3

LERNKOMPENDIUM

MS Krankheitsaktivität

NOVARTIS

MS AKADEMIE

„Wir leben nicht,
um zu glauben,
sondern um zu lernen."

Dalai Lama

VORWORT

Liebe MS-Nurse,

in Ihrer Praxis oder Klinik betreuen Sie Patient*innen mit Multipler Sklerose (MS) und fungieren als zentrales Bindeglied zum/zur behandelnden Neurolog*in. Oft sind Sie der*die erste Ansprechpartner*in der Patient*innen bei Fragen und Informationsbedarf.

Wir möchten Sie gerne bei Ihrer wichtigen Aufgabe unterstützen und haben „Lernkompendien MS“ zu verschiedenen interessanten Themen rund um die Erkrankung und ihre Behandlung entwickelt. Mithilfe dieser Kompendien können Sie bestehendes Wissen festigen oder auffrischen und neue Einsichten zur MS und ihrer Behandlung gewinnen.

In dieser Reihe sind bislang unter anderem Kompendien zur Immunologie und Pathoimmunologie der MS erschienen, in denen das Grundlagenwissen über die MS als Erkrankung des Nervensystems für Sie aufbereitet ist.

In der vorliegenden Ausgabe richten wir nun unseren Blick auf den klinischen und in der Bildgebung erfassbaren Verlauf der Erkrankung – damit sind wir mitten in Ihrem Praxisalltag angelangt. Sie erfahren hier Wissenswertes über die Verlaufstypen der Erkrankung und die verschiedenen Formen der Krankheitsaktivität – und Sie lernen, mit welchen Instrumenten sich der individuelle Verlauf der MS in der Praxis am besten beurteilen lässt.

Nicht zuletzt finden Sie auch Informationen über die besonderen Fähigkeiten unseres Körpers, neuronale Schädigungen auszugleichen – ein faszinierendes, aber erschöpfbares System unseres menschlichen Körpers!

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen und Lernen!

Ihr
Team von Novartis Neuroscience

INHALT

EINFÜHRUNG 6

VERLAUFSFORMEN DER MS 8
Schubförmig remittierende MS (RRMS) 12
Sekundär progrediente MS (SPMS) 12
Primär progrediente MS (PPMS) 13

FORMEN DER MS-KRANKHEITSAKTIVITÄT 16
Klinische Krankheitsaktivität 16
Radiologisch nachweisbare Krankheitsaktivität 17
Aktivitätsniveau der MS 19

ZIELE DER VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIE BEI MS 20

KOMPENSATION VON MS-BEDINGTEN NEURONALEN SCHÄDEN 21

KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS 23

INSTRUMENTE ZUR VERLAUFSBEURTEILUNG 24
Expanded Disabilty Status Scale (EDSS) 24
Nine-Hole-Peg-Test (9HPT, Steckbrett-Test) 26
Timed 25-Foot Walk (T25FW, Kurzstrecken-Gehzeittest) 26
Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT, Zeichen-Zahlen-Zuordnungstest) 27

EINFÜHRUNG

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems mit vielgestaltigen Verlaufsformen.[1] Die ersten Symptome treten meist im Alter von 20 bis 40 Jahren auf. In Deutschland leben ungefähr 240 000 Menschen mit MS.[2] Damit gehört es zu den Ländern mit dem höchsten Anteil an MS-Erkrankten (zirka 3 pro 1000 Einwohner) – etwa zwei Drittel sind Frauen.[3] Im Krankheitsverlauf kommt es bei den meisten Patient*innen zu Behinderungen. Entsprechend ist die MS in den Industrieländern die häufigste Ursache nicht verletzungsbedingter Behinderungen bei jungen Erwachsenen.[4]

ca. 240 000 Patient:innen in Deutschland

LERNZIEL:

Thema dieses Kompendiums sind die verschiedenen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose. Es vermittelt Kenntnisse zu den Typen klinisch und bildgebend erfassbarer Krankheitsaktivität sowie deren Messung, zum Fortschreiten der Behinderung sowie zu den Kompensationsmechanismen des Gehirns. Zudem betrachten wir die Konsequenzen dieser Erkrankungsprozesse für die Behandlung.

Die ohne Behandlung im Verlauf oft zunehmenden und teils schwerwiegenden neurologischen Behinderungen können eine hohe Krankheitslast verursachen,[5] nicht selten mit früh einsetzenden, irreversiblen Beeinträchtigungen der Arbeitsfähigkeit und der Lebensqualität.[6]

Die eigentlichen Ursachen der MS sind nicht eindeutig identifiziert[7] und die Erkrankung ist nicht heilbar. In den letzten Jahren wurden jedoch hochwirksame krankheitsmodifizierende Medikamente eingeführt, die den Verlauf auch bei Patient*innen mit aktiverer Erkrankung längerfristig stabilisieren können.

GENAUER HINSEHEN!

Eine früh einsetzende hochwirksame Therapie ist von entscheidender Bedeutung für einen – auch langfristig – günstigen Verlauf der Erkrankung.[8, 9]

VERLAUFSFORMEN DER MS

Der Name der Erkrankung „Multiple Sklerose“ bezieht sich auf die Vielzahl bindegewebiger Herde (Läsionen), die sich im Gehirn von Menschen mit MS finden können.

Der Name der Erkrankung „Multiple Sklerose“ bezieht sich auf die Vielzahl bindegewebig umgebildeter Zonen (Läsionen), die sich im Gehirn von Menschen mit MS finden können. Als der französische Neurologe Jean-Martin Charcot 1868 die MS erstmals als eigenständige Erkrankung beschrieb, bezeichnete er diese Herde als Sklerosen (krankhafte bindegewebige Veränderungen) und nannte die Erkrankung „Sclerose en Plaques“.[10,11,12] Der Begriff der Plaques wird gelegentlich noch heute für die Erkrankungsherde im Gehirn verwendet.

Multipel (also vielfältig) sind auch die klinischen Verlaufsformen der MS.[13] Sie kann verschiedenste Hirnbereiche und das Rückenmark betreffen und damit vielfältige Symptome hervorrufen.[1] Auch die zeitlichen Muster der akut auftretenden Krankheitserscheinungen (Schübe) und des Fortschreitens von Behinderungen (Progression) zeigen eine große Variabilität. Dennoch lassen sich klinische Verlaufsformen kategorisieren, die für die Prognose und Therapie von Bedeutung sind.

Dabei ist nach den von Lublin und Koautoren aufgestellten Kriterien[1] zunächst zu unterscheiden zwischen den Begriffen Krankheitsaktivität, Progression und Verschlechterung.

- Der Begriff der **Krankheitsaktivität** bezeichnet akut auftretende neurologische Funktionsstörungen (Schübe), die sich (gegebenenfalls unter hochdosierter Therapie mit Kortisonpräparaten) nach kürzerer Zeit wieder zurückbilden, aber restliche bleibende Behinderungen zur Folge haben können.[1] Dabei darf die Verschlechterung des Funktionsstatus nicht allein auf Fieber und/oder einen Infekt zurückzuführen sein. Darüberhinaus zählen als Krankheitsaktivität auch in der MRT-Bildgebung sichtbare MS-typische Veränderungen im Gehirn, nämlich neu aufgetretene bzw. neu vergrößerte T2-Läsionen (Herde) und/oder die lokalisierte pathologische Anreicherung von Gadolinium (Gd) enthaltendem Kontrastmittel, die auf einen entzündlichen Prozess mit Störung der Blut-Hirnschranke hinweist.
- **Progression** hingegen bezeichnet die schubunabhängige, schleichende Zunahme des Behinderungsgrades.
- Mit **Krankheitsverschlechterung** (engl. disease worsening) fasst man jegliche Zunahme von Behinderungen zusammen, egal ob diese bleibende Restzustände nach einem Schub oder Ausdruck einer schleichenden Verschlechterung des Funktionsstatus sind.

GENAUER HINSEHEN!

Der erste klinisch fassbare Schub einer noch undiagnostizierten MS-Erkrankung, der dann in der Regel zur Diagnose führt, wird auch als CIS (klinisch isoliertes Syndrom) bezeichnet.[14]

Zeitliche Verläufe von Schüben und Behinderungsprogression

SCHÜBE:

- rasch, innerhalb von Stunden bis Tagen einsetzende Symptome
- teilweise oder vollständige Rückbildung innerhalb von Tagen oder Wochen

BEHINDERUNGSPROGRESSION:

- allmähliche Zunahme der Behinderung
- in der Regel keine Rückbildung
- Phasen der Stabilisierung möglich
- überlagerte Schübe möglich

MS-Krankheitsaktivität in der MRT

Nachweis neuer oder vergrößerter T2-Läsionen

Nachweis kontrastmittelaufnehmender Läsionen

Sind in der Magnetresonanztomografie (MRT) neue oder sich vergrößernde Herde nachweisbar, wird dies als radiologische Krankheitsaktivität gewertet. Diese auch als „läsional“ bezeichnete Aktivität kann mit neurologischen Symptomen einhergehen oder wie bei den meisten Läsionen – klinisch stumm bleiben.[15]

Es ist nicht möglich, nur mittels Bildgebung zuverlässig zwischen schubförmigen und chronisch-progredienten Verläufen der MS zu differenzieren. Dies bleibt eine klinische Unterscheidung.

GENAUER HINSEHEN!

Nach Schüben dauerhaft zurückbleibende Beeinträchtigungen werden als schubbedingte Verschlechterung bezeichnet.[16]

Verlaufsformen der Multiplen Sklerose nach Lublin[17]

Schubförmig remittierende MS (RRMS)

Die schubförmige MS (RMS – das „R“ steht für das englische „relapsing“) beginnt in der Regel als schubförmig remittierende MS (RRMS).[18] Die im Rahmen von wiederholten, abgrenzbaren Schüben auftretenden neurologischen Funktionsstörungen bilden sich dabei jeweils ganz oder teilweise wieder zurück (sie „remittieren“).[1]

Sekundär progrediente MS (SPMS)

Mit zunehmender Erkrankungsdauer findet sich dann bei vielen Patient*innen eine allmähliche Zunahme der Behinderung unabhängig von Schüben. Man spricht dann von sekundär progredienter MS (SPMS),[1] bei der jedoch überlagert weiterhin Schübe auftreten können (rSPMS).

Übergang der schubförmig remittierenden MS in die sekundär progrediente MS (mit/ohne Schübe)

Primär progrediente MS (PPMS)

Bei der PPMS, die ca. 10–15 % der MS-Neudiagnosen ausmacht,[1] beginnt die Erkrankung nicht mit Schüben. Vielmehr nimmt der Behinderungsgrad bereits von Beginn an kontinuierlich zu. Im Verlauf können zusätzlich einzelne Schübe und entzündliche Läsionen auftreten.[19]

Menschen mit PPMS sind bei Erkrankungsbeginn meist älter als RRMS-Patient*innen, auch ist das Geschlechterverhältnis hier ausgewogen. Ihre Verlaufsprognose in Bezug auf die Behinderung ist im Allgemeinen schlechter als bei der RRMS.[20]

Entwicklung des Behinderungsgrades bei primär progredienter MS

KURZ ZUSAMMENGEFASST

Der Verlauf einer MS-Erkrankung lässt sich anhand von Schüben und Progression beschreiben. Die schubförmige MS (RMS) umfasst die schubförmig remittierende MS (RRMS) und die sekundär progrediente MS mit Schüben (rSPMS). Diese kann in eine SPMS ohne Schübe übergehen. Bei der primär progredienten MS (PPMS) nimmt die Behinderung von Anfang an allmählich zu, Schübe treten kaum auf.

GENAUER HINSEHEN!

Häufige Symptome der MS

Die MS kann eine große Vielfalt von neurologischen Symptomen hervorrufen. Hier sind die häufigeren aufgeführt:[21]

- Sehstörungen
  - unter anderem aufgrund akuter Entzündungen des Sehnervs (Optikusneuritis) als häufiges Erstsymptom bei RRMS
- Gefühlsstörungen
  - spontan auftretende Missempfindungen (Parästhesien)
  - Taubheitsgefühle der Haut (Hypästhesie)
  - Schmerzen
- Motorische Störungen
  - Lähmungen (Paresen)
  - Spastik (Erhöhung der Muskelspannung)
  - eingeschränkte Gehfähigkeit (verminderte Gehstrecke und/oder Gehgeschwindigkeit, Gangunsicherheit)
  - Beeinträchtigung der Geschicklichkeit und/oder Kraft einer oder beider Hände
  - Nystagmus der Augen (unwillkürliche Augenbewegungen; meist langsamere Bewegung in eine Richtung mit schneller Rückstellung in die Gegenrichtung; die Richtung des Nystagmus wird nach der Rückstellbewegung bezeichnet)

- Koordinationsstörungen
  - Abnorme Bewegungsmuster (Ataxie)
  - Zittern bei Bewegung auf ein Ziel hin (Intentionstremor)
  - skandierende (abgehackt-langsame) Sprache
- Kognitive Störungen
  - Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Gedächtnis und/oder Informationsverarbeitung
- Blasenstörungen
  - Harndrang, Inkontinenz, Restharnbildung
- Allgemeine Schwäche (Asthenie) und rasche Ermüdbarkeit (Fatigue, Aussprache: „Fatieg“ mit Betonung auf der zweiten Silbe)
- Depression
- Uhthoff-Phänomen
  - Verschlechterung von MS-Symptomen bei Erhöhung der Körpertemperatur (reduzierte Leitfähigkeit von geschädigten Axonen z. B. durch Fieber, Sommerhitze, körperliche Bewegung, Sauna etc.)

FORMEN DER MS-KRANKHEITSAKTIVITÄT

Klinische Krankheitsaktivität

Die wichtigste Art der klinischen Krankheitsaktivität bei MS ist der Schub (englisch „relapse“), bei dem mindestens ein neurologisches Symptom bzw. eine Funktionsbeeinträchtigung neu auftritt oder sich eine vorbestehende Störung akut verschlechtert. Die Symptomatik eines Schubes kann sich teilweise oder vollständig zurückbilden (remittieren). Bei schweren Schüben bleiben öfter restliche Behinderungen (Residuen) dauerhaft bestehen.[22]

In der englischen Fachliteratur findet sich der Begriff Relapse-Associated Worsening (RAW) für solche schubabhängigen Verschlechterung. Eine schubunabhängige Verschlechterung klinischer Symptome wird auch als PIRA (Progression Independent of Relapse Activity) bezeichnet.

GENAUER HINSEHEN!

Der formalen Definition eines Schubes zufolge sollte dessen akute Symptomatik frühestens 30 Tage nach Beginn des letzten Schubes aufgetreten sein und mindestens 24 Stunden anhalten.[21]

GENAUER HINSEHEN!

Läsionen im Rückenmark (Myelon) sind wegen der vielen eng beieinander verlaufenden Leitungsbahnen problematisch und weisen auf einen ungünstigeren Verlauf hin.[23]
Läsionen in der Hirnrinde (Kortex) bzw. in der grauen Substanz können von besonderer Bedeutung für die kognitive Behinderung sein.[24]

Radiologisch nachweisbare Krankheitsaktivität

Die für die MS typischen Entzündungsherde sind in der MRT-Untersuchung als neu aufgetretene oder gegenüber Voraufnahmen vergrößerte Läsionen erkennbar.[25] Sie finden sich meist in der weißen Substanz des Gehirns, also im Marklager unterhalb der Hirnrinde. Nach Abklingen der akuten Entzündung bleiben meist narbige Veränderungen im MRT sichtbar.

Eine akute entzündliche Aktivität im ZNS geht oft mit einer lokalen Störung der Blut-Hirn-Schranke einher, die sich in MRT-Bildern als herdförmige Aufnahme von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel zeigen kann – häufig abgekürzt als „Gd+ Läsion".[26]

Die Anreicherung von MR-Kontrastmittel erfasst nicht alle entzündliche Prozesse im ZNS, sie zeigt also nur die Spitze eines Eisbergs an. Auch reichert eine akut entzündete Hirnläsion selten länger als vier Wochen Kontrastmittel an. Fehlende pathologische Kontrastmittelanreicherung ist also kein Beweis für eine stabile Erkrankungssituation ohne entzündliche Prozesse.

Drei Gadolinium-aufnehmende Läsionen im Gehirn einer MS-Patientin (links vor Gabe des Kontrastmittels und rechts danach).[27]

Hyperintense (stark aufleuchtende) Läsionen im T2-gewichteten MRT (ohne Kontrastmittel) können frische MS-Herde mit Entzündung, Ödem und/oder Nervenzelluntergang sein.

Stark hypointense Herde („schwarze Löcher“, engl. „Black Holes“) weisen im T1-gewichteten MRT auf einen Verlust an funktionellem Hirngewebe hin. Weniger stark hypointense Herde („graue Löcher“, engl. „Gray Holes“) können einem weniger starken Verlust von Hirngewebe entsprechen oder bei einer akuten Entzündung eine Gewebeschwellung (Ödem) anzeigen.

Die Entzündungsprozesse im ZNS beginnen zum Teil sehr früh im Erkrankungsprozess und führen mit zunehmender Erkrankungsdauer zum Untergang von signalleitenden Nervenfortsätzen (Axonen) und Nervenzellen (Neuronen).[31] Sichtbar wird dies in der MRT-Untersuchung als Hirnatrophie, also der fortschreitenden Schrumpfung des Gehirns. Auch bei Gesunden schrumpft das Hirnvolumen jedes Jahr um 0,2–0,4 %, während es bei unbehandelter MS deutlich mehr als 1 % pro Jahr sein kann.

Hypointense Läsion im Gehirn eines Menschen mit MS

GENAUER HINSEHEN!

Eine raschere Atrophie, insbesondere der tief im Gehirn gelegenen grauen Substanz,[32] lässt eine beschleunigte Zunahme körperlicher und kognitiver Behinderungen erwarten.[33,34] Es ist jedoch schwierig, die allmähliche Abnahme des Hirnvolumens im Routine-MRT darzustellen.[35] Hierfür ist u. a. eine konsequente Standardisierung der MRT-Untersuchungen notwendig.

KURZ ZUSAMMENGEFASST

Über kürzere Zeiträume beobachtbare Erscheinungen einer MS-Erkrankung werden als Krankheitsaktivität bezeichnet. Unterschieden werden klinische und radiologische Aktivität. Therapieentscheidungen orientieren sich oft am Aktivitätsniveau.

Aktivitätsniveau der MS

Die Häufigkeit klinischer Schübe und die Anzahl aktiver (neuer oder vergrößerter) Läsionen in regelmäßigen Kontroll-MRTs definieren das Aktivitätsniveau der MS.

Üblich ist die Unterscheidung in (hoch-)aktive und milde/moderate Verlaufsformen der MS. Allerdings gibt es derzeit keinen allgemeinen Konsens, wie diese Kategorien genau zu definieren sind.

Einfacher ist die Unterteilung in aktive und nicht aktive MS, bei der in einem bestimmten Zeitraum (z. B. ein Jahr) Schübe oder aktive MRT-Läsionen aufgetreten sind oder nicht. Das Aktivitätsniveau ist ein wichtiges Kriterium für Therapieentscheidungen.

ZIELE DER VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIE BEI MS

Da die Multiple Sklerose bislang nicht geheilt werden kann, besteht das zentrale Therapieziel darin, die Zunahme der Behinderung zu verlangsamen und wenn möglich ganz zu verhindern.[7]

Daher ist ein wesentliches Ziel der verlaufsmodifizierenden Therapie die Freiheit von klinischer und im MRT messbarer Krankheitsaktivität. Dieses Ziel wird für die schubförmige MS abgekürzt als NEDA bezeichnet (von englisch „No Evidence of Disease Activity“). NEDA-3 ist erreicht, wenn die folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

- keine klinischen Schübe
- keine neuen/vergrößerten oder Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen in der MRT
- keine mit üblichen Instrumenten messbare Behinderungsprogression. Wenn zusätzlich keine das Altersmaß übersteigende Hirnatrophie im MRT nachweisbar ist, spricht man von NEDA-4.

GENAUER HINSEHEN!

Studien zeigen, dass eine höhere Krankheitsaktivität (insbesondere Schübe und aktive Läsionen) mit einer langfristig stärkeren Zunahme von Behinderungen korreliert.[37, 38]

KOMPENSATION VON MS-BEDINGTEN NEURONALEN SCHÄDIGUNGEN

Alle Organe und Gewebe des Körpers reagieren auf Belastungen oder Schädigungen mit Aufbau- oder Reparaturprozessen. Ein regelmäßig trainierter Muskel wächst, ein gebrochener Knochen bildet neues Gewebe an der Bruchstelle. Dabei bleibt die grundlegende Struktur erhalten oder wird so weit wie möglich wiederhergestellt.

Das zentrale Nervensystem hingegen agiert hier zum Teil anders. Es kann Nervenleitbahnen nur in begrenztem Umfang regenerieren, besitzt jedoch als Netzwerk aus unzähligen Neuronen und deren Kontaktstellen (Synapsen) die Fähigkeit der Plastizität, wörtlich „Formbarkeit".[28,29] Dies bedeutet, dass sich die Struktur der neuronalen Netzwerke umorganisieren kann: neue Verbindungen entstehen, andere werden abgebaut.

GENAUER HINSEHEN!

Die Plastizität neuronaler Netzwerke ist die Voraussetzung für das Erlernen komplexer Fertigkeiten (etwa Violine zu spielen).[30]

In MS-Läsionen werden neuronale Leitungsbahnen geschädigt oder unterbrochen, auch können Nervenzellen absterben. Bei der Wiederherstellung neurologischer Funktionen nach dem akuten entzündlichen Geschehen eines MS-Schubes werden die geschädigten Netzwerke und Leitungsbahnen nicht immer eins zu eins rekonstruiert, sondern die Defekte werden durch Neubildung und Umorganisation von Verbindungen kompensiert.[31]

Umbau eines neuronalen Netzwerks im Rahmen der Plastizität nach Schädigungen von Nervenleitbahnen bei MS

Dabei ist zu erkennen, dass die Anzahl der Fernverbindungen abnimmt und diese durch weniger leistungsfähige, kleinräumigere Vernetzungen ersetzt werden.[42] Die funktionelle Kompensation verändert also die Verschaltung der Neuronen im Gehirn und „maskiert“ die allmählich zunehmenden MS-bedingten Beeinträchtigungen der Hirnstruktur. Im Hintergrund reduziert sich jedoch allmählich die Fähigkeit des Systems, weitere Schäden aufzufangen. Außerdem steigen Aufwand und Energiebedarf zur Leistungserbringung.

Die Kompensationsfähigkeit neuronaler Netze ist also eine begrenzte Ressource, die durch anhaltende und wiederkehrende Krankheitsaktivität im Lauf der Zeit erschöpft wird – zusätzlich zu den normalen Alterungsvorgängen.

KURZ ZUSAMMENGEFASST

Das Gehirn ist in der Lage, MS-bedingte Schäden an neuronalen Netzwerken über Umbau und Neuorganisation aufzufangen. Diese Fähigkeit erschöpft sich jedoch im Erkrankungsverlauf.

KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Generell ist die Multiple Sklerose in ihren frühen Phasen und bei noch geringem Behinderungsgrad therapeutisch besser beeinflussbar als nach längerer Erkrankungsdauer.[32]

Studien zeigen zudem, dass der frühe Einsatz hochwirksamer Medikamente zur Reduktion der Krankheitsaktivität den langfristigen Verlauf der MS günstiger beeinflusst als die spätere Eskalation auf eine wirksamere Therapie.[33,34,35] Dieser Vorteil ist individuell abzuwägen gegen mögliche Sicherheitsrisiken mancher höher wirksamer Therapien.

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich auch ableiten, dass Menschen mit MS unter laufender Therapie aufmerksam auf Anzeichen von Krankheitsaktivität oder funktioneller Verschlechterung beobachtet werden sollten,[36] um bei unzureichender Therapiewirkung frühzeitig auf ein anderes Medikament umstellen zu können.

GENAUER HINSEHEN!

„Wehret den Anfängen“ ist ein bewährtes Prinzip in der Medizin.[37]

INSTRUMENTE ZUR VERLAUFSBEURTEILUNG

Eine möglichst objektive Beurteilung des Krankheitsverlaufs ist von erheblicher Bedeutung für Therapieentscheidungen bei der MS.
Anforderungen an die hierzu verwendeten Skalen und Tests sind:

- hohe Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit für den Nachweis einer Funktionsverschlechterung
- geringe Störanfälligkeit
- wenig Übungseffekte
- wenig Aufwand in der klinischen Praxis

Expanded Disability Status Scale

(EDSS, erweiterte Behinderungsstatus-Skala)

Die EDSS-Skala ist ein zentrales Instrument der klinischen Verlaufsbeurteilung bei MS. Der*die Neurolog*in erhebt sie unter anderem anhand der Ergebnisse einer neurologischen Untersuchung. Die Skala ermöglicht eine summarische Beurteilung der Beeinträchtigung wichtiger neurologischer Funktionssysteme (FS). Es fließen ein:

- motorische Funktionen (z. B. Lähmungen)
- Kleinhirnfunktionen (z. B. Bewegungsunsicherheit)
- Hirnstammfunktionen (z. B. Sprechstörungen)
- sensorische Funktionen (z. B. Taubheitsgefühl)
- Blasen-/Darmfunktion (z. B. Inkontinenz)
- Sehfunktion (z. B. Gesichtsfeldeinschränkung)
- zerebrale Funktionen (z. B. kognitive Störungen)

Aus den jeweiligen Schweregraden der Behinderung in den einzelnen Funktionssystemen wird der Gesamtwert auf einer Skala von 0 bis 9 ermittelt (0 = keine Behinderung; 9,0 = bettlägerig). Bei der Interpretation der EDSS-Werte ist zu beachten, dass die Skala im mittleren Bereich die Gehfähigkeit überbewertet und kognitive Funktionen außer Acht lässt. Zudem hat eine Verschlechterung um 1,0 EDSS-Stufen je nach Skalenbereich unterschiedliche funktionelle Bedeutung (das heißt die Skala ist nicht linear). Die Skala ist dennoch fest im klinischen Alltag etabliert und ihre Mängel können mithilfe zusätzlicher Tests teilweise ausgeglichen werden.

0	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0
	Keine Behinderung **Geringe funktionelle Auffälligkeit**	Minimale Behinderung	Mäßige Behinderung: uneingeschränkt gehfähig	Relativ schwere Behinderung: ohne Hilfe ca. 500 m gehfähig	Oft nicht mehr ganztägig arbeitsfähig: ohne Hilfe ca. 200 m gehfähig	Einseitig Gehhilge für eine Gehstrecke von 100 m benötigt	Gehfähigkeit auf höchstens 5 m beschränkt; weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen	Weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen bzw. bettlägerig, Arme funktionsfähig	Hilflos, bettlägerig

Definition des Behinderungsgrades in den Stufen der EDSS-Skala

Ab einem EDSS-Wert von 1,0 ist der Behinderungsgrad in Schritten von 0,5 Punkten skaliert.
In der nachfolgenden Tabelle sind zur Orientierung nur die ganzzahligen EDSS-Werte erläutert.

EDSS-Wert	Beeinträchtigung von Funktionssystemen (FS)	Erläuterung
0	Grad 0 in allen FS	• Normale neurologische Untersuchung
1,0	Grad 1 in 1 FS	• Keine Behinderung • Geringe Auffälligkeit in 1 FS
2,0	Grad 2 in 1 FS (andere 0–1)	• Minimale Behinderung in 1 FS
3,0	Grad 2 in 3–4 FS oder Grad 3 in 1 FS (andere 0–1)	• Mäßige Behinderung in 1 FS oder leichte Behinderung in 3–4 FS • Voll gehfähig
4,0	Grad 4 in 1 FS (andere 0–1)	• Gehfähig ohne Gehhilfe und Rast für ≥ 500 m • Ca. 12 Stunden pro Tag aktiv trotz relativ schwerer Behinderung
5,0	Grad 5 in 1 FS (andere 0–1) oder Grad 3–4 in ≥ 2 FS	• Gehfähig ohne Gehhilfe und Rast für 200 m • Behinderung beeinträchtigt alltägliche Aktivität
6,0	Grad 3 in ≥ 2 FS	• Gehhilfe immer wieder nötig oder einseitig konstant nötig, um 100 m ohne Rast zu gehen
7,0	Grad 4 in ≥ 2 FS	• Maximale Gehstrecke ≤ 5 m • Weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen • Bewegt Rollstuhl selbst
8,0	Grad ≥ 4 in mehreren FS	• Weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen bzw. bettlägerig, Arme funktionsfähig • Pflegt sich weitgehend selbstständig
9,0	Grad ≥ 4 in mehreren FS	• Bettlägeriger Patient • Kann essen und kommunizieren
10,0	Tod infolge MS	

Nine-Hole-Peg-Test (9HPT, Steckbrett-Test)[39]

Der 9HPT dient zur Funktionsbeurteilung der Hände und Arme. Der*die Proband*in entnimmt insgesamt neun ca. drei Zentimenter lange Stifte einzeln aus einer Mulde und steckt sie einen nach dem anderen in die neun Löcher im Steckbrett. Dann zieht er*sie die Stifte in umgekehrter Reihenfolge wieder heraus und legt sie einzeln in die Mulde zurück. Die dafür insgesamt benötigte Zeit wird gemessen. Der Test wird für beide Hände je zweimal durchgeführt. Das Testergebnis für die jeweilige Hand ergibt sich aus dem Mittelwert der zwei zugehörigen Zeiten. Die Ergebnisse können beeinflusst werden durch Tagesform, Tageszeit, Vorermüdung, Hitze und Sehstörungen. Als klinisch relevant gilt eine Verschlechterung um 20 bis 25 Prozent gegenüber der Voruntersuchung. Gegebenenfalls sollte der Test zur Bestätigung der Progression zeitnah wiederholt werden.

Messung der Handfunktion mit dem 9-Hole-Peg-Test

Timed-25-Foot-Walk-Test (T25FW, Kurzstrecken-Gehgeschwindigkeitstest)[40]

Der T25FW beurteilt die Gehfähigkeit, wobei hier die Motorik der Beine, die Bewegungskoordination und der Gleichgewichtssinn einfließen. Vor dem Test sollte eine ausreichende Ruhepause eingehalten werden. Gemessen wird die Zeit, welche der*die Patient*in für das schnelle aber sichere Gehen einer auf dem Boden markierten Strecke von 7,6 Metern (entsprechend 25 Fuß) benötigt und zwar beim Hin- und Rückweg. Die Gehstrecke ist kurz genug, um Einflüsse der Ausdauerleistung zu eliminieren. Für die Berechnung des Ergebnisses werden die beiden gestoppten Zeiten gemittelt. Patient*innen, die eine Gehhilfe benötigen, sollten diese während des Tests verwenden. Das Ergebnis kann beeinflusst werden von Tageszeit, Umgebungstemperatur, Schmerzen, orthopädischen Problemen und dem Schuhwerk

Ablauf des Timed-25-Foot-Walk-Tests

Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT, Zeichen-Zuordnungstest)[41]

Der SDMT ist ein einfacher Test zur Beurteilung mehrerer Aspekte der Hirnleistung. Er prüft vor allem Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung. Während des Tests ordnet der*die Patient*in nach einem Codesystem, das sichtbar bleibt, einer Folge von Symbolen die jeweils zugehörigen Zahlen 1 bis 9 zu. Er*sie zeigt dabei auf dem Testbogen der Reihe nach auf die dargestellten Symbole und sagt laut, für welche Zahl sie jeweils stehen. Der Untersucher notiert 90 Sekunden lang die genannten Zahlen und ermittelt am Ende die Anzahl der bearbeiteten Symbole sowie die Zahl der richtigen Zuordnungen (z. B. 50 von 52). Die Leistung im SDMT kann von Tageszeit, Ermüdung, Medikamenten, Sehstörungen oder auch hoher Umgebungstemperatur beeinflusst werden.

Auszug aus einem Testbogen des SDMT

⌂	∫	∑	∏	≠	∩	◊	↓	≡
1	2	3	4	5	6	7	8	9
∫	∏	◊	≡	∩	⌂	↓	≠	∑
∏	⌂	≠	↓	∑	◊	∩	≡	∫
↓	≡	◊	∑	∏	⌂	∫	∏	∩

GENAUER HINSEHEN!

Der SDMT zeigt insbesondere bei der ersten Wiederholung einen deutlichen Übungseffekt: Die Leistung ist dann meist besser als bei der ersten Testung. Daher kann es vorteilhaft sein, für spätere Erhebungen das Ergebnis des zweiten Tests als Vergleichsbasis zu verwenden.

KURZ ZUSAMMENGEFASST

Mit der EDSS-Skala und drei in der Routinepraxis gut durchführbaren Funktionstests lässt sich ein Gesamtbild der individuellen Behinderungen gewinnen. So wird die klinische Veränderung des Funktionsstatus im Zeitverlauf objektiv messbar.

Ein kleiner Selbsttest

Die folgenden 15 Fragen dienen der Kontrolle des neu erworbenen Wissens. Nur jeweils eine Antwort ist richtig. Viel Erfolg!

BITTE DIE RICHTIGE ANTWORT ANKREUZEN

1. WAS BEDEUTET DIE ABKÜRZUNG RMS?

- ☐ **A** Schubförmige Multiple Sklerose
- ☐ **B** Retrograde Multiple Sklerose
- ☐ **C** Rezidivierte Multiple Sklerose

2. WELCHE FUNKTION PRÜFT DER 9HPT?

- ☐ **A** Gehfähigkeit
- ☐ **B** Handfunktion
- ☐ **C** Kognition

3. DIE EDSS-SKALA IST ...

- ☐ **A** ... ein etabliertes, aber nicht perfektes Instrument zur Behinderungsmessung.
- ☐ **B** ... ein Selbsttest für die Handfunktion.
- ☐ **C** ... ein spezielles Maß für die Progression bei früher PPMS.

4. GD+ LÄSIONEN SIND ...

- ☐ **A** ... in der MRT mit den üblichen Geräten nicht darstellbar.
- ☐ **B** ... typisch für die SPMS.
- ☐ **C** ... akut entzündliche Herde im ZNS.

5. DAS UHTHOFF-PHÄNOMEN BESCHREIBT ...

- ☐ **A** ... eine Reflexabschwächung bei Rückenmarksläsionen.
- ☐ **B** ... eine Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit bei niedriger Körpertemperatur.
- ☐ **C** ... eine funktionelle Verschlechterung bei erhöhter Körpertemperatur.

6. BEI DER SPMS ...

- ☐ **A** ... treten definitionsgemäß keine Schübe auf.
- ☐ **B** ... können überlagerte Schübe auftreten.
- ☐ **C** ... treten definitionsgemäß bei allen Patienten Schübe auf.

7. DIE RRMS ...

- ⬡ **A** ... ist die frühe Phase der schubförmigen MS.
- ⬡ **B** ... geht bei den meisten Patient*innen in eine PPMS über.
- ⬡ **C** ... hat eine ungünstigere Prognose als die progrediente MS.

8. WAS BEDEUTET DIE ABKÜRZUNG NEDA?

- ⬡ **A** Neue einheitliche Definition von Aktivität
- ⬡ **B** Nicht evaluierbares Defizit der Armfunktion
- ⬡ **C** Kein Hinweis auf Krankheitsaktivität

9. DIE AUFNAHME VON GADOLINIUM IN EINE MS-LÄSION ...

- ⬡ **A** ... tritt bei progredienter Erkrankung nie auf.
- ⬡ **B** ... ist Voraussetzung für eine MS-Diagnose.
- ⬡ **C** ... zeigt eine Störung der Blut-Hirn-Schranke an.

10. NEUROPLASTIZITÄT ERMÖGLICHT ...

- ⬡ **A** ... die Wiederherstellung von Funktionen durch Umbau von neuronalen Netzwerken.
- ⬡ **B** ... die exakte Reparatur geschädigter Hirnstrukturen.
- ⬡ **C** ... die Umformung von Axonen bei Schäden in der Hirnrinde.

11. DER FRÜHE EINSATZ HOCHWIRKSAMER MS-MEDIKAMENTE ...

- ⬡ **A** ... ist der PPMS vorbehalten.
- ⬡ **B** ... ist gegen mögliche Sicherheitsrisiken individuell abzuwägen.
- ⬡ **C** ... hat sich in der Praxis nicht bewährt.

12. BEI AKTIVER MS ...

- ⬡ **A** ... ist die Mobilität der Patient*innen erhalten..
- ⬡ **B** ... sollte eine verlaufsmodifizierende Therapie zunächst aufgeschoben werden.
- ⬡ **C** ... treten Schübe und/oder neue bzw. vergrößerte Läsionen auf.

13. BEI EINEM MS-SCHUB ...

- ⬡ **A** ... tritt mindestens ein neurologisches Symptom neu oder erneut auf oder verschlechtert sich akut.
- ⬡ **B** ... bleiben fast nie restliche Behinderungen zurück.
- ⬡ **C** ... sind nur neuartige Symptome zu berücksichtigen.

14. CHRONISCHE PROGRESSION BEDEUTET ...

- ⬡ **A** ... die Umstellung auf eine wirksamere MS-Therapie.
- ⬡ **B** ... eine allmähliche schubunabhängige Zunahme des Behinderungsgrades.
- ⬡ **C** ... den Übergang von der RMS in die SPMS.

15. DER FRÜHE EINSATZ HOCHWIRKSAMER MS-THERAPIEN ...

- ⬡ **A** ... ist generell nicht angezeigt.
- ⬡ **B** ... kann zu besseren Langzeitverläufen führen.
- ⬡ **C** ... wurde noch nicht in Studien untersucht.

LÖSUNGEN SELBSTTEST

Krankheitsaktivität

	RICHTIG
1. WAS BEDEUTET DIE ABKÜRZUNG RMS?	A
2. WELCHE FUNKTION PRÜFT DER 9HPT?	B
3. DIE EDSS SKALA IST ...	A
4. GD+ LÄSIONEN SIND ...	C
5. DAS UHTHOFF-PHÄNOMEN BESCHREIBT ...	C
6. BEI DER SPMS ...	B
7. DIE RRMS ...	A
8. WAS BEDEUTET DIE ABKÜRZUNG NEDA?	C
9. DIE AUFNAHME VON GADOLINIUM IN EINE MS-LÄSION ...	C
10. NEUROPLASTIZITÄT ERMÖGLICHT ...	A
11. DER FRÜHE EINSATZ HOCHWIRKSAMER MS-MEDIKAMENTE ...	B
12. BEI AKTIVER MS ...	C
13. BEI EINEM MS-SCHUB ...	A
14. PROGRESSION BEDEUTET ...	B
15. DER FRÜHE EINSATZ HOCHWIRKSAMER MS-THERAPIEN ...	B

Abkürzungen

	Abkürzung
EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (ERWEITERTE BEHINDERUNGSSTATUS-SKALA)	EDSS
GADOLINIUM	Gd
MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE	MRT
MULTIPLE SKLEROSE	MS
PROGRESSION UNABHÄNGIG VON SCHUBAKTIVITÄT (PROGRESSION INDEPENDENT OF RELAPSE ACTIVITY)	PIRA
PRIMÄR PROGREDIENTE MULTIPLE SKLEROSE	PPMS
RELAPSE-ASSOCIATED WORSENING (SCHUBASSOZIIERTE VERSCHLECHTERUNG)	RAW
SCHUBFÖRMIGE MULTIPLE SKLEROSE	RMS
SCHUBFÖRMIG REMITTIERENDE MULTIPLE SKLEROSE	RRMS
SEKUNDÄR PROGREDIENTE MULTIPLE SKLEROSE MIT SCHÜBEN	rSPMS
SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (ZEICHEN-ZAHLEN ZUORDNUNGSTEST)	SDMT
SEKUNDÄR PROGREDIENTE MULTIPLE SKLEROSE	SPMS
TIMED-25-FOOT-WALK (KURZSTRECKEN-GEHZEIT-TEST)	T25FW
9-HOLE PEG TEST (STECKBRETT-TEST)	9HPT
ZENTRALES NERVENSYSTEM	ZNS

Referenzen

1 Holstiege J et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland; Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin 2017; Version 2 vom 16.05.2018 mit Corrigenda S. 5 und 7.

2 Limmroth V. Wie viele MS-Patienten gibt es eigentlich in Deutschland? Info Neurologie 20:3; 2018.

3 Barin L et al. Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR). The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? Mult Scler Relat Disord 2018; 25:112-121.

4 Atlas of MS, 3rd Edition. https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms; letzter Aufruf: 08.09.2022.

5 Barin L et al. Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR). The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? Mult Scler Relat Disord 2018; 25:112-21.

6 Kobelt G et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe; J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77:918-26.

7 Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. J Transl Autoimmun 2020; 3:100039.

8 Comi G, Radaelli M et al. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Lancet 2017; 389:1347-56.

9 Elovaara I. Early treatment in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2011; 311 Suppl 1: S24-8.

10 Charcot JM. „Histologie de la sclérose en plaques". Gazette des Hopitaux, Paris 1868; 41:554-5.

11 Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. Brain 2018; 141:3482-8.

12 Grzegorski T, Losy J. Multiple sclerosis - the remarkable story of a baffling disease. Rev Neurosci 2019; 30:511-26.

13 Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8: a028928.

14 Thompson AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17:162-73.

15 Barkhof F et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. AJR Am J Roentgenol 1992; 159:1041-7.

16 Kappos L et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol 2020 Jun 8:e201568.

17 Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8:a028928.

18 Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. Neuroepidemiology 2015; 44:199-214.

19 Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2007; 6:903-12.

20 Mirmosayyeb O, Brand S et al. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. J Clin Med 2020; 9:1326.

21 https://flexikon.doccheck.com/de/Multiple_Sklerose#Symptomatik; Zugriff 14.9.2022

22 Avasarala J. Redefining Acute Relapses in Multiple Sclerosis: Implications for Phase 3 Clinical Trials and Treatment Algorithms. Innov Clin Neurosci 2017; 14: 38-40.

23 Sechi E et al. Critical spinal cord lesions associate with secondary progressive motor impairment in long-standing MS: A population-based case-control study. Mult Scler 2021; 27:667-73.

24 Calabrese M et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66:1144-50.

25 Scott TF, Bertha N. The impact of multiple sclerosis relapses on worsening over the long term; insights in the treatment era. J Neurol Sci 2020; 413:116773.

26 Hesselink JR, Press GA. MR contrast enhancement of intracranial lesions with Gd-DTPA. Radiol Clin North Am 1988; 26:873-87.

27 Abbildung aus: Bakshi R et al. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and long-term management of multiple sclerosis. Neurology 2004; 63 (11 Suppl 5) S3-S11.

28 Nagappan PG et al. Neuroregeneration and plasticity: a review of the physiological mechanisms for achieving functional recovery postinjury. Mil Med Res 2020; 7:30.

29 Stampanoni Bassi M et al. Modeling Resilience to Damage in Multiple Sclerosis: Plasticity Meets Connectivity. Int J Mol Sci 2019; 21:143.

30 Altenmüller E, Furuya S. Brain Plasticity and the Concept of Metaplasticity in Skilled Musicians. Adv Exp Med Biol 2016; 957:197-208.

31 Hillary FG, Grafman JH. Injured Brains and Adaptive Networks: The Benefits and Costs of Hyperconnectivity. Trends Cogn Sci 2017; 21: 385-401.

32 Leray E et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain 2010; 133:1900-13.

33 Prosperini L et al. Induction versus escalation in multiple sclerosis: A 10-Year Real World Study. Neurotherapeutics 2020; 17: 994-1004.

34 He A et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol 2020; 19:307-16.

35 Wiendl H et al. Nervenarzt 2021; 92:773-801.

36 Allen-Philbey K et al. Can We Improve the Monitoring of People With Multiple Sclerosis Using Simple Tools, Data Sharing, and Patient Engagement? Front Neurol 2020; 11:464.

37 Publius Ovidius Naso 43 v. bis 17 n. Chr. „Wehret den Anfängen! Zu spät wird die Medizin bereitet, wenn die Übel durch langes Zögern erstarkt sind."

38 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33:1444-52.

39 Newsome SD et al. Longitudinal assessment of hand function in individuals with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2019; 32:107-13.

40 Cadavid D et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 23:94-105.

41 Strober L et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium (MSOAC): Symbol Digit Modalities Test: a valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. Mult Scler 2019; 25:1781-90.

Bildnachweis:

S. 7: © A75-istockphoto.com; S. 12: © Pornpak Khunatorn-istockphoto.com; S. 19: © K_E_N-istockphoto.com;
S. 23: © Jay Yuno-istockphoto.com; S. 21: © Eugenio Marongiu-shutterstock.com; S. 23: © Yuno-istockphhoto.com;
S. 28: © Eugenio Marongiu-shutterstock.com; S. 31: © fizkes-istockphoto.com; S. 32: © Milan Markovic-istockphoto.com

Treten Sie mit uns in Kontakt

Haben Sie **medizinische Fragen** zu Novartis-Produkten oder Ihrer Erkrankung, die mit Novartis-Produkten behandelt wird, dann kontaktieren Sie uns, den medizinischen InfoService der Novartis Pharma, gerne unter:

Telefon: 0911 - 273 12 100*
Fax: 0911 - 273 12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de
Live-Chat: www.chat.novartis.de

*Mo. – Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
www.novartis.de

NOVARTIS

1081795 09/2022