenager, E., Petersen, H. C., Bronnum-Hansen, H. & Kyvik, K. O. (2005a). Concordance for Multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler* 2005, 11 (5), S 504 – 510.

Hansen, T., Skytthe, A., Stenager, E., Petersen, H. C., Kyvik, K. O. & Bronnum-Hansen, H. (2005b). Risk for Multiple sclerosis in dizygotic and monozygotic twins. *Mult Scler* 2005, 11 (5), S 500 – 503.

Hartfield, W., & Bahners, N. (1984). Selenium deficiency in the Federal Republic of Germany. *Biol Trace Elem Res*, 15, S. 1 – 12.

Häsänen, E., Kinnunen, E. & Alhonen, P. (1986). Relationships between the prevalence of Multiple sclerosis and some physical and chemical properties of soil. *The Science of the total environment*, 58 (3), S. 263 – 272.

Hauner, H. & Watzl, B. (2001). Antioxidanzien in der Ernährung und Arteriosklerose. *Dtsch Med Wochenschr*, 23, 126 (8), S. 213 – 217.

Hawkins, S. A. & McDonnell, G. V. (1999). Benign Multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67 (2), S. 148 – 152.

Hein, T. & Hopfenmüller W. (2000). Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Der Nervenarzt*, Band 71, 4. S. 288 – 294.

Heinzlef, O. & Roullet, E. (1999). Towards a reliable prognosis for Multiple sclerosis. *Rev Prat*, 1, 49 (17), S. 1872 – 1875.

Hemmer, B., Cepok, S., Nessler, S. & Sommer, N. (2002). Pathogenesis of Multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol*, 15 (3), S. 227 – 231.

Heseker, H. (1995). Antioxidative Vitamine und Katarakte im Alter. *Zeitschrift Ernährungswissenschaften*, 34 (3), S. 167 – 176.

Hobart, J., Freeman, J. & Thompson, A. (2000). Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain*, 123 (Pt 5), S. 1027 – 1040.

Hogancamp, W. E., Rodriguez, M., Weinshenker, B. G. (1997). The epidemiology of Multiple sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 72; S. 871 – 878.

Huseby, E. S., Liggitt, D. & Brabb, T. et al. (2001). A pathogenic role for myelin-specific CD8(+) T cells in a model for Multiple sclerosis. *J Exp Med*, 194(5), S. 669 – 676.

Janke, A., Stüve, O. & Kieseier, B. C. (2004). Wie entsteht Multiple Sklerose? *Ärztliche Praxis Neurologie/Psychiatrie*, 3, S. 34 – 36.

Jensen, G. E., Gissel-Nielsen, G. & Clausen, J. (1980). Leucocyte glutathione peroxidase activity and selenium level in Multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 48 (1), S. 61 – 67.

Jensen, G.E., & Clausen, J. (1984). Glutathione peroxidase and reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in Multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 63 (1), S. 45 – 53.

Johannsen, P., Velandar, G., Mai, J., Thorling, E. B. & Dupont, E. (1991). Glutathione peroxidase in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54 (8), S. 679 – 682.

Johnson, K. P., Likosky, W. P. & Nelson, B. J. (1980). Comprehensive viral immunology of Multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 37, S. 537 – 549.

Johnson, S. (2000). The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in Multiple sclerosis. *Med Hypotheses*, 55 (3), S. 239 – 241.

Jozanov-Stankov, O., Demajo, M., Djujic, I. & Mandic, M. (1998). Selenium intake as a modulator of responsiveness to oxidative stress. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 17, (3-4), S. 251 – 257.

Kantarci, O. H. & Weinshenker, B. G. (2005). Natural history of Multiple sclerosis. *Neurol Clin*, 23 (1), S. 17 – 38.

Karg, E., Klivenyi, P., Nemeth, I., Bencsik, K., Pinter, S. & Vecsei, L. (1999). Nonenzymatic antioxidants of blood in Multiple sclerosis. *J Neurol*, 246 (7), S. 533 – 9.

Kawakami, N., Nägerl, U. V., Odoardi, F., Bonhoeffer, T., Wekerle, H. & Flügel, A. (2005). Live imaging of effector cell trafficking and autoantigen recognition within

the unfolding autoimmune encephalomyelitis lesion. *Journal of Experimental Medicine*, 201, S. 1805 – 1814.

Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Fredrikson, S. & Jonsson, B. (2006). Costs and quality of life of patients with Multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77 (8), S. 918 – 926.

Kohlmeier, M., Thefeld, W., Stelte, w., Grimm, R., Häußler, A., Hünchen, K., Reuter, U., Saupe, J., Schek, A. & Kübler. W. (1995). Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland. In: Kübler, W., Anders, H. J. & Heeschen, W. (Hrsg.) *In VERA-Schriftenreihe* Band V, Niederklein Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, C24- C38.

Kohrl, J., Brigelius-Flohe, R., Bock, A., Gartner, R., Meyer, O. & Flohe, L. (2000). Selenium in biology: facts and medical perspectives. *Biol Chem*, 381 (9-10), S. 849 – 864.

Kornek, B., Storch, M. K., Weissert, R et al. (2000). Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol*, 157 (1) S. 267 – 276.

Kornitzer, M., Valente, F., De Bacquer, D., Neve, J. & De Backer, G. (2004). Serum selenium and cancer mortality: a nested case-control study within an age- and sex-stratified sample of the Belgian adult population. *Eur J Clin Nutr*, 58 (1), S. 98 – 104.

Koutsilieri, E., Scheller, C., Grunblatt, E., Nara, K., Li, J. & Riederer, P. (2002a) Free radicals in Parkinson's disease. *J Neurol*, 249 Suppl 2, II1-5.

Koutsilieri, E., Scheller, C., Tribl, F. et al. (2002). Degeneration of neuronal cells due to oxidative stress--microglial contribution. *Parkinsonism Relat Disord*, 8 (6), S. 401 – 406.

Kuhlmann, T., Lingfeld, G., Bitsch, A., Schuchardt, J. & Bruck, W. (2002). Acute axonal damage in Multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain*, 125 (10), S. 2202 – 2212.

Kurtzke, J. F. (1977). Geography in Multiple sclerosis. *J Neurol*, 28, 215 (1), S. 1 – 26.

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in Multiple sclerosis: an expanded disability Status scale (EDSS)]. *Neurology*, 33, S. 1444 – 1452.

Kurtzke, J. F. (1995). MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurologica Scandinavica*, Suppl.; 161; S. 23 –33.

Lassmann, H. (1998). Neuropathology in Multiple sclerosis: new concepts. *Mult Scler*, 4 (3), S. 93 – 98.

Lassmann, H. (2005). Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. *Brain Pathol*, 15 (3), S 217 – 222.

Lassmann, H., Bruck, W. & Lucchinetti, C. (2001). Heterogeneity of Multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med*, 7 (3), S. 115 – 121.

Lauer, K. & Firnhaber, W. (1992). Prognostic criteria in an epidemiological group of patients with Multiple sclerosis: an exploratory study. *J Neurol*, 239 (2), S. 93 – 97.

Laule, M., Stangl, V., & Stangl, K. (2004). Antioxidanzien und Atherosklerose. Was ist gesichert in der Primar- und Sekundarpraevention? *Med Monatsschr Pharm*, 27 (11), S. 379 – 386.

Le Vine, S. M. (1992). The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of Multiple sclerosis. *Med Hypotheses*, 39 (3), S. 271 – 274.

Lee, C. H., Lee, K. Y., Choe, K. H., Hong, Y. C., Noh, S. I., Eom, S. Y., Ko, Y. J., Zhang, Y. W., Yim, D. H., Kang, J. W., Kim, H. & Kim, Y. D. (2006). Effects of oxidative DNA damage and genetic polymorphism of the glutathione peroxidase 1 (GPX1) and 8-oxoguanine glycosylase 1 (hOGG1) on lung cancer. *J Prev Med Pub Health*, 39 (2), S. 130 – 134.

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; (2005). 3. überarbeitete Auflage, Thieme Verlag Stuttgart.

Letsche, M. (2002). Selenkonzentrationen im Serum von Patienten aus dem Raum Tübingen mit koronarer Herzkrankheit und dilatativer Kardiomyopathie. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Levander, O. A. & Beck, M. A. (1997). Interacting nutritional and infectious biologies of Keshan Disease. *Biological Trace Element Research*, 54, S. 5 – 21.

Lin, N. F., Tang, J. & Bian, J. M. (2004). Geochemical environment and health problems in China. *Environ Geochem Health*, 26 (1), S. 81 – 88.

Lublin, F. D., Baier, M. & Cutter, G. (2003). Effect of relapses on development of residual deficit in Multiple sclerosis. *Neurology*, 61 (11), S. 1528 – 1532.

Lucchinetti, C. F., Brück, W., Rodriguez, M., Lassmann, H. (1996). Distinct Patterns of Multiple Sclerosis Pathology Indicates Heterogeneity on Pathogenesis. *Brain Pathology*, 6; S. 259 – 274.

Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B. Rodriguez, M. & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of Multiple sclerosis: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, 47; S. 707 – 717.

Mai, J., Sorensen, P. S. & Hansen, J. C. (1989). High dose antioxidant supplementation to MS patients. Effects on glutathione peroxidase, clinical safety, and absorption of selenium. *Biol Trace Elem Res.*, 24 (2), S. 109 – 117.

Manhart, N. (2005). Freie Radikale und Antioxidantien. GIN – Gesundheitsinformationsnetz.

Mark, S. D., Wang, W., Fraumeni, J. F., Li, J. Y., Taylor, P. R., Wang, G. Q., Dawsey, S. M., Li, B. & Blot, W. J. (1998). Do nutritional supplements lower the risk of stroke or hypertension? *Epidemiology*, 9 (1), S. 9 – 15.

Marktl, W. (2001). Physiologie und Ernährungsphysiologie von Selen. *J. Mineral. Stoffwechsel*, 3, S. 24 – 36.

Marrie, R. A. (2004). Environmental risk factors in Multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*, 3 (12), S. 709 – 718.

Martin, R. & McFarland, H. F. (1995). Multiple sclerosis: are HLA class I molecules involved in disease pathogenesis? *Ann Neurol*, 38 (2), S. 137 – 139.

Materljan, E., Sepcic, J. & Materljan, B. (1996). Multiple sclerosis and migration. *Lijec Vjesn*, 118 (5-6), S. 129 – 132.

Mazzella, G. L., Sinforiani, E., Savoldi, F., Allegrini, M., Lanzola, E. & Scelsi, R. (1983). Blood cells glutathione peroxidase activity and selenium in Multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 22 (6), S. 442 – 446.

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G. et al. (2001). Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 50; S. 121 – 127.

McGuigan, C & Hutchinson, M. (2004). The Multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) is a reliable and sensitive measure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (2), S. 266 – 269.

McMillan, L. & Moore, K. A. (2006). The development and validation of the impact of Multiple sclerosis scale and the symptoms of Multiple sclerosis scale. *Arch Phys Med Rehabil*, 87 (6), S. 832 – 841.

Meissner, D. (1997). Referenzwerte von Selen in Blut und Serum im Raum Dresden. *Med Klein*, 15, 92 Suppl 3, S. 41 – 42.

Miller, A. & Dishon, S. (2006). Health-related Quality of Life in Multiple Sclerosis: The Impact of Disability, Gender and Employment Status. *Qual Life Res*, 15 (2), S. 259 – 271.

Minderhoud, J. M., van der Hoeven, J. H. & Prange, A. J. (1988). Course and prognosis of chronic progressive Multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand*, 78 (1), S. 10 – 15.

Mitrovic, B., Stock, G., Perez H. D. & Dinter, H. (1999). Molekular Aspekte der Behandlung der Multiplen Sklerose. In: Ganten, D. & Ruckpaul, K. (Hrsg.): „Handbuch der molekularen Medizin“, Band 5, Erkrankungen des Zentralnervensystems. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 411 – 445.

Mohr, D. C., Hart, S. L., Julian, L., Cox, D. & Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in Multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*, 27, 328 (7442):, S. 731.

Moreno-Reyes, R., Boelaert, M. & Meuris, S. (2005). Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers. *Lancet*, 5-11, 365 (9458), S. 472.

Morisi, G., Patriarca, M., Marano, G., Giampaoli, S. & Taggi, F. (1989). Age and sex specific reference serum selenium levels estimated for the Italian population. *Ann Ist Super Sanita*, 25 (3), S. 393 – 403.

Murphy, J. Hannon, E. M., Kiely, M., Flynn, A. & Cashman, K. D. (2002). Selenium intakes in 18-64-y-old Irish adults. *Eur J Clin Nutr*, 56 (5), S. 402 – 408.

Murphy, N., Confavreux, C., Haas, J., König, N. Rouillet, E., Sailer, M., Swash, M., Young, C. & Mérot, J. L. (1998). Quality of life in Multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, S. 460–466.

Murray, T. J. (2006). Complementary and alternative medicine for MS. *Int MS J*, 13 (1), S. 3.

National Research Council (1989)– Subcommittee on the 10th Edition of RDAS, National Academy Press, Washington, DC.

Neve, J. Vertongen, F., Peretz, A. & Carpentier, Y. A. (1989). Sulfur values of selenium and glutathione peroxidase in a Belgian population. *Ann Biol Clin*, 47 (3), S. 138 – 43.

Niess, A. M., Fehrenbach, E., Northoff, H. & Dickhuth, H. H. (2002). Freie Radikale und oxidativer Stress bei körperlicher Belastung und Trainingsanpassung- Eine aktuelle Übersicht. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 53 (12), S.345 – 353.

Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 28, 343 (13), S. 938 – 952.

Noseworthy, J. H., Vandervoort, M. K., Wong, C. J. & Ebers, G. C. (1990). Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a Multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology*, 40 (6), S. 971 – 975.

Oksenberg, J. R., Baranzini, S. E., Barcellos, L. F. et al. (2001). Multiple sclerosis: genomic rewards. *J Neuroimmunol*, 113 (2), S. 171 – 184.

Oksenberg, J. R., Begovich, A. B. & Erlich, H. A. et al. (1993). Genetic factors in Multiple sclerosis. *JAMA*, 270 (19), S. 2362 – 2369.

Olivieri, O., Girelli, D., Stanzial, A. M., Rossi, L., Bassi, A. & Corrocher, R. (1996). Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects: low T3/T4 ratio in the elderly is related to impaired selenium status. *Biol Trace Elem Res*, 51 (1), S. 31 – 41.

Oster, O. & Prellwitz, W. (1989). The daily dietary selenium intake of West German Adults. *Biol. Trace Elem. Res.* 20, S. 1 – 14.

Oster, O. (1992). *Zum Selenstatus in der Bundesrepublik*, Universitätsverlag Jena.

Oster, O. & Prellwitz, W. (1990). Selenium and cardiovascular disease. *Biol Trace Elem Res*, 24 (2), S. 91 – 103.

Oster, O. & Prellwitz, W. (1990). The renal excretion of selenium. *Biol Trace Elem Res*, 24 (2), S. 119 – 146.

Oster, O., Schmiedel, G. & Prellwitz, W. (1988). Correlations of blood selenium with hematological parameters in West German adults. *Biol Trace Elem Res*, 15, S. 47 – 81.

Oster, O., Schmiedel, G. & Prellwitz, W. (1988a). The organ distribution of selenium in German adults. *Biol Trace Elem Res*, 15, S. 23 – 45.

Ostwald, W. (1999). *Zur Geschichte der Wissenschaft*. 2. überarbeitete Auflage, Akademische Verlags Gesellschaft Geest und Portig, Leipzig.

Palo, J., Duchesne, J. & Wikström, J. (1977). Malignant diseases among patients with Multiple sclerosis. *J Neurol*, 7, 216 (3), S. 217 – 222.

Pittion-Vouyovitch, S., Debouverie, M., Guillemin, F., Vandenberghe, N., Anxionnat, R. & Vespignani, H. (2006). Fatigue in Multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci*, 15, 243 (1-2), S. 39 – 45.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson A. J., Weinshenker, B. G. & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58 (6), S. 840 – 846.

Ponsonby, A.L., van der Mei, I., Dwyer, T., Blizzard, L., Taylor, B., Kemp, A., Simmons R. & Kilpatrick, T. (2005). Exposure to infant siblings during early life and risk of Multiple sclerosis. *JAMA*, 26, 293 (4), S. 463 – 469.

Poser, C. M. (1995). Notes on the epidemiology of Multiple sclerosis. *J Formos Med Assoc*, 94 (6), S. 300 – 308.

Poser, C. M., Paty, P. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K .P., Sibley, W., Silberberg, D. H., Tourtellottee, W. W. (1983). New Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13; S. 227 – 231.

Poser, S., Raum, N. & Poser, W. (1982). Age of onset initial symptomatology and the course Multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, S. 355 – 362.

Poser, S., Poser, W. (1983). Multiple sclerosis and gestation. *Neurology* 33: 1422 – 1427.

Preziosi, P., Galan, P., Herbeth, B., Valeix, P., Roussel, A. M., Malvy, D., Paul-Dauphin, A., Arnaud, J., Richard, M. J., Briancon, S., Favier, A. & Hercberg, S. (1998). Effects of supplementation with a combination of antioxidant vitamins and trace elements, at nutritional doses, on biochemical indicators and markers of the antioxidant system in adult subjects. *J Am Coll Nutr*, 17 (3), S. 244 – 249.

Ramsaransing, G. S. & De Keyser, J. (2006). Benign course in Multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand*, 113 (6), S. 359 – 369.

Ray, A. L., Semba, R. D., Walston, J., Ferrucci, L., Cappola, A. R., Ricks, M. O., Xue, Q. L. & Fried, L. P. (2006). Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community: the women's health and aging studies. *J Nutr*, 136 (1), S. 172 – 176.

Rayman, M. P. (1997). Dietary selenium: time to act. *BMJ*, 8, 314 (7078), S. 387 – 388.

Rieckmann, P. (2003). Immunologische Hintergründe der MS. *Der Neurologe und Psychiater*, 06, S. 43 – 45.

Riise, T., Gronning, M., Fernandez, O., Lauer, K., Midgard, R., Minderhoud, J.M., Nyland, H., Palffy, G., Poser, S., Aarli, JA (1992). Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 85: 212 – 218.

Ringel, I. , Zettl U.K. (2006). Estimates of the walking distance in Multiple sclerosis patients and their effect on the EDSS. *J. Neurol.* 253 (5), S. 666-667.

Rivers, T. M., Sprunt, D. H. & Gerry, B. P. (1933). Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J. Exp. Med.* 58, S. 39 – 53.

Robberecht, H., Deelstra, H. (1994) Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *J Trace Element Electrolyt Hlth Dis* 8: 129-143.

Roth, E., Manhart, N. & Wessner, B. (2004). Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 7 (2), S. 161 – 168.

Rothwell, P. M. & Charlton, D. (1998). High incidence and prevalence of Multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64; S. 730 – 735.

Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E. & et al. (1972). Prevention of oxidative damage to rat erythrocytes by dietary selenium. *J Nutr*, 102 (5), S. 689 – 696.

Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E. & et al. (1973). Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179 (73), S. 588 – 590.

Roxburgh, R.H., Seaman, S. R., Masterman, T., Hensiek, A. E., Sawcer, S. J., Vukusic, S., Achiti, I., Confavreux, C., Coustans, M., le Page, E., Edan, G.,

McDonnell, G. V., Hawkins, S., Trojano, M., Liguori, M., Cocco, E., Marrosu, M. G., Tesser, F., Leone, M. A., Weber, A., Zipp, F., Mitterski, B., Epplen, J. T., Oturai, A., Sorensen, P. S., Celius, E. G., Lara, N. T., Montalban, X., Villoslada, P., Silva, A. M., Marta, M., Leite, I., Dubois, B., Rubio, J., Butzkueven, H., Kilpatrick, T., Mycko, M. P., Selmaj, K. W., Rio, M. E., Sa, M., Salemi, G., Savettieri, G., Hillert, J. & Compston, D. A. (2005). Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*, 64 (7), S. 1144 – 1151.

Roy, M., Kiremidjian-Schumacher, L., Wishe, H. I., Cohen, M. W. & Stotzky, G. (2006). Selenium and immune cell functions. II. Effect on lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Proc Soc Exp Biol Med*, 193 (2), S. 143 – 148.

Rukgauer, M., Neugebauer, R. J. & Plecko, T. (2001). The relation between selenium, zinc and copper concentration and the trace element dependent antioxidative status. *J Trace Elem Med*, 15 (2-3), S. 73 – 78.

Rückgauer, M., Umland, K., Lindemann, E. & Kruse-Jarres, J. D. (1996). Methodenentwicklung zur direkten Bestimmung von Selen mittels elektrothermalen Atomabsorptionsspektrometrie in Plasma, Vollblut, Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Referenzwertermittlung. *Biomed Tech*, 41 (9), S. 236 – 241.

Sadovnick, A. D., Armstrong, H., Rice, G. P., Bulman, D., Hashimoto, L., Paty, D. W., Hashimoto, S. A., Warren, S., Hader, W. & Murray, T. J. et al. (1993). A population-based study of Multiple sclerosis in twins: update. *Annals of Neurology*, 33; S. 281 – 285.

Sadovnick, A. D., Yee, I. M. & Ebers, G. C. (2005). Multiple sclerosis and birth order: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*, 4 (10), S. 611 – 667.

Sano, M. (2002). Do dietary antioxidants prevent Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*, 1 (6), S. 342.

Schaeren-Wiemers, N. (2005). Wie schützt sich das Gehirn vor Funktionsausfall bei Multiple Sklerose? Praxis, 94, S. 205 – 208.

Schrauzer, G.N. (2000). Selenomethionine: A review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. J. Nutr., 130, S. 1653 – 1656.

Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F. et al. (1965). Problems of experimental trials of therapy in Multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in Multiple sclerosis. Annals of the New York Academy of Medicine, 122, S. 552 – 568.

Schwarz, S. & Leweling, H. (2005). Multiple sclerosis and nutrition. Mult Scler, 11 (1), S. 24 – 32.

Schwarz, S. (2005). Unkonventionelle Therapien der Multiplen Sklerose: Nutzen unklar. Deutsches Ärzteblatt 102, (30) S. 2102 – 2107.

Schweizer, U., Brauer, A. U., Kohrle, J., Nitsch, R. & Savaskan, N. E. (2004). Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. Brain Res Brain Res Rev, 45 (3), S. 164 – 178.

Shukla, V. K., Jensen, G. E. & Clausen, J. (1977). Erythrocyte glutathione peroxidase deficiency in Multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 56 (6), S. 542 – 550.

Sies, H. & Stahl, W. (1995).amins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. Am J Clin Nutr, 62 (6 Suppl), S. 1315 – 1321.

Sies, H. (1989). Zur Biochemie der Thiolgruppe: Bedeutung des Glutathions. Naturwissenschaften, 76 (2), S. 57 – 64.

Sies, H. (1993). Strategies of antioxidant defense. Eur J Biochem (215), S. 213 – 219.

Sill-Steffens, R., Kraus-Rauch, C. & Repp, V. (2001). Selen – ein lebensnotwendiges Spurenelement. Deutsche Gesellschaft Gesundheitshilfe (DGH), Frankfurt/Main, 1. Auflage.

Simmons, R. D., Buzbee, T. M. & Linthicum, D. S., et al. (1987). Simultaneous visualization of vascular permeability change and leukocyte egress in the central nervous system during autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathol*, 74 (2), S. 191 – 193.

Smith, D. K., Feldman, E. B. & Feldman, D. S. (1989). Trace element status in Multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*, 50 (1), S. 136 – 140.

Smith, M. M. & Arnett, P. A. (2005). Factors related to employment status changes in individuals with Multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11 (5), S. 602 – 609.

Speit, G. & Dennog, C. (2000). Untersuchungen zur genotoxischen Wirkung von oxidativem Streß. Forschungsbericht FZKA-BWPLUS.

Statistical Package for Social Sciences, SPSS (2000). SPSS-Standardversion, Version 11.0 für Windows, SPSS Inc., Chicago, USA.

Stevenson, V. L., Miller, D. H., Leary, S. M. et al. (2000). One year follow up study of primary and transitional progressive Multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68 (6), S. 713 – 718.

Stranges, S., Marshall, J. R., Trevisan, M., Natarajan, R., Donahue, R. P., Combs, G. F. & Farinaro, E. (2006). Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. *Am J Epidemiol*, 15, 163 (8), S. 694 – 699.

Strotmann, J. M., Spindler, M. & Weilbach, F. X. et al. Myocardial function in patients with Multiple sclerosis treated with low-dose mitoxantrone. *Am J Cardiol*, 89 (10), S. 1222 – 1225.

Suadicani, P., Hein, H. O. & Gyntelberg, F. (1992). Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis*, 96 (1), S. 33 – 42.

Syburra, C. & Passi, S. (1999). Oxidative stress in patients with Multiple sclerosis. *Ukr Biokhim Zh*, 71 (3), S. 112 – 115.

Szeinberg, A., Golan, R., Ben-Ezzer, J., Sarova-Pinhas, I. & Kindler, D. (1981). Glutathione peroxidase activity in various types of blood cells in Multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 63 (1), S. 67 – 75.

Tan, J., Zhu, W., Wang, W., Li, R., Hou, S., Wang, D. & Yang, L. (2002). Selenium in soil and endemic diseases in China. *Sci Total Environ*, 4, 284 (1-3), S. 227 – 235.

Thompson, A. J. (1999). Benign Multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67 (2), S. 138.

Thompson, A. J., Montalban, X. & Barkhof, F., et al. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive Multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*, 47 (6), S. 831 – 835.

Thomson, C. D., McLachlan, S. K., Grant, A. M., Paterson, E. & Lillico, A. J. (2005). The effect of selenium on thyroid status in a population with marginal selenium and iodine status. *Br J Nutr*, 94(6), S. 962 – 968.

Tintoré, M. et al. (2000): Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRT criteria to predict conversion to clinically definite MS. *Am. J. Neurorad.* 21. 702 – 706.

Trojano, M., Liguori, M., Bosco Zimatore, G., Bugarini, R., Avolio, C., Paolicelli, D., Giuliani, F., De Robertis, F., Marrosu, M. G. & Livrea, P. (2002). Age-related disability in Multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 51 (4), S. 475 – 480.

UBA (Umwelt-Bundesamt): Selen und Human-Biomonitoring (2002). Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 45, 2, S. 190 – 195.

Ullrich, O. & Zipp, F (2004). Neue Konzepte zur Immunpathogenese. Pharmazeutische Zeitung, S. 37.

Vanderpas, J. (2006). Nutritional Epidemiology and Thyroid Hormone Metabolism, 1, S. 9199 – 9885.

Vanderpas, J. B., Contempre, B., Duale, N. L., Goossens, W., Bebe, N., Thorpe, R., Ntambue, K., Dumont, J., Thilly, C. H. & Diplock, A. T. (1990). Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. Am J Clin Nutr, 52 (6), S. 1087 – 1093.

Vass, K. (2006). Multiple Sklerose: Diagnostik & Frühmanagement. Ärztemagazin, 7/06.

Vitoux, D., Chappuis, P., Arnaud, J., Bost, M., Accominotti, M. & Roussel, A. M. (1996). Selenium, glutathione peroxidase, peroxides and platelet functions. Ann Biol Clin, 54 (5), S. 181 – 187.

Vladimirova, O., O'Connor, J., Cahill, A., Alder, H., Butunoi, C. & Kalman, B. (1998). Oxidative damage to DNA in plaques of MS brains. Mult Scler, 4 (5), S. 413 – 418.

Wallin, M. T., Page, W. F. & Kurtzke, J. F. (2000). Epidemiology of Multiple sclerosis in US veterans. VIII. Long-term survival after onset of Multiple sclerosis. Brain, 123 (8), S. 1677 – 1687.

Walston, J., Xue, Q., Semba, R. D., Ferrucci, L., Cappola, A. R., Ricks, M., Guralnik, J. & Fried, L. P. (2006). Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. Am J Epidemiol, 163 (1), S. 18 – 26.

Warren, T. R. (1982). Multiple sclerosis and infants fed on diets deficient in vitamin A or in selenium and vitamin E. *Med Hypotheses*, 8 (5), S. 443 – 454.

Weilbach, F. X., Rieckmann, P., Gold R. & Toyka K. V. (2001). Umstrittene Therapien der MS: Kritische Betrachtung umstrittener und komplementärmedizinischer Therapien auf der Grundlage aktueller Hypothesen zur Krankheitsentstehung. *Aktiv*, 191, S. 5.

Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice G. P., Noseworthy J. H., Carriere W., Baskerville, J., Eberc, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 112: 133-146.

Weinshenker, B. (1998): The natural history of Multiple sclerosis: update 1998. *Semin. Neurol.* 18, 301 – 307.

Westermarck, T. (1977). Selenium content of tissues in Finnish infants and adults with various diseases, and studies on the effects of selenium supplementation in neuronal ceroid lipofuscinosis patients. *Acta Pharmacol*, 41 (2), S. 121 – 128.

Westermarck, T., Raunu, P., Kirjarinta, M. & Lappalainen, L. (1977). Selenium content of whole blood and serum in adults and children of different ages from different parts of Finland. *Acta Pharmacol Toxicol*, 40 (4), S. 465 – 475.

Wikström, J., Westermarck, T. & Palo. J. (1976). Selenium, vitamin E and copper in Multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 54 (3), S. 287 – 290.

Wilhelm, M., Ewers, U. & Schulz, C. (2004). Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health*, 207 (1), S. 69 – 73.

Willer, C. J., Dymont, D. A., Risch, N. J., Sadovnick, A. D. & Ebers, G. C. (2003). Twin concordance and sibling recurrence rates in Multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 (22), S. 12877 – 82.

Willer, C. J., Dyment, D. A., Sadovnick, A. D., Rothwell, M., Murray J. & Ebers, G. C. (2005). Timing of birth and risk of Multiple sclerosis: population based study. *BMJ*, 15; 330 (7483), S. 120.

Wolfram. G. (2003). New reference values for nutrient intake in Germany, Austria and Switzerland (DACH-Reference Values). *Forum Nutr*, 56, S. 95 – 97.

Yang, G. & Zhou, R. (1994). Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 8 (3-4), S. 159 – 165.

Yang, G., Yin, S., Zhou, R., et al. (1989). Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 3 (3), S. 123 – 130.

Yuen, B., Furrer, L. & Ballmer, P. E. (2005). Antioxidanzien und Vitamine in der Prævention von kardiovaskulären Erkrankungen. *Ther Umsch*, 62 (9), S. 615 – 618.

Zachara, B. A., Gromadzinska, J., Sklodowska, M., Wasowicz, W., Czernicki, J. & Maciejek, Z. (1986). Selenium status, glutathione peroxidase activity and lipid peroxides concentration in blood of Multiple sclerosis patients. *Acta pharmacologica et toxicologica*, 59 (Suppl 7), S. 446 – 449.

Zamvil, S. S. & Steinman, L. (1990). The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. *Annu Rev. Immunol.* 8, S. 579 – 621.

Zettl, U. K. (2006). MS – eine Krankheit mit vielen Gesichtern. *Ärztliche Praxis Neurologie Psychiatrie*, 1, S. 38 – 40.

Ziegler, K., Borchers, C., Schulz, K., Gold, S., Wölfel I., Staubach, R. & Heesen, C. (2004). Validierung von Selbstbewertungsskalen bei Multipler Sklerose:

Brauchen wir noch die Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS). Akt Neurol, 31, 77. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Zimmermann, C., Winnefeld, K., Streck, S., Roskos, M. & Haberl, R. L. (2004). Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. Eur Neurol, 51 (3), S. 157 – 161.

Zimmermann, M. B. & Köhrle, J. (2002). The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. Thyroid, 12 (10), S. 867 – 878.

Danksagung

Danksagen möchte ich zuvorderst dem Ärztlichen Direktor des Augustahospitals in Isselburg Herrn Prof. Dr. med. D. Seidel für das Angebot zu dieser Dissertation, seiner hervorragenden Betreuung sowie seiner vielfältigen Anregungen.

Mein Ehemann stand mir stets geduldig und ermutigend zur Seite.

