

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

EXPLORATIVE ANALYSE VON PATIENTENDATEN
ZUR UNTERSUCHUNG DES ZUSAMMENHANGS VON
MULTIPLER SKLEROSE UND VERSCHIEDENEN KOMORBIDITÄTEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Daniel Lang

2022

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Robert Weißert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Wagner

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Aktuelle Informationen zu Multipler Sklerose.....	6
1.1	Definition.....	6
1.2	Aktuelle Epidemiologie.....	6
1.2.1	Globale Epidemiologie.....	6
1.2.2	Epidemiologie in Europa.....	7
1.2.3	Epidemiologie in Deutschland und Bayern.....	7
1.2.4	Geschlechter- und Altersverteilung.....	9
1.3	Ätiologie.....	10
1.3.1	Umweltfaktoren.....	11
1.3.2	Genetik.....	12
1.4	Pathophysiologie.....	14
1.4.1	Hypothesen und zentrale Pathogenese.....	14
1.4.2	Immunpathogenese.....	14
1.4.3	Pathologische Anatomie und Histopathologie.....	15
1.5	Klinik.....	16
1.5.1	Symptome, Schweregrad und Mortalität.....	16
1.5.2	Verlaufsformen.....	17
1.6	Diagnostik.....	19
1.7	Therapie.....	20
1.8	Komorbiditäten.....	22
1.8.1	Definition.....	22
1.8.2	Komorbiditäten bei Multipler Sklerose.....	22
2	Zielsetzung.....	25
3	Methoden.....	26
3.1	Beschreibung der durchgeführten Analyse.....	26
3.2	Darstellung der analysierten Daten.....	29
4	Erzielte Ergebnisse.....	34
4.1	Allgemeine Daten.....	34
4.1.1	Geschlechterverteilung.....	34
4.1.2	Altersverteilung.....	34
4.1.3	Verteilung der MS-Verlaufstypen.....	35
4.1.4	Zeitpunkt der Diagnose Multiple Sklerose.....	38
4.1.5	Anzahl der Komorbiditäten.....	38
4.1.6	Geschlechterverteilung und Anzahl der Komorbiditäten.....	40
4.1.7	Verlaufsform der Multiplen Sklerose und Anzahl der Komorbiditäten.....	40

4.1.8	Patientenalter und Anzahl der Komorbiditäten	41
4.2	Risikofaktoren	41
4.2.1	Rauchen	43
4.2.2	Alkoholkonsum	43
4.2.3	Allergien.....	44
4.2.4	Adipositas.....	45
4.2.5	Familienmitglieder mit Multipler Sklerose	45
4.2.6	Hypercholesterinämie.....	45
4.2.7	Vitamin-D-Mangel	46
4.2.8	Anzahl der Risikofaktoren.....	47
4.3	Überblick über die Komorbiditäten von Multipler Sklerose.....	49
4.4	Zusammenhang zwischen Komorbidität und Patientengeschlecht.....	52
4.5	Zusammenhang zwischen MS-Verlaufsform und Komorbidität.....	53
4.6	Zusammenhang zwischen Patientenalter, Diagnosezeitpunkt und Komorbidität	55
4.7	Häufig in der Literatur beschriebene Komorbiditäten.....	57
4.7.1	Arterielle Hypertonie.....	57
4.7.2	Diabetes mellitus	59
4.7.3	Migräne	60
4.8	Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	61
4.9	Respiratorische Erkrankungen.....	64
4.10	Gastrointestinale Erkrankungen	66
4.11	Tumorerkrankungen	68
4.12	Hauterkrankungen	71
4.13	Autoimmunerkrankungen.....	72
4.14	Urologische Erkrankungen.....	74
4.14.1	Harnwegsinfekte bei Multipler Sklerose	75
4.15	Endokrinologische Erkrankungen	77
4.15.1	Hypothyreose bei Multipler Sklerose	79
4.16	Psychiatrische Erkrankungen	80
4.16.1	Depression als häufige Komorbidität von Multipler Sklerose	81
4.17	Neurologische Erkrankungen	84
4.18	Orthopädie/ Unfallchirurgie	87
4.19	Allgemeinchirurgie/ Viszeralchirurgie.....	90
4.20	Sonstige Erkrankungen.....	92
4.21	Klinisch Isoliertes Syndrom und weitere Erkrankungen.....	94
5	Vergleich mit der Literatur und Diskussion der Ergebnisse.....	95

5.1	Allgemeine Informationen.....	95
5.1.1	Geschlechterverteilung	95
5.1.2	Altersverteilung	96
5.1.3	Verteilung der MS-Verlaufstypen	96
5.1.4	Zeitpunkt der Diagnose Multiple Sklerose.....	98
5.1.5	Anzahl der Komorbiditäten	98
5.2	Häufig in der Literatur beschriebene Komorbiditäten.....	99
5.2.1	Arterielle Hypertonie.....	99
5.2.2	Diabetes mellitus	106
5.2.3	Migräne	111
5.3	Kardiovaskuläre Erkrankungen	115
5.4	Respiratorische Erkrankungen.....	121
5.5	Gastrointestinale Erkrankungen	129
5.6	Tumorerkrankungen	137
5.7	Hauterkrankungen	145
5.8	Autoimmunerkrankungen.....	147
5.9	Urologische Erkrankungen.....	151
5.10	Endokrinologische Erkrankungen	154
5.11	Psychiatrische Erkrankungen	157
5.12	Neurologische Erkrankungen	165
5.13	Orthopädie/ Unfallchirurgie	168
5.14	Allgemeinchirurgie/ Viszeralchirurgie.....	174
5.15	Sonstige Erkrankungen.....	174
5.16	Kombination verschiedener Komorbiditäten.....	178
5.17	Risikofaktoren	181
5.17.1	Rauchen.....	181
5.17.2	Alkoholkonsum	182
5.17.3	Allergien.....	183
5.17.4	Hypercholesterinämie.....	183
5.17.5	Adipositas.....	184
5.17.6	Vitamin-D-Mangel	185
5.18	Schwächen und Stärken der Studie	186
6	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	187
7	Abstract der vorliegenden Doktorarbeit	195
8	Literaturverzeichnis.....	196

1 Aktuelle Informationen zu Multipler Sklerose

1.1 Definition

Unter Multiple Sklerose (MS) versteht man eine schubförmig und/ oder chronisch progredient verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems im Gehirn und Rückenmark (1). Sie ist multifokal, autoimmunvermittelt (2) und geht mit einer Demyelinisierung, einer Entzündungsreaktion und einer axonalen Schädigung einher (3). Ihre lateinische Bezeichnung laut Encephalomyelitis disseminata (ED) (4) und ihre Ätiologie ist noch immer unbekannt (1).

1.2 Aktuelle Epidemiologie

Auf der Webseite der Deutschen Gesellschaft für Multiple Sklerose erhält man einen kurzen Überblick über aktuelle epidemiologische Daten der MS: Auf der Welt gibt es Schätzungen zufolge im Moment 2,5 Millionen Menschen, die an Multipler Sklerose erkrankt sind. Davon leben mehr als 240.000 Personen in Deutschland. Am häufigsten wird die neurologische Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung kann man sagen, dass es ungefähr doppelt so viele weibliche wie männliche Patienten gibt (5).

1.2.1 Globale Epidemiologie

Wie eingangs erwähnt, leben aktuell ungefähr 2,5 Millionen MS-Patienten auf der Welt (6). Die geschätzte Zahl an MS-Erkrankten weltweit stieg zwischen den Jahren 2008 und 2013 von 2,1 Millionen auf 2,3 Millionen Menschen (7). Im Hinblick auf die globale Prävalenz von Multipler Sklerose ist besonders auffällig, dass nördliche Gebiete wie Nord- und Mitteleuropa oder Nordamerika und südliche Regionen wie Südastralien oder Neuseeland hohe Prävalenzraten haben. In mittleren Breitengraden um den Äquator wie zum Beispiel in Zentralafrika, im Nahen Osten oder in Südostasien sind die Prävalenzraten hingegen am geringsten. Man spricht diesbezüglich auch vom "Nord-Süd-Gefälle" der globalen MS-Prävalenz (8): So finden sich in Mitteleuropa und Nordamerika Länder mit MS-Prävalenzen mit bis zu 110 Erkrankten pro 100.000 Einwohner (9). Im Gegensatz dazu liegen die Häufigkeiten in Afrika südlich der Sahara bei zwei MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner (10). Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation lebten im Jahr 2008 in Europa ca. 630.000 MS-Erkrankte, 520.000 Menschen litten in Nordamerika unter Multipler Sklerose, 56.000 im westlichen Pazifik und nur 11.000 Menschen waren in Afrika betroffen (11), (vgl. auch Abb. 1: Globale MS-Prävalenz im Jahr 2013). Zusammenfassend nimmt die Anzahl von MS-Erkrankten mit einer wachsenden Entfernung vom Äquator, einem gemäßigteren Klima und einem hohem wirtschaftlichen Standard zu (12), (13).

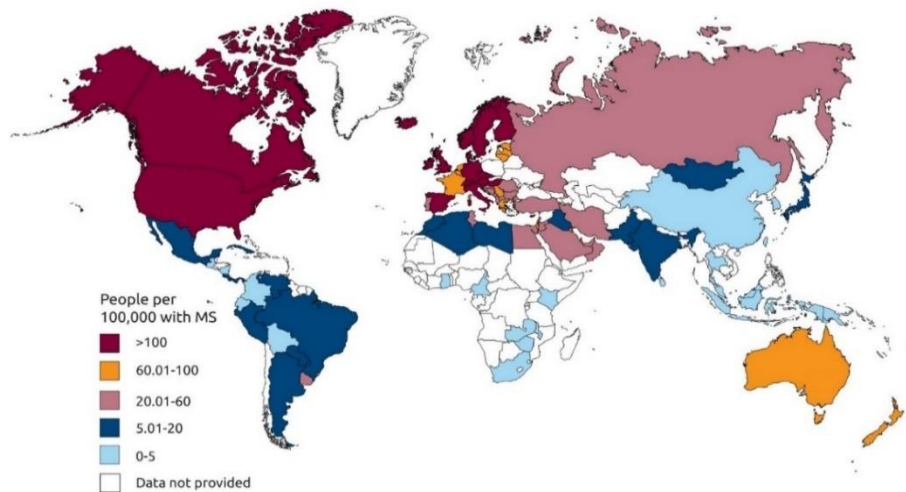


Abbildung 1: Globale MS-Prävalenz im Jahr 2013 (7)

1.2.2 Epidemiologie in Europa

Im Jahr 2011 wurde der Beginn des European Registers for Multiple Sclerosis (EUREMS) von der Europäischen Multiple Sklerose Plattform (EMSP) initiiert. Mithilfe der Daten aus 19 nationalen MS-Registern und der Aufzeichnung aller Daten über acht Jahre hinweg konnte eine Aussage über die Anzahl von MS-Erkrankten in Europa gemacht werden: Schätzungen zufolge lebten bis zum Jahr 2019 etwa 700.000 Menschen mit Multipler Sklerose auf dem europäischen Kontinent (14). Im Mai 2021 ging die EMSP auf ihrer Internetseite bereits von über 1,2 Millionen MS-Patienten aus (15). Im Jahr 2013 lag die geschätzte Zahl an MS-Patienten in Europa noch bei ungefähr 600.000 Patienten, die mediane Prävalenz lag bei 100 Betroffenen pro 100.000 Einwohner, die mediane Inzidenz bei 5,5 Neuerkrankungen pro 100.000 EU-Bürger (16).

1.2.3 Epidemiologie in Deutschland und Bayern

In der Literatur schwanken die Angaben für die gesamte Anzahl an MS-Erkrankten in Deutschland zwischen 100.000 und 130.000 Personen. Im bekannten klinischen Wörterbuch „Psyhyrembel“ zum Beispiel wird für die deutsche Prävalenz von Multipler Sklerose ein Wert von 149 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern angegeben, insgesamt sind ca 122.000 Personen in Deutschland betroffen (4). Auch in einem weiteren Lehrbuch für Neurologie belaufen sich die absoluten Zahlen für Deutschland auf 100.000 bis 120.000 Patienten mit MS (6). Die jährliche Inzidenz in Deutschland wurde von einem großen systematischen Review aus dem Jahr 2013 in einem Bereich von sechs bis acht Fällen auf 100.000 Einwohnern (17) angegeben. Demnach gäbe es in Deutschland ca. 6.000 Neudiagnosen von Multipler Sklerose pro Jahr. Anzumerken ist aber auch, dass die genannten Zahlen oftmals auf Schätzungen und Hochrechnungen beruhen, die auf den Ergebnissen lokaler uni- oder multizentrischer Studien

basieren. Eine flächendeckende Beschreibung der MS-Epidemiologie in Deutschland konnte erstmals mithilfe einer im Jahr 2014 veröffentlichten Studie des deutschen Bundesversicherungsamtes gewährleistet werden, in der die Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung über Diagnosen und ambulante Arzneimittelverordnungen von über 90 % der deutschen Bevölkerung ausgewertet wurden. Laut der Studie gab es 2010 bundesweit fast 200.000 MS-Erkrankte unter den gesetzlich Krankenversicherten, die Prävalenz betrug 289 pro 100.000 Krankenversicherte in der Bundesrepublik Deutschland (18). Den Daten des Statistischen Bundesamtes ("Destatis") kann man entnehmen, dass die Bevölkerungszahl in Deutschland in den Jahren 2010 und 2011 ungefähr bei 80 Millionen Menschen lag (19). Somit wären bei einer Zahl von 200.000 MS-Erkrankten 0,25 % der deutschen Bevölkerung von Multipler Sklerose betroffen. Im internationalen Vergleich ist die MS-Prävalenz in Deutschland relativ hoch: In den Vereinigten Staaten von Amerika beispielsweise lag die gesamte MS-Prävalenz im Jahr 2012 bei ca. 149 Erkrankten pro 100.000 amerikanische Einwohner (20). Im Jahr 2013 betrug die Prävalenz 172,5 MS-Erkrankte pro 100.000 Einwohner (21).

Für die Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Bayern gibt es vergleichsweise weniger Daten. Zwischen den Jahren 2005 und 2009 wurden mithilfe von Daten der kassenärztlichen Vereinigung Bayerns 30.400 Patienten mit Multipler Sklerose in eine vierjährige Studie aufgenommen. Durch diese wurde festgestellt, dass die gesamte MS-Prävalenz in Bayern in den vier Jahren von 123 Erkrankten pro 100.000 bayerische Einwohner im Jahr 2005 auf 175 MS-Erkrankte pro 100.000 Einwohner im Jahr 2009 anwuchs (22). Im Gegensatz dazu weichen die angegebenen MS-Daten eines Münchner Forscherteams um Alexander Hapfelmeier und Tanja Daltrozzo etwas von der vierjährigen Studie ab: Nach der systematischen Einschätzung der Forscher wuchs die gesamte Prävalenz in Bayern von 171 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2006 auf 277 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2015. Die MS-Inzidenz in Bayern hielt sich zwischen 2006 und 2015 in Bayern auf einem relativ stabilen Niveau, im Median lag sie bei 17,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. In absoluten Zahlen gesehen waren im Jahr 2015 über 30.000 Menschen von 10,7 Millionen bayerischen Bürgern an Multipler Sklerose erkrankt. Diese Angabe stimmt mit der oben beschriebenen, vierjährigen Studie überein (23). Nach Einschätzung der Müncher Forscher wird die MS-Prävalenz in Bayern im Jahr 2030 auf 353 pro 100.000 Einwohner ansteigen und sich im Jahr 2040 auf einem Niveau von 374 pro 100.000 Einwohner befinden. Etwa die Hälfte der MS-Patienten werden im Jahr 2040 älter als 45 Jahre sein (23).

1.2.4 Geschlechter- und Altersverteilung

Einige Fachbücher stimmen inhaltlich überein, dass Frauen zwei- bis dreimal häufiger an Multipler Sklerose erkranken als Männer (3), (8), (12). In einer acht Jahre dauernden Studie von 2006 bis 2014 mit über 9.000 MS-Patienten, die sich mit den Komorbiditäten und der Sterblichkeit von Multipler Sklerose befasste, lag die Geschlechterverteilung sogar bei 77,6 % weiblichen und 22,4 % männlichen Patienten (24). In den letzten Jahrzehnten konnte mithilfe des Vergleichs zahlreicher epidemiologischer Daten bewiesen werden, dass für Frauen wirklich ein erhöhtes Risiko besteht, an schubförmig remittierender Multipler Sklerose zu erkranken (25), Männer weisen dagegen oft einen schwereren Krankheitsverlauf auf (26). Das Prädilektionsalter von Multipler Sklerose liegt zwischen 20 und 40 Lebensjahren, die Häufigkeit der Neuerkrankungen sinkt nach dem 45. Lebensjahr kontinuierlich ab, die obere Altersgrenze liegt bei ungefähr 60 Lebensjahren, auch Neuerkrankungen im Kindesalter sind selten (12). Das mittlere Erkrankungsalter von Männern beträgt 30 Jahre, Frauen erkranken am häufigsten um das 25. Lebensjahr (6).

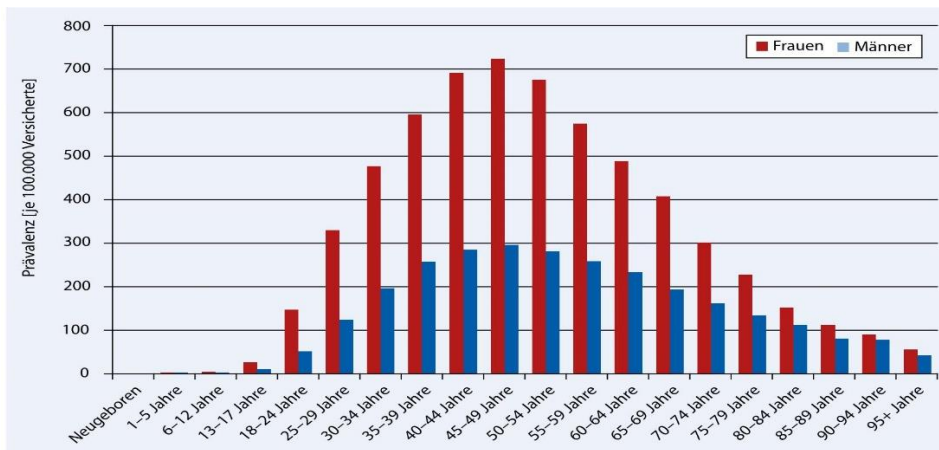


Abbildung 2: Prävalenz der Multiplen Sklerose nach Alter und Geschlecht (18)

In der bereits unter dem Punkt "Epidemiologie in Deutschland" (1.2.3) erwähnten Studie des deutschen Bundesversicherungsamtes von 2014 sind weibliche Personen in allen Altersklassen häufiger von Multipler Sklerose betroffen als männliche Personen (siehe Abbildung 2). Bei den Frauen beträgt die mittlere Prävalenzrate über alle Altersklassen gesehen 382 pro 100.000 weibliche Personen, bei den Männern sind es 167 pro 100.000 männliche Personen. Im Jugendalter kommt die Multiple Sklerose sehr selten vor, am häufigsten tritt sie im Alter zwischen 45 und 49 Jahren auf und wird mit steigenden Lebensalter wieder seltener. Das Durchschnittsalter aller Patienten mit Multipler Sklerose liegt bei 49,4 Jahren (18).

Die schon erwähnte, vierjährige Studie zu MS-Erkrankten in Bayern fand heraus, dass von 30.400 Patienten mit Multipler Sklerose 73,1 % weiblich und 26,8 % männlich waren. Darüber hinaus waren 44,0 % der MS-Patienten zwischen 30 und 44 Jahren alt und 28,5 % zwischen 45 und 59 Jahren alt (22). In der neunjährigen Studie des Münchner Forscherteams stellte sich zudem heraus, dass die Prävalenz in der männlichen Population von 96 pro 100.000 im Jahr 2006 auf 160 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2015 anstieg, die Prävalenz in der weiblichen Population von 237 auf 382 pro 100.000 Einwohnerinnen (23).

1.3 Ätiologie

Laut aktuellem Forschungsstand spielen bei der Entstehung von Multipler Sklerose mehrere Faktoren eine Rolle, man kann also von einer multifaktoriellen Erkrankung ausgehen. Die genauen Ursachen von MS und deren Zusammenspiel sind aber noch nicht im Detail bekannt (27). Zum einen müssen Umweltfaktoren wie die UV- und Sonnenstrahlenexposition und der damit verbundene Vitamin-D-Blutspiegel oder Infektionen mit Viren oder Bakterien im Kindesalter als mögliche prädisponierende Einflüsse auf die Entstehung von MS genannt werden. Zum anderen sind wahrscheinlich auch genetische Faktoren an der Genese von Multipler Sklerose beteiligt (5). Sogenannte Migrationsstudien bieten die Möglichkeit, zumindest theoretisch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse auf die Ätiologie von Multipler Sklerose zu untersuchen. So werden im Rahmen der Studien MS-Prävalenzraten bei Einwanderern mit dem Risiko des Herkunftslandes und dem der nativen Bevölkerung verglichen (13). Bei Migrationsstudien muss man zwischen Regionen mit hohem MS-Risiko und Gebieten mit niedrigen MS-Risiko unterscheiden. Der Zusammenhang wird an einem Beispiel verdeutlicht: In Südafrika mit niedrigem Risiko der Bevölkerung trat die Multiple Sklerose am häufigsten bei Einwanderern aus Europa auf. Das liegt daran, dass erwachsene Einwanderer ihr höheres Erkrankungsrisiko aus Europa behielten. Im Gegensatz dazu näherte sich das Risiko von Einwanderern unter 15 Jahren dem niedrigen Risiko der südafrikanischen Bevölkerung an. Im umgekehrten Fall führt eine Migration aus einem Land mit niedrigem Erkrankungsrisiko in ein Hochrisikogebiet wie beispielsweise Großbritannien nicht zu einer unmittelbaren Zunahme des Erkrankungsrisikos. Erst die nächste Generation erreicht dann fast das Risikoniveau der nativen Bevölkerung, an Multipler Sklerose zu erkranken (6). Zusammenfassend kann man durch die Durchführung von Migrationsstudien sagen, dass eine schon im Jugendalter ablaufende Exposition gegenüber einem unbekanntem Umweltfaktor bei prädisponierten Personen eine Multiple Sklerose auslösen kann (13). Darüber hinaus ist diese Beziehung für die geographische Verteilung in Hochrisiko- und Niedrigrisikoländer entscheidend (6).

1.3.1 Umweltfaktoren

1.3.1.1 Sonnenstrahlung und Vitamin D

Aufgrund der geographischen Häufigkeitsverteilung von Multipler Sklerose liegt die Vermutung nahe, dass die UV- und Sonnenlichtexposition und der Vitamin-D-Blutspiegel, dessen Bildung in der Haut durch die Intensität der Sonneneinstrahlung beeinflusst wird, bei der Entstehung von Multipler Sklerose eine wichtige Rolle spielen (28). So ist die Exposition gegenüber Sonnenlicht in den nördlichen Heimatländern in Europa geringer als beispielsweise in Zentralafrika am Äquator ausgeprägt. Wie bereits beschrieben, finden sich aber in nördlichen Ländern wie in Europa höhere Prävalenz- und Inzidenzraten von Multipler Sklerose (12). Auch die Ergebnisse von Migrationsstudien weisen darauf hin, dass das Maß der Sonnen- bzw. UV- Lichtexposition mit sekundärer Wirkung auf den körpereigenen Vitamin-D-Spiegel zur Manifestation einer Multiplen Sklerose beitragen kann (8). Eine fünfjährige Studie mit über 450 Patienten konnte nachweisen, dass höhere Vitamin-D-Spiegel im Blut der MS-Patienten die Aktivität der Krankheit reduzieren und eine langsamere Progression im Krankheitsverlauf hervorrufen (29).

1.3.1.2 Virale und bakterielle Infektionen

Von manchen MS-Forschern wird die sogenannte "Infektionshypothese" vertreten. Diese besagt, dass die Immunantwort bei Multipler Sklerose durch einen bisher unbekanntem, im ZNS persistierenden Erreger verursacht wird. Als potenzielle Erreger kommen Bakterien wie Chlamydia pneumonia oder Viren wie das humane Herpes-Virus Typ 6 oder der Epstein-Barr-Virus in Frage (3). Außerdem werden weitere Viren wie beispielsweise Rhinoviren (30) oder sogenannte MS-assoziierte Retroviren als mögliche Ursachen für Multiple Sklerose diskutiert (31). Ob diese Erreger wirklich für das Auftreten der neurologischen Erkrankung verantwortlich sind, ist nicht gesichert (28).

1.3.1.3 Rauchen als Risikofaktor

Der Zigarettenkonsum ist nach übereinstimmender Meinung der Fachwelt auch ein Umweltfaktor, der mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist, eine Multiple Sklerose zu entwickeln (32). In einem systematischen Review aus dem Jahr 2017 wurden 23 Studien analysiert, in denen das Rauchverhalten der Teilnehmer vor der Diagnose einer Multiplen Sklerose untersucht wurde. Dabei ergab sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem MS-Risiko und dem Zigarettenkonsum (33). Auch eine Metaanalyse von zehn Studien aus dem Jahr 2011 kam zu dem Ergebnis, dass Rauchen statistisch signifikant mit einem erhöhten MS-Risiko verbunden ist (34). Im Springer-Lehrbuch für Neurologie von 2016 heißt es, dass

regelmäßiges Rauchen das Risiko einer Encephalomyelitis disseminata um das 1,5-fache steigert (12). In einer Norwegischen Studie aus dem Jahr 2003 kam man sogar zu dem Ergebnis, dass Tabakkonsum das Risiko einer Multiplen Sklerose auf das 1,8-fache erhöht (35). Darüber hinaus gibt es auch noch weitere Zusammenhänge zwischen Rauchen und Multipler Sklerose: Zum einen steigt mit längerer Zigarettenexposition und verlängerter Raucherzeit das Risiko, eine Multiple Sklerose zu entwickeln (32). Zum anderen konnte in einer schwedischen Fallkontrollstudie mit über 7.800 Teilnehmern gezeigt werden, dass es signifikante Zusammenhänge zwischen einem erhöhtem MS-Risiko und einer erhöhten Rauchintensität gibt. Zudem war das Risiko auch bei einer erhöhten Anzahl an „pack years“, der allgemein verwendeten Rauchereinheit, vergrößert (36). Interessanterweise gibt es auch eine mögliche Beziehung zwischen Tabakkonsum auf der einen Seite und den Komorbiditäten von Multipler Sklerose auf der anderen Seite: So ist die Prävalenz einer Migräne-Diagnose bei aktuell rauchenden MS-Patienten signifikant höher als bei Nichtrauchern und Exrauchern (37). Ferner kam man auch in psychiatrischer Hinsicht zu dem Ergebnis, dass eine Assoziation zwischen dem Versuch, mit dem Rauchen aufzuhören, und dem Auftreten von Depressionen herrscht. So haben Untersuchungen gezeigt, dass die Prävalenz, eine Depression diagnostiziert zu bekommen, höher bei den Patienten war, die vergeblich versucht haben, mit dem Rauchen aufzuhören, als bei den Patienten, die es nicht versucht haben oder es bereits geschafft haben (37). Im Rahmen der durchgeführten klinisch-retrospektiven Studie mit über 570 Patienten mit Multipler Sklerose wurden auch Risikofaktoren wie Vitamin-D-Mangel, Rauchen oder Infektionen auf ihre Häufigkeiten untersucht. Im Hauptteil der vorliegenden Arbeit finden sich unter den Gliederungspunkten vier und fünf die entsprechenden Ergebnisse und Diskussionen.

1.3.2 Genetik

Im Forschungsbereich zur Genetik lässt sich feststellen, dass vieles auf eine Assoziation zwischen Multipler Sklerose und bestimmten genetischen Merkmalen hindeutet. Bislang wurde noch kein einheitlicher Erbgang als mögliche Ursache für Encephalomyelitis disseminata gefunden; vermutlich wirken polygenetische Einflüsse auf die Entstehung von Multipler Sklerose ein (27). Laut aktuellem Forschungsstand konnten in umfangreichen Studien zum Genom mehr als 100 Loci bis jetzt identifiziert werden, die zum Risiko einer MS-Entwicklung beitragen. Die Variationen des Humanen Leukozytenantigen Komplex sind hier die wichtigsten (38). So existiert wahrscheinlich ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der Klasse-II-Region des Majorhistokompatibilitätskomplexes (MHC) auf dem kurzen Arm des Chromosom sechs (6p21), wo Antigene für das humane Leukozytenantigen-System (HLA-System) codiert werden (6). Insbesondere der Haplotyp des Humanen Leukozytenantigens

HLA-DR2 ist sehr stark mit Multipler Sklerose assoziiert. Die drei Risikogene dieses Haplotypen (HIA-DRB1*1501, kodierend für HLA-DR2b, HIA-DRB5*0101, kodierend für HLA-DR2a und HIA-DQB1*0602, kodierend für HLA-DQ6) sind so miteinander vernetzt, dass sie meistens zusammen vererbt werden (39). Unter diesen drei Allelen vermittelt das HLA-DRB1*1501 das höchste genetische Risiko für MS (40). In der nordeuropäischen Bevölkerung trägt etwa die Hälfte der Patienten mit Multipler Sklerose das Allel HLA-DRB1*1501 des humanen Leukocyteantigens HLA-DR2 (6). Ferner gilt es als nachgewiesen, dass auch noch andere MHC-Haplotypen einen Einfluss auf die Empfindlichkeit für Multiple Sklerose haben (41). Zudem gibt es noch weitere genetische Merkmale bei Multipler Sklerose: In verschiedenen immunologisch bedeutsamen Genloci sind in den letzten Jahren Polymorphismen entdeckt worden, die bei der Prädisposition von Multipler Sklerose eine Rolle spielen sollen (12). Zu dem Schluss, dass genetische Merkmale das Erkrankungsrisiko von MS beeinflussen können, kam man durch folgende Hinweise: zum einen unterscheidet sich die MS-Prävalenz zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Ethnizität innerhalb einer Region (6). Zum anderen ist wie bei anderen neurologischen Erkrankungen wie Alzheimer oder Epilepsie eine familiäre Häufung auch bei Multipler Sklerose erkennbar. So erkranken Geschwister von MS-Patienten mit einem Risiko von bis zu 5 % im Laufe ihres Lebens auch an MS. Bei monozygoten Zwillingen kann das Erkrankungsrisiko zwischen 30 und 40 % liegen (9), (6).

1.4 Pathophysiologie

1.4.1 Hypothesen und zentrale Pathogenese

Wie die chronisch-entzündliche Erkrankung Multiple Sklerose genau entsteht, ist nach aktuellem Forschungsstand weiterhin noch nicht bekannt. Zahlreiche Untersuchungen und Experimente zur Pathogenese von Multipler Sklerose konnten bis jetzt drei Hypothesen beziehungsweise drei Modelle aufstellen: Zum einen liefert die Autoimmun- bzw. Immundysregulationshypothese einen denkbaren Erklärungsansatz (siehe 1.4.2), zum anderen gibt es die Infektions- bzw. Hygienehypothese und als drittes die neurodegenerative Hypothese (42). Die Infektions- bzw. Hygienehypothese wurde bereits im Punkt „Virale und bakterielle Infektionen“ (1.3.1.2) beschrieben. Sie postuliert, dass virale oder bakterielle Erreger für die Immunantwort bei Multipler Sklerose verantwortlich sein sollen.

Laut der Autoimmunitätshypothese ist das wesentliche Merkmal der MS-Pathogenese die autoreaktive Immunantwort von T-Zellen im ZNS (3), durch die es im Rahmen der inflammatorischen Schädigung zu einem Verlust der neuronalen Markscheiden kommt. Diese Demyelinisierung stellt den zentralen Pathomechanismus der Multiplen Sklerose dar. Zusätzlich kommt es auch zu einer Zerstörung von Axonen und Nervenzellen. Betroffen ist vor allem die weiße Substanz, aber auch die kortikale und tiefer liegende graue Substanz, wie beispielsweise im Thalamus und in den Basalganglien, können betroffen sein (6). Die autoreaktive T-Zell-Antwort mit begleitender ZNS-Invasion wird nun im folgenden Punkt genauer beschrieben.

1.4.2 Immunpathogenese

Laut der aktuellen Fachliteratur wird die Multiple Sklerose zu den T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen gezählt. So werden bei einem akuten MS-Schub T-Zellen aktiviert, die gegen Bestandteile des körpereigenen Myelins gerichtet sind (siehe Abbildung 3, Nr 1, Seite 15). Bisher ist noch unklar, wie die autoreaktiven T-Zellen aktiviert werden (6). Diskutiert wird zum einen eine indirekte Aktivierung durch molekulares Mimikry mit körpereigenen Epitopen, bei dem eine Kreuzreaktion von Antikörpern oder T-Zellen, die gegen Fremdartigene gerichtet sind, abläuft. Zum anderen ist auch eine direkte Aktivierung durch Bakterienbestandteile oder ein Virus denkbar (6). Diese Theorie ist mit der bereits erwähnten Infektionshypothese vereinbar, dass Viren oder Bakterien die Autoimmunantwort bei Multipler Sklerose initiieren (3). Den aktivierten T-Zellen ist es nun möglich, die Blut-Hirn-Schranke zu durchwandern, sie gelangen ins ZNS und werden dort durch Autoantigene erneut aktiviert (8) (siehe Abbildung 3, Nr 2 und 3, Seite 15). In diesen Vorgang sind Antigene wie das basische Myelinprotein (MBP),

eine Komponente des Myelins, das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) oder das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG) involviert (12). Ferner stellt das axogliale Antigen Contactin-2 ein weiteres Autoantigen für die T-Zellen dar. So zeigten T-Zellen von Menschen mit Multipler Sklerose eine stärkere Proliferation gegenüber Contactin-2 als T-Zellen von Kontrollpersonen (43). Nach der erneuten Reaktivierung im ZNS können die T-Zellen im Gehirn eine lokale Entzündungsreaktion auslösen (siehe Abbildung 3, Nr 4).

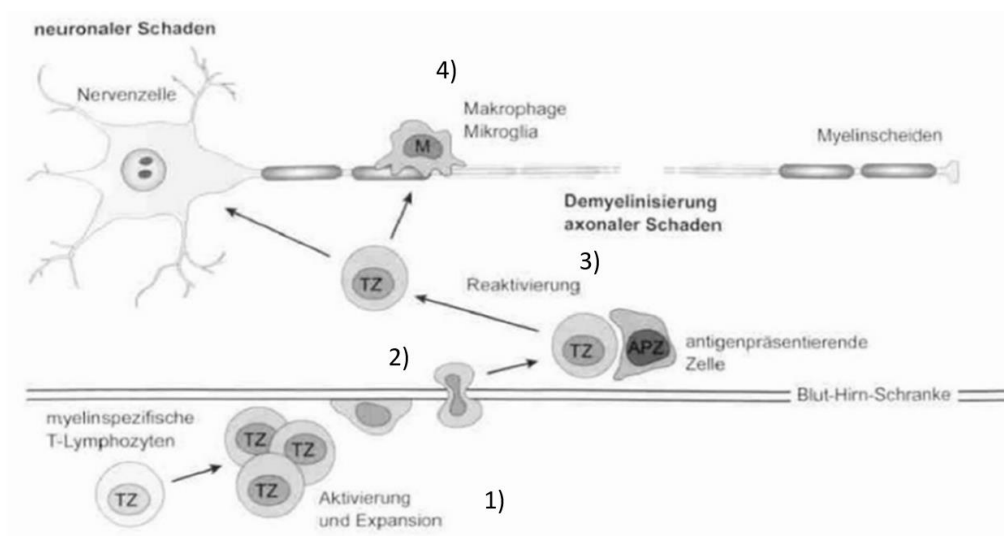


Abbildung 3: Pathogenese der MS, bearbeitet (6)

Diese wird durch proinflammatorische Zytokine vermittelt. Durch die Entzündung wird die Blut-Hirn-Schranke gestört und entsteht ein fokales Ödem um die Entzündungsstelle (6). Zudem werden weitere Entzündungszellen wie Makrophagen und B-Zellen durch die Freisetzung der Zytokine aktiviert und gelangen nun auch in das zentrale Nervensystem (12). Die beschriebenen Prozesse wirken toxisch auf das Myelin der Nervenfasern und führen so zur Schädigung der Markscheiden (8).

1.4.3 Pathologische Anatomie und Histopathologie

Bei der Multiplen Sklerose kommt es zu einer Schädigung oder Auflösung der neuronalen Markscheiden in der weißen Substanz. Die Nervenleitung im gesamten ZNS ist dadurch erschwert bis unmöglich. Neben der Entmarkung werden zum Teil auch die neuronalen Axone beschädigt, wodurch es je nach Lokalisation früh zu Funktionsstörungen kommen kann. Die Entmarkungsherde werden Plaques genannt und sind im Gehirn vor allem an den Sehnerven, periventrikulär in der Umgebung der Seitenventrikel, im Kleinhirn und im Hirnstamm vor allem im Pons mit den Augenmuskelkernen anzutreffen (12). Die Plaques sind am Anfang als weiche und grau-rötliche Herde vorzufinden, im weiteren Verlauf werden sie hart und "sklerotisch" und haben eine graue Farbe (8). Neue, akute entzündliche Plaques mit

Schädigung der Blut-Hirn-Schranke treten vor allem in der weißen Substanz bei MS-Patienten mit akuten Schüben oder bei Personen mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose auf (44). Die Plaques sind durch Demyelinisierung, gliotische Narben und entzündliche Infiltrate charakterisiert (3). In den Infiltraten finden sich vor allem Makrophagen, zytotoxische CD8+ T-Zellen und CD4+ T-Helferzellen sowie B-Zellen/Plasmazellen in geringer Zahl (43). In der Histopathologie kann man vier verschiedene Muster von Plaques unterscheiden: Im ersten Plaquemuster ist die Demyelinisierung mit T-Lymphozyten und Makrophagen assoziiert (45). Im zweiten Plaquetyp kommt es zu einer antikörper- und komplementvermittelten Demyelinisierung (9). Beim dritten Muster ist die Demyelinisierung mit einer Störung der Funktion der Oligodendrozytenfunktion verbunden und Typ vier ist durch einen Verlust von Oligodendrozyten durch Degeneration charakterisiert (45). Bei den chronisch-progredienten Verlaufsformen der primär oder sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose (siehe 1.5.2) sind eher diffuse Schädigungen in der normal erscheinenden weißen Substanz und kortikale Demyelinisierungen zu sehen. Des Weiteren ist die Blut-Hirn-Schranke intakt (9). Außerdem ist bei diesen Verlaufsformen von MS vor allem auch eine Demyelinisierung der grauen Substanz im ZNS nachgewiesen worden. Die einhergehende Entzündung in der grauen Substanz ist aber niedriger als in der weißen Substanz (46). Durch die Entdeckung, dass auch die graue Substanz bei MS betroffen sein kann, können diffus erscheinende Symptome von MS-Patienten wie beispielsweise die Veränderung der Kognition besser erklärt werden (47).

1.5 Klinik

1.5.1 Symptome, Schweregrad und Mortalität

Die vom französischen Neurologen Jean Martin Charcot beschriebene Trias mit den Symptomen einer skandierenden Sprache, eines Intensionstremors und eines Nystagmus erfasste damals im 19. Jahrhundert eigentlich nur einen Teil der klinischen Auffälligkeiten von Encephalomyelitis disseminata (6): Häufige Symptome zu Beginn der neurologischen Erkrankung sind Paresen, Sensibilitätsstörungen wie Missempfindungen oder Kribbeln und Sehstörungen wie Verschwommensehen oder Visusverlust (5). Neben zentralen Paresen zählen zu den häufigsten motorischen Auffälligkeiten einer Multiplen Sklerose eine Tonuserhöhung der Muskulatur, eine Steigerung der Muskeleigenreflexe und Pyramidenbahnzeichen wie ein positiver Babinski-Reflex (3). Hinsichtlich von Sensibilitätsausfällen klagen die Patienten oft über Parästhesien wie unangenehmes Kribbeln oder Taubheit in den Extremitäten. Zudem kann auch das visuelle System geschädigt werden; häufige Symptome sind Doppelbilder durch gelähmte Augenmuskeln, Visusverlust und Verschwommensehen (6): Eine Entzündung des

Sehnervs, in der Fachsprach auch Neuritis nervi optici oder Retrobulbärneuritis genannt, tritt bei fast einem Drittel aller Patienten am Beginn einer Multiplen Sklerose auf (8).

Neben Symptomen im motorischen, sensiblen und visuellen Bereich kann auch das Koordinationssystem der an Multipler Sklerose Erkrankten beeinträchtigt werden: Häufige Erscheinungen sind Gleichgewichtsstörungen, ein Intensionstremor bei Zielbewegungen und eine Gangataxie (9). In vegetativer Hinsicht kann es zu Blasen- und Sexualfunktionsstörungen kommen, die vor allem im fortgeschrittenen Stadium der MS auftreten (8). Außerdem kann sich eine Multiple Sklerose auch negativ auf die Psyche und Kognition der Erkrankten auswirken. So können Konzentrationsstörungen, depressive Störungen und das sogenannte Fatigue-Syndrom mit anhaltender Müdigkeit, Erschöpfung und Antriebslosigkeit auftreten (6). Die Lebenszeitprävalenz einer Depression bei MS-Patienten soll zwischen 42 % und 54 % liegen, das heißt fast die Hälfte leidet einmal im Leben unter einer depressiven Phase (48). Auch die durchgeführte Studie der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit den verschiedenen psychiatrischen Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose. Im Hauptteil vier und fünf werden die entsprechenden Ergebnisse dargestellt und diskutiert. Um den Schweregrad der neurologischen Defizite bei Multipler Sklerose einheitlich beschreiben zu können, hat sich als Skala die sogenannte "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) nach Kurtzje aus dem Jahr 1983 etabliert, welche standardisierte neurologische Untersuchungen beinhaltet. Die möglichen Werte der Skala liegen zwischen 0 (keine Defizite) und 10 (Tod des Patienten). Ab einem EDSS-Wert von 3,5 ist der Patient in seiner Mobilität eingeschränkt, ab einem Wert von 4 wird die Einschränkung anhand der maximalen Gehstrecke beurteilt (49). Nur in unter 5 % der Fälle kommt es bei Multipler Sklerose innerhalb weniger Jahre zu schweren Behinderungen. Vor allem zu Beginn der neurologischen Erkrankung ist oft eine weitgehende Abheilung der entzündlichen Herde möglich und die auftretenden Krankheitszeichen können sich noch zurückbilden (5). Hinsichtlich der Mortalität von MS ist zu erwähnen, dass die Lebenserwartung bei betroffenen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung um sieben bis vierzehn Jahre vermindert ist (50). In einer 60 Jahre andauernden, norwegischen Studie mit fast 1.400 MS-Patienten beispielweise lag die mediane Lebenserwartung bei fast 75 Jahren im Vergleich zu fast 82 Jahren in der Normalbevölkerung von Norwegen (51).

1.5.2 Verlaufsformen

Bei über 80% der Patienten mit Multipler Sklerose findet sich zu Beginn ein schubförmig remittierender Verlauf (12). Ein MS-Schub wird definiert als das "Auftreten neuer Symptome oder die Verschlechterung bestehender Symptome über einen Mindestzeitraum von 24

Stunden.“ Der Mindestabstand zwischen zwei Schüben muss mindestens 30 Tage betragen (6). Wichtig ist zudem, dass das Schubereignis nicht durch eine Infektion mit Fieber verursacht wird. Nach einigen Tagen bis Wochen kommt es zu einer Rückbildung der klinischen Symptome. Diese Remission ist entweder vollständig oder unvollständig. Das Schubintervall variiert sehr stark, oft liegt die Rate initial bei zwei Schüben pro Jahr (12).

Die Hälfte der Patienten mit einem anfangs schubförmig remittierenden Verlauf entwickelt innerhalb von zehn Jahren eine sekundär progrediente Multiple Sklerose (Abbildung 4 Nr. 2) (3). Bei dieser Form der Multiplen Sklerose nimmt die körperliche Behinderung, vor allem die Spastizität, mit oder ohne sichtbare Schübe immer mehr zu (9). Die restlichen zehn bis 15 % der MS-Patienten leiden von Beginn an unter einem primär chronisch-progredientem Verlauf, bei dem keine Schübe abgrenzbar sind (6), der Krankheitsverlauf verschlechtert sich langsam progredient (sichtbar in Abbildung 4 Nr. 3) (12). Eine Rückbildung der Symptome ist bei der primär chronisch-progredienten MS nicht zu beobachten (3).

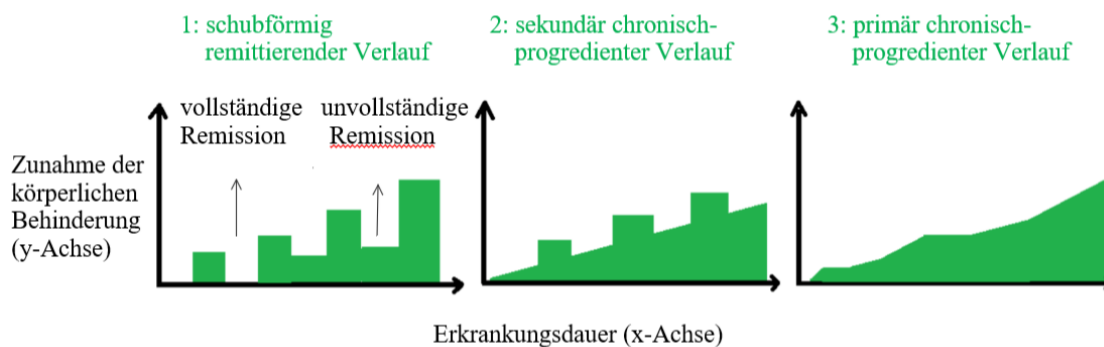


Abbildung 4: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose; eigene Abbildung, orientierend an (52)

Darüber hinaus gibt es auch noch den Begriff des klinisch isolierten Syndroms (KIS), im Englischen "clinically isolated syndrome" (CIS). Dieses Syndrom liegt dann vor, wenn eine entzündliche ZNS-Manifestation erstmals in Erscheinung tritt (9) und fokale neurologische Defizite auftreten. Die Dauer der Symptomatik muss mindestens 24 Stunden betragen (53).

Im Rahmen der bereits unter dem Punkt „Epidemiologie in Bayern“ (1.2.4) erwähnten Studie konnte folgende Verteilung der MS-Verläufe in Bayern im Jahr 2009 herausgearbeitet werden: 36,3 % der 30.400 Patienten hatten den schubförmig remittierenden Verlaufstyp, bei 10,2 % trat die Multiple Sklerose als Erstmanifestation auf. Daneben waren 3,9 % vom primär chronisch-progredienten Verlauf und 7,5 % der Patienten vom sekundär-chronisch-progredienten Verlauf betroffen. Ein unspezifischer MS-Typ war bei 38,9 % der Betroffenen vorhanden, bei 3,2 % der 30.400 Studienteilnehmer wurde die Multiple Sklerose noch nicht genau diagnostiziert (22).

1.6 Diagnostik

Die Diagnostik der Multiplen Sklerose beinhaltet verschiedene Möglichkeiten: So ist auf der einen Seite die Anamnese des Patienten und die neurologische Untersuchung wichtig. Wie schon unter „Symptome und Schweregrad“ (1.5.1) erwähnt, treten am Anfang einer Multiplen Sklerose beispielsweise Lähmungen, Missempfindungen und Sehstörungen wie Visusverlust oder Verschwommensehen auf (5). Auf der anderen Seite kann die Diagnostik auch durch eine Magnetresonanztomographie von Gehirn und Myelon, eine Laboranalyse des Patientenblutes und des Liquors und durch eine elektrophysiologische Untersuchung evozierter Potenziale erweitert werden (3). Mithilfe einer MRT können MS-typische Läsionen in der T2-Wichtung als hyperintense Signalveränderungen abgebildet werden, in der T1-Wichtung als hypointense Strukturen. Die Läsionen sind vor allem in der weißen Substanz im Bereich des Balkens, infratentoriell im Kleinhirn und periventrikulär zu finden (6). Im Rahmen einer Liquoruntersuchung können bei MS-Patienten eine leichte Erhöhung der Lymphozytenzahl (Pleozytose) und eine intrathekale Immunglobulin-G-Synthese (IgG) diagnostiziert werden (8).

Der Nachweis von IgG-Subfraktionen, den oligoklonalen Banden ist noch sensitiver (6). Zudem kann die Demyelinisierung von MS durch visuelle oder somatosensible Potenziale bestätigt werden. So kommt es bei Multipler Sklerose typischerweise zu Latenzverzögerungen bei relativ gut erhaltenen Potenzialen (3).

Bei der tatsächlichen Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose sind die sogenannten McDonald-Kriterien in der neuesten Form aus dem Jahr 2017 entscheidend. Eine Encephalomyelitis disseminata gilt als gesichert, wenn die neurologischen Symptome bezüglich Zeit und Ort disseminiert sind (9). So gilt eine schubförmig remittierende Multiple Sklerose bereits als gesichert, wenn mehr als zwei klinisch nachgewiesene MS-Schübe zu verschiedenen Zeitpunkten auftraten (zeitliche Dissemination) und mehr als zwei Läsionen im ZNS objektiv im MRT nachgewiesen werden konnten (räumliche Dissemination). Eine primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose wird hingegen unter der Voraussetzung diagnostiziert, dass eine klinische Behinderungsprogression beim Patienten mindestens ein Jahr andauert hat, ohne dass Schübe auftraten. Zudem müssen mindestens zwei der drei folgenden Kriterien zutreffen: Es muss entweder eine intrathekale Immunglobulinsynthese, mindestens zwei T2-Läsionen im spinalen MRT oder mindestens eine T2-Läsion im kranialen MRT an MS-typischen Lokalisationen auftreten (periventrikulär, kortikal, juxtakortikal, infratentoriell) (6), (54).

1.7 Therapie

Die Therapieansätze zur Behandlung von Encephalomyelitis disseminata haben auf der einen Seite das Ziel, die Progredienz der neurologischen Erkrankung zu vermindern, zum andern sollen die neurologischen Symptome und körperlichen Defizite der MS-Patienten gelindert werden und mögliche Komplikationen verhindert werden (5). Im Moment gibt es aber noch keine kurative Therapie für Multiple Sklerose (55). Man kann drei Therapiesäulen voneinander unterscheiden: Es gibt die Behandlung von einzelnen akuten Schüben, die verlaufsmodifizierende Langzeitbehandlung von Patienten mit chronisch rezidivierendem bzw. mit stetig progredientem Krankheitsverlauf und die symptomatische Therapie (9).

Nach der im Jahr 2017 aktualisierten Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird ein akuter MS-Schub durch die intravenöse Gabe eines Glukokortikosteroidstoßes behandelt. Als Glukokortikosteroid wird vorzugsweise Methylprednisolon verwendet. In einer Dosis von 500 bis 1000 mg pro Tag wird es dem Patienten mit Multipler Sklerose in einer Kurzinfusion über drei bis fünf Tage gegeben. Nach der intravenösen Puls- bzw. Stoßtherapie mit Glukokortikosteroiden kann anschließend eine orale Ausschleichphase über zehn bis vierzehn Tage erfolgen, je nach Verträglichkeit von Glukokortikosteroiden und möglicher Symptomverbesserung (56). Die Ausschleichphase kann mit einer Dosis Methylprednisolon von 100 mg oral begonnen werden. Durch die Therapie mit Kortikosteroiden kann die Rückbildung der neurologischen Defizite im Schub erzielt werden (3). Hinsichtlich der verlaufsmodifizierenden Behandlung unterscheiden sich die verschiedenen MS-Verlaufsformen in ihren Therapieansätzen:

Verlaufsform	Klinisch-isoliertes Syndrom	Schubförmig remittierend	Sekundär progredient	Primär progredient
Medikamentöse Therapieansätze bei mildem Verlauf	Glatirameracetat Interferon-β	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β Teriflunomid	mit Schüben: Interferon-β Siponimod (neu) ohne Schübe: Mitoxantron	Ocrelizumab
Medikamentöse Eskalationstherapie (1.Wahl)		Fingolimod Natalizumab Ocrelizumab Alemtuzumab		

Abbildung 5: Verlaufsmodifizierende Therapie bei MS, eigene Darstellung, angelehnt an S2e-Leitlinie 2017 (56)

Wie in Abbildung 6 auf der vorherigen Seite zu sehen, zählen Glatirameracetat und Interferon- β zur Basistherapie des klinischen isolierten Syndroms und der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose. Glatirameracetat verringert die Schubrate und die Progression von Multipler Sklerose, Interferon β 1 a und b reduzieren die Anzahl neuer MS-Läsionen (8). Falls eine schubförmige MS mit hoher Krankheitsaktivität verläuft, sind Natalizumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Cladribin oder Alemtuzumab in der Eskalationstherapie geeignet. Bei der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose muss man unterscheiden, ob sie von aufgesetzten Schüben begleitet ist oder nicht. Bei zusätzlichen Schüben können laut Leitlinie in der Basistherapie Interferon β und Mitoxantron eingesetzt werden, bei einer sekundär chronisch-progredienten MS ohne Schübe kommt Mitoxantron in Frage (56). In den USA und in Europa wurde aktuell der neue Wirkstoff Siponimod, eine Weiterentwicklung von Fingolimod, für die sekundär chronisch-progredient verlaufende Multiple Sklerose zugelassen (57), (58). Für die primär chronisch-progrediente MS stehen verhältnismäßig wenige Medikamente zur Verfügung, eine Option wäre Ocrelizumab, dass auch in der Eskalationstherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose verwendet wird (siehe oben), (56). Um die Lebensqualität der MS-Patienten zu verbessern, ist die Therapie von einzelnen Begleitsymptomen essentiell (3). So können beispielweise depressive Episoden mit selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRI) wie Fluoxetin, Sertralin oder mit atypischen Antidepressiva wie Venlafaxin behandelt werden (59). Weitere neurologische Symptome wie Blasenstörungen werden mit Trosipiumchlorid, Tolterodin oder Oxybutynin therapiert, Spastiken werden können mit Baclofen oder Tizanidin behandelt werden. Bei kognitiven Störungen der MS-Patienten kann Donezepil angewendet werden (60).

Auf Initiative des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) und der European Academy of Neurology (EAN) wurde im Jahr 2017 eine von 27 internationalen Experten erstellte Leitlinie zur Therapie von MS veröffentlicht (55). An ihr können sich in Zukunft alle europäischen Länder orientieren. Eine Publikation der überarbeiteten deutschen Version von 2014 steht aktuell noch aus (61).

1.8 Komorbiditäten

1.8.1 Definition

Unter dem Fachbegriff „Komorbidität“ versteht man ein „weiteres, diagnostisch abgrenzbares Krankheitsbild oder Syndrom, das zusätzlich zu einer Grunderkrankung (Indexerkrankung) vorliegt“ (62). Die englische Bezeichnung für Komorbidität lautet „comorbidity“, im Deutschen kann auch das Synonym „Begleiterkrankung“ verwendet werden. Die zusätzliche Erkrankung kann entweder kausal mit der Indexerkrankung zusammenhängen oder unabhängig von der Grunderkrankung auftreten (63). Durch das parallele Vorliegen von Grunderkrankung und Komorbidität können einzelne Symptome manchmal schwer zu geordnet werden. Es ist dann nicht genau bestimmbar, ob ein Befund nun aufgrund der Grunderkrankung oder aufgrund der Begleitererkrankung besteht. Darüber hinaus können parallel zu einer Grunderkrankung auch beliebig viele Begleiterkrankungen hinzukommen. Bei Patienten mit vielen Krankheitsbildern spricht man von Multimorbidität (62).

1.8.2 Komorbiditäten bei Multipler Sklerose

1.8.2.1 Übersicht über die wichtigsten Begleiterkrankungen

Das internationale Engagement, immer mehr über die chronisch-entzündliche Erkrankung Multiple Sklerose zu erfahren, nahm in den letzten Jahren zu. So wurde im Jahr 2015 die Erforschung von Begleiterkrankungen von Multipler Sklerose im Rahmen eines wissenschaftlichen Projektes des International Advisory Committee on Clinical Trials in MS, einem Komitee aus internationalen MS-Experten, intensiviert. Das Projekt wird von der amerikanischen MS-Gesellschaft und dem bereits erwähnten European Committee for Treatment and Research in MS (ECTRIMS) unterstützt (64). Die erste Phase des Vorhabens bestand darin, einen systematischen Review über die bisher wichtigsten Studien zu Begleiterkrankungen von Multipler Sklerose zu erstellen. Die ersten Forschungsergebnisse des Reviews kommen zu dem Schluss, dass Depressionen, Angstzustände, die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie und Atemwegserkrankungen zu den häufigen Komorbiditäten von Multipler Sklerose zählen.

Neben diesen fünf häufigen Begleiterkrankungen treten auch Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse wie Hashimoto Thyreoiditis und die sich vor allem auf der Haut manifestierende Schuppenflechte, auch Psoriasis vulgaris genannt, vermehrt mit Multipler Sklerose auf. Hinsichtlich maligner Erkrankungen wurden neben der Grunderkrankung Multiple Sklerose sehr oft Mamma- und Cervixkarzinome sowie Tumoren des Magen-Darm-Traktes diagnostiziert (65). Des Weiteren traten auch Meningeome im ZNS und Tumoren der Harnwege

öfter auf. Bösartige Tumoren von Pankreas und Genitalorganen wie Ovarien, Prostata, oder Hoden traten vergleichsweise seltener auf. Weitere Komorbiditäten der Multiplen Sklerose waren zudem entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, Arthritiden, Herzerkrankungen im Allgemeinen, Epilepsien und psychiatrische Erkrankungen wie bipolare Störungen (64). Auch eine kanadische Studie aus dem Jahr 2017, welche innerhalb von zwei Jahren 885 Patienten mit Multipler Sklerose einschloss, kam zu ähnlichen Ergebnissen: Die häufigsten Komorbiditäten von schubförmig remittierender und sekundär progredienter Multipler Sklerose waren Angststörungen mit einer Prävalenz von 40,2 % der Studienteilnehmer und Depressionen mit 21,1 %. Daneben traten auch noch die Begleiterkrankungen Migräne mit 18,1 %, arterielle Hypertonie mit 17,7 % und Hyperlipidämie mit 11,9 % auf (66). Für eine australische Studie wurden im Jahr 2016 fast 2.400 Personen mit Multipler Sklerose über das Internet rekrutiert. Von den 2.399 Studienteilnehmern hatten 787 Menschen, also fast ein Drittel der insgesamt Befragten, keine Begleiterkrankung. 624 Patienten, das heißt mehr als ein Viertel der gesamten Kohorte, hatten genau eine Begleiterkrankung. Mit 488 Patienten hatten mehr als ein Fünftel der fast 2.400 Befragten zwei Begleiterkrankungen.

In der Abbildung 7 aus einer australischen Studie werden verschiedene Komorbiditäten der Multiplen Sklerose in einer Übersicht dargestellt. Die vorkommenden Begleiterkrankungen reichen von Depressionen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus bis hin zu Lungenerkrankungen und Tumorerkrankungen (67).

Table 1. Prevalence of comorbidities.

Comorbidities	Has the condition	
	N	% (95% CI)
Back pain	869	36.2 (34.3–38.1)
Depression	760	31.7 (29.9–33.6)
Anxiety	699	29.1 (27.4–31.0)
Arthritis	328	13.7 (12.3–15.0)
High blood pressure	269	11.2 (9.8–12.5)
Anaemia or other blood disease	154	6.4 (5.5–7.4)
Ulcer or stomach disease	108	4.5 (3.7–5.3)
Diabetes	63	2.6 (2.0–3.3)
Lung disease	61	2.5 (1.9–3.2)
Heart Disease	54	2.3 (1.7–2.9)
Cancer	50	2.1 (1.5–2.6)
Kidney disease	21	0.9 (0.5–1.3)
Liver disease	15	0.6 (0.3–1.0)

Total N = 2399

Abbildung 7: Darstellung der Prävalenz verschiedener Komorbiditäten; Marck, Neate et al. 2016 - Prevalence of Comorbidities.jpg (67)

1.8.2.2 Effekte der Komorbiditäten

Im Forschungsbereich von Multiple Sklerose werden immer mehr Erkenntnisse zu der Fragestellung gewonnen, ob Komorbiditäten einen Einfluss auf verschiedene Aspekte wie den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der betroffenen Personen haben. So gilt die übereinstimmende Meinung in der Fachwelt, dass Begleiterkrankungen die Lebensqualität der MS-Patienten verschlechtern (68). Darüber hinaus stehen Komorbiditäten wie beispielsweise

kardiovaskuläre Erkrankungen im Verdacht, mit einer erhöhten Progression des körperlichen Behinderungsgrades assoziiert zu sein (69). Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen der Präsenz von drei oder mehr Komorbiditäten und einer erhöhten Rate an Rückfällen verglichen mit Patienten, die keine Begleiterkrankung haben. Insbesondere Migräne und eine Hyperlipidämie sind mit einer erhöhten Zahl an Rezidiven im Krankheitsverlauf assoziiert (66). Ferner stellte sich heraus, dass MS-Patienten mit Komorbiditäten ein dreifach höhere Rate an Krankenhausaufenthalten haben, als betroffene Personen ohne weitere Erkrankungen (70). Außerdem sollen Komorbiditäten die Behandlungsmöglichkeiten von Multipler Sklerose einschränken und auch den Effekt der Therapieansätze beeinflussen (68).

In einer zwei Jahre andauernden Studie mit über 2.300 Teilnehmern konnte festgestellt werden, dass eine wachsende Anzahl an Komorbiditäten wie beispielsweise vaskuläre, muskuloskeletale oder psychische Krankheiten mit einem höheren Maß an körperlichen Einschränkungen assoziiert sind (71). So können Begleiterkrankungen einen Einfluss auf physische Eigenschaften wie die Schrittgeschwindigkeit oder den Grad der körperlichen Behinderung der Patienten haben. Im Rahmen einer dreijährigen Kohortenstudie mit über 2.000 Patienten konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass MS-Patienten mit der zusätzlichen Diagnose Diabetes mellitus eine um 4,6 cm/s langsamere Schrittgeschwindigkeit aufweisen als Patienten ohne die Stoffwechselkrankheit Diabetes; MS-Patienten mit arterieller Hypertonie waren sogar 5,5 cm/s langsamer als Patienten ohne Bluthochdruck (72). Neben dem Einfluss auf die körperlichen Einschränkungen der Patienten haben Komorbiditäten auch eine Auswirkung auf die chronologische Beziehung zwischen dem Beginn der ersten Krankheitssymptome und dem tatsächlichen Diagnosezeitpunkt „Multiple Sklerose“, der beispielsweise auch vom Alter und Geschlecht der Patienten abhängt (73). Demnach wurde in der bereits genannten Studie mit über 2.300 Patienten entdeckt, dass Begleiterkrankungen längere Verzögerungen zwischen dem Beginn der Symptome und der Diagnose einer Multiplen Sklerose hervorrufen (71). Des Weiteren haben Komorbiditäten auch einen Effekt auf die Sterblichkeit von Patienten mit Multipler Sklerose: In einer acht Jahre andauernden Kohortenstudie mit über 9.000 Teilnehmern kam man zu dem Schluss, dass Komorbiditäten bei Multipler Sklerose mit einem erhöhten Risiko der Mortalität einhergehen. Laut der Studie sind vor allem vaskuläre, visuelle und psychische Komorbiditäten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (24).

2 Zielsetzung

Anhand des in 1.8.2.1 beschriebenen aktuellen Standes der Forschung zu den Komorbiditäten von Multipler Sklerose kann man erkennen, dass es bereits einige Studien zu der möglichen Assoziation zwischen Encephalomyelitis disseminata und verschiedenen Begleiterkrankungen gibt. Die Wahrscheinlichkeit, neben Multipler Sklerose eine bestimmte Komorbidität zu entwickeln, ist aber noch nicht ausreichend erforscht. Auch die interessante Frage, ob sich die Prävalenz der Begleiterkrankung bei Multipler Sklerose von der in der allgemeinen Bevölkerung signifikant unterscheidet, ist noch nicht zufriedenstellend beantwortet. Weiterhin ungeklärt ist, warum nicht jeder MS-Patient eine Komorbidität hat (74).

Neue Erkenntnisse zu den Begleiterkrankungen von Multipler Sklerose sind zwingend erforderlich, da manche medikamentöse Therapeutika das Risiko einer weiteren Erkrankung bei MS zusätzlich erhöhen können. Ferner können manche Medikamente bei der Präsenz von bestimmten Komorbiditäten kontraindiziert sein (75). Deshalb ist es notwendig, sich bei der Behandlung der chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankung auch an den auftretenden Begleiterkrankungen zu orientieren. Wie bereits unter „Effekte der Komorbiditäten“ im Punkt 1.8.2.2 auf der vorherigen Seite dargestellt, haben weitere Erkrankungen verschiedenste Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf, die Lebensqualität und die Mortalität der Patienten. Unter diesen Aspekten sollte deutlich sein, dass weiterhin ein großer Bedarf besteht, den Zusammenhang zwischen verschiedenen Komorbiditäten und Multipler Sklerose genauer zu erforschen. Im bereits genannten systematischen Review des „International Advisory Committee on Clinical Trials in MS“ wird zudem erwähnt, dass im Jahr 2015 noch relativ wenige qualitativ hochwertige Informationen zur Inzidenz und Prävalenz von Komorbiditäten bei Multipler Sklerose verfügbar waren (65).

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, einen Beitrag dazu zu leisten, neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und ihren Komorbiditäten zu gewinnen. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden die Daten von über 570 MS-Patienten der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg zwischen den Jahren 2005 und 2018 auf verschiedene Komorbiditäten exploriert. Im Mittelpunkt der Studie stand dabei der Versuch, anhand der Patientendaten dieses Zeitraums einen möglichen Zusammenhang zwischen MS und verschiedenen Komorbiditäten herauszuarbeiten. Ein weiteres Ziel der retrospektiven Studie besteht darin, herauszufinden, ob die verschiedenen Unterformen von Multipler Sklerose mit spezifischen Komorbiditäten kombiniert sind und ob Risikofaktoren wie Nikotin- oder Alkoholkonsum mit einer erhöhten Anzahl an Begleiterkrankungen einhergehen.

3 Methoden

3.1 Beschreibung der durchgeführten Analyse

Im Rahmen der durchgeführten, retrospektiven Studie wurden die Patientendaten von 570 Personen mit diagnostizierter Multipler Sklerose analysiert, die zwischen den Jahren 2005 und 2018 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie im Bezirksklinikum Regensburg therapiert wurden. Der einschließende Zeitraum von 13 Jahren wurde gewählt, um eine möglichst große Anzahl an Patienteninformationen in die Studie mit einfließen lassen zu können. Zuerst wurde das Archiv in der Ambulanz der Poliklinik durchsucht, um die Akten von den Patienten zu sammeln, die in den Jahren 2017 und 2018 in der ambulanten Sprechstunde behandelt wurden. Nach der Recherche im Archiv der Ambulanz konnten über 150 Patienten in den Datensatz aufgenommen werden. Nach Beendigung dieser Recherchearbeit erfolgte die weitere Analyse im großen Archiv der Klinik für Neurologie des Bezirksklinikums Regensburg, in dem die Akten aller Patienten aufbewahrt werden, die in den letzten Jahrzehnten im Bezirksklinikum in Therapie waren. Mithilfe der vorgefundenen Informationen konnten über 410 Patientenakten für die retrospektive Studie gewonnen werden. Zusammengefasst ergab sich nach Analyse der gefundenen Datenakten eine Personengruppe von 570 Patienten mit Multipler Sklerose für den Zeitraum zwischen 2005 und 2018 in der retrospektiven Studie.

Im Folgenden wird der Aufbau der Patientenakten im Archiv der neurologischen Abteilung beschrieben: Für jeden Patienten wurde im Archiv eine Mappe angelegt, in dem die Arztbriefe aller Krankenhausaufenthalte aufbewahrt werden. Diese wurden zum einen von Ärzten des Bezirksklinikums verfasst, zum anderen stammen sie auch aus externen Häusern, falls deren Berichte für den Krankheitsverlauf der Patienten relevant waren. Abhängig von der Anzahl an Aufenthalten im Bezirksklinikum haben manche Personen auch zwei oder mehrere Akten. Neben den Arztbriefen wurden bei vielen Patienten auch die Ergebnisse von Laboruntersuchungen und weiteren diagnostischen Untersuchungen wie beispielsweise MRT- oder CT-Befunde umfangreich dokumentiert. Mithilfe der Daten konnten für jeden Patienten zahlreiche Informationen zu seinen Begleiterkrankungen erhoben werden. Die Angaben der MS-Patienten wurden unmittelbar in einen selbst erstellten Datensatz in der Statistiksoftware SPSS der Version 25 eintragen. Um einen adäquaten Datensatz erstellen zu können, wurde im Vorfeld der Analyse im Archiv ein SPSS-Kurs besucht, um wichtige Grundkenntnisse zu der Statistiksoftware zu erhalten. Darüber hinaus wurde vor Beginn der Archivarbeit eine intensive Literaturrecherche durchgeführt, um ein Bild davon zu erhalten, welche Begleiterkrankungen bei MS in bereits veröffentlichten Studien häufiger untersucht wurden.

Der primäre Datensatz beinhaltet die folgenden Variablen in der folgenden Tabelle.

Tabelle 1: Primäre Variablen des ersten Datensatzes

Name	Typ	Beschriftung	Werte	Messniveau
Id	Numerisch	ID number	Keine	Metrisch
Sex	Zeichenfolge	Geschlecht	m = männlich w = weiblich	Nominal
Age	Numerisch	Patientenalter	Keine	Metrisch
D	Numerisch	Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose	Keine	Metrisch
V	Numerisch	Verlaufsform der Multiplen Sklerose	0 = keine Angaben 1 = schubförmig Remittierend 2 = sekundär progredient 3 = primär progredient	Nominal
Fm	Numerisch	Familienmitglieder mit MS vorhanden	0 = nein 1 = ja	Nominal
Tr	Numerisch	Rauchen	Siehe Tabelle 2, Seite 30	Nominal
Alc	Numerisch	Alkoholkonsum	Siehe Tabelle 2, Seite 30	Nominal
Adi	Numerisch	Adipositas	0 = keine Adipositas 1 = Adipositas	Nominal
HC	Numerisch	Hypercholesterinämie	0 = nein 1 = ja	Nominal
Aller	Numerisch	Allergien	0 = nein 1 = ja	Nominal
VitD	Numerisch	Vitamin-D-Mangel	0 = nein 1 = ja	Nominal
AH	Numerisch	Arterieller Hypertonie	0 = nein 1 = ja	Nominal
DM	Numerisch	Diabetes mellitus	0 = nein 1 = ja	Nominal
M	Numerisch	Migräne	0 = nein 1 = ja	Nominal
KV	Numerisch	Kardiovaskuläre Erkrankungen	Siehe Tabelle 4	Nominal
AE	Numerisch	Respiratorische Erkrankungen	Siehe Tabelle 4	Nominal
H	Numerisch	Hauterkrankungen	Siehe Tabelle 4	Nominal
Tu	Numerisch	Tumorerkrankungen	Siehe Tabelle 4	Nominal
AI	Numerisch	Autoimmunerkrankungen	Siehe Tabelle 4	Nominal
PE	Numerisch	Psychiatrische Erkrankungen	Siehe Tabelle 4	Nominal
Endo	Numerisch	Endokrinologische Erkrankungen	Siehe Tabelle 4	Nominal
SE	Numerisch	Sonstige Erkrankungen	Siehe Tabelle 4	Nominal

Wie in Tabelle 1 zu sehen, umfasste der ursprüngliche Datensatz bereits zahlreiche Variablen, von denen die meisten auf einem nominalen Messniveau lagen. Im weiteren Verlauf der Dateneingabe wurde der Datensatz den Komorbiditäten der Patienten entsprechend ergänzt und um neue Variablen für gastrointestinale, urologische oder neurologische Begleiterkrankungen erweitert. Auch die wichtigen Informationen zu den Diagnosezeitpunkten der einzelnen Komorbiditäten wurden in zusätzlichen Variablen erfasst.

Deren Messniveau lag wie bei den Variablen zum Lebensalter der Patienten und zum Alter beim Zeitpunkt der Diagnose MS auf einem metrischen Skalenniveau. Zum Schluss der Arbeit umfasste der Datensatz über hundert Variablen, in Abbildung 8 ist ein Ausschnitt der Variablenansicht zu sehen:

	Name	Typ	Breite	Dezimal...	Beschriftung	Werte	Fehlend	Spalten	Ausrichtung	Messniveau
1	id	Numerisch	3	0	ID number	Keine	Keine	8	Rechts	Metrisch
2	sex	Zeichenfolge	3	0	Geschlecht	{m, männlic...	Keine	5	Rechts	Nominal
3	age	Numerisch	2	0	Patientenalter	Keine	Keine	8	Rechts	Metrisch
4	age2	Numerisch	8	0	Patientenalter	{1, unter 18 ...	Keine	10	Rechts	Nominal
5	age3	Numerisch	8	0	Patientenalter	{1, jünger al...	Keine	11	Rechts	Nominal
6	age4	Numerisch	8	0	Patientenalter65	{1, unter 45}...	Keine	8	Rechts	Nominal
7	D	Numerisch	5	0	Patientenalter zum Zeitpunkt der Dia...	Keine	Keine	8	Rechts	Metrisch
8	D2	Numerisch	8	0	Patientenalter zum Zeitpunkt der Dia...	{1, unter 18}...	Keine	8	Rechts	Ordinal
9	V	Numerisch	8	0	Verlaufsform	{0, keine An...	Keine	8	Rechts	Nominal
10	V2	Numerisch	8	0	Verlaufsform2	{1, RRMS}...	Keine	8	Rechts	Nominal
11	Fm	Numerisch	8	0	Familienmitglieder mit MS	{0, nein}...	Keine	8	Rechts	Nominal
12	Tr	Numerisch	8	0	Rauchen	{0, nein}...	Keine	7	Rechts	Nominal
13	Alc	Numerisch	8	0	Alkoholkonsum	{0, nein}...	Keine	7	Rechts	Nominal
14	Adi	Numerisch	8	0	Adipositas	{0, keine Ad...	Keine	8	Rechts	Nominal
15	HC	Numerisch	5	0	Hypercholesterinämie	{0, nein}...	Keine	8	Rechts	Nominal

Abbildung 8: Ausschnitt aus der Variablenansicht des Datensatzes, eigene Abbildung

Als Software für den Datensatz wurde das Statistikprogramm SPSS verwendet, um mithilfe von statistischen Tests mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen durchführen zu können. Für die Testung der denkbaren Beziehungen wurden Nullhypothesen und Alternativhypothesen formuliert, das Signifikanzniveau wurde auf $\leq 0,05$ festgelegt. Je nach Variablentyp wurden verschiedene Tests verwendet: Ein erster zu untersuchender Zusammenhang bestand zwischen dem Geschlecht der Patienten und den einzelnen Komorbiditäten. In der Nullhypothese wurde formuliert, dass sich Männer und Frauen in ihren prozentualen Häufigkeiten bei den einzelnen Begleiterkrankungen nicht unterscheiden. Die alternative Hypothese postulierte demzufolge hingegen, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt. Um die Nullhypothese zu überprüfen, wurde in dieser Beziehung der Fisher-Exakt-Test angewendet, da die betreffenden Variablen des Geschlechts („w/m“) und der Komorbiditäten (z.B. „kardiovaskulär ja/nein“) dichotom sind und auf einem nominalen Skalenniveau liegen.

Eine weiterer Gesichtspunkt lag in der Frage, ob sich die Häufigkeiten der einzelnen Komorbiditäten in den drei wichtigsten MS-Verlaufsformen (schubförmig remittierend, primär chronisch-progredient, sekundär chronisch-progredient) statistisch signifikant unterscheiden. Die zu testende Nullhypothese, dass die verschiedenen Typen der Multiplen Sklerose in ihren Häufigkeiten nicht von einander abweichen, wurde wieder unter einem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ geprüft. Weil die nominale Variable des MS-Verlaufstyps polytom ist und die Variablen der Begleiterkrankungen jeweils dichotom und nominal sind, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Die errechneten p-Werte der beiden Testungen finden sich in den Tabellen 18 und

20 auf den Seiten 52 und 54. Um die sogenannte Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Testungen zu berücksichtigen, wurde die Bonferroni-Korrektur nach den eigentlichen Testungen durchgeführt. Hierzu wurden alle errechneten p-Werte mit der Zahl der Testungen ($n = 15$) multipliziert. Die korregierten p-Werte sind auch in den Tabellen 18 und 20 dargestellt.

Ein weiterer, interessanter Aspekt dieser Studie lag in der Frage, ob eine hohe Anzahl an Risikofaktoren wie Rauchen oder Alkoholkonsum auch mit einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten einhergeht. Bevor die Korrelation zwischen den beiden Variablen „Anzahl der Risikofaktoren“ und „Zahl der Komorbiditäten“ analysiert werden konnte, musste beide Variablen zuerst auf eine mögliche Normalverteilung geprüft werden. Mithilfe des Shapiro-Wilk-Testes und einem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ konnte aufgrund der beiden p-Werte von $\leq 0,001$ gezeigt werden, dass beide Variablen nicht normalverteilt sind. Aufgrund dessen wurde für die Überprüfung des Zusammenhangs die Spearman-Korrelation angewendet. Nach der Vorstellung der verwendeten Variablen und durchgeführten Testungen werden auf der nächsten Seite die analysierten Daten im Detail aufgelistet, um zu zeigen, welche Werte die verwendeten Variablen wie kardiovaskuläre, gastrointestinale, neurologische oder psychiatrische Komorbiditäten annehmen können. Bei welchen Subgruppen wird eine Auswahl dargestellt. Die Ergebnisse zu allen Komorbiditäten werden in den Teilkapiteln von Punkt 4 „Erzielte Ergebnisse“ ab Seite 34 im Detail abgebildet.

3.2 Darstellung der analysierten Daten

In den Tabellen zwei bis vier auf Seite 29 bis 34 werden zur Übersicht alle Informationen dargestellt, die man mithilfe Akten der 570 Patienten gewinnen konnte:

Tabelle 2: Allgemeine Informationen der Patienten und Risikofaktoren

Variable mit Erklärung	Mögliche Werte mit Erklärung
Patientenalter	<ul style="list-style-type: none"> Alter in Jahren
Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	<ul style="list-style-type: none"> Alter in Jahren
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> Männlich Weiblich
Verlaufstyp der Multiplen Sklerose	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben Schubförmig remittierend Sekundär chronisch-progredient Primär chronisch-progredient Atypische Verlaufsform Blander Verlauf
Risikofaktoren der Patienten	
Weitere betroffene Familienmitglieder mit MS?	<ul style="list-style-type: none"> Ja Nein

Nikotinkonsum: Hat der Patient eine positive Raucheranamnese?	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben • Ja • Nein
Alkoholkonsum: Wie sieht der Alkoholkonsum des Patienten aus?	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben • Kein Alkoholkonsum • Unregelmäßiger Alkoholkonsum in geringen Mengen: in den Arztbriefen als „gelegentlich“, „ab und zu“, „hin und wieder“, „unregelmäßig“ bezeichnet) • Regelmäßiger Alkoholkonsum in geringen Mengen (Vergleichsmenge: ein bis zwei Bierflaschen (0,5 l) pro Tag) • Regelmäßiger Alkoholkonsum in größeren Mengen (Vergleichsmenge: mehr als zwei Bierflaschen (0,5 l) pro Tag) • Zustand nach Alkoholabusus
Ernährungszustand: Ist eine Adipositas vorhanden?	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Adipositas • Adipositas
Allergien	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Allergien • Allergie auf Medikamente • Allergie auf Nahrungsmittel • Allergie auf Umweltreize
Vitamin-D-Mangel (Blutspiegel < 30 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Hypercholesterinämie (> 200 mg/dl Blut)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • nein

Wie in der Tabelle 2 sichtbar, wurde die Größenmenge des Risikofaktors „Alkoholkonsum“ in mehrere Untergruppen unterteilt, da in den Arztbriefen der 570 Personen keine einheitlichen Informationen zum Trinkverhalten der MS-Patienten vorhanden waren. Falls in den Unterlagen eines Patienten keine Hinweise auf einen Alkoholkonsum zu finden waren, wurde diejenige Person zu den MS-Patienten mit „keinen Angaben“ eingruppiert.

Wenn in den Arztbriefen der Studienteilnehmer Angaben wie „gelegentlich“, „unregelmäßig“, „ab und zu“ und „hin und wieder“ gemacht wurden, wurde diese Person der Patientengruppe mit unregelmäßigem Alkoholkonsum zugeordnet. Darüber hinaus konnte man anhand der vorhandenen Daten zwischen regelmäßigem Alkoholkonsum in geringen Mengen (Vergleichsmenge: ein bis zwei Bierflaschen mit 0,5 l pro Tag) und regelmäßigem Alkoholkonsum in größeren Mengen (Vergleichsmenge: mehr als zwei Bierflaschen mit 0,5 l pro Tag) differenzieren. In wenigen Fällen wurde auch die Diagnose „Zustand nach Alkoholabusus“ gestellt.

Bevor man mit der Auswertung der Patientenakten der 570 Studienteilnehmer im Archiv der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg begonnen hatte, wurde bereits eine kurze Recherche zu den Komorbiditäten von Multipler Sklerose zur Orientierung

durchgeführt. Dabei entstand der Eindruck, dass manche Begleiterkrankungen in den analysierten Studien häufiger betrachtet werden. Zu diesen zusätzlichen Krankheiten zählen die arterielle Hypertonie, die Stoffwechselkrankheit Diabetes mellitus und die neurologische Erkrankung Migräne. Aufgrund dessen werden die Häufigkeiten dieser drei Komorbiditäten von Multipler Sklerose gesondert in einem Unterkapitel der vorliegenden Arbeit ausgewertet.

Tabelle 3: Häufig in der Literatur beschriebene Begleiterkrankungen

Variable mit Erklärung	Mögliche Werte mit Erklärung
Arterielle Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Ja oder Nein
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Ja oder Nein
Migräne	<ul style="list-style-type: none"> • Ja oder Nein

Neben den drei Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Migräne wurden die weiteren zusätzlichen Krankheiten in verschiedene Gruppen wie kardiovaskuläre, respiratorische, gastrointestinale oder psychiatrische Begleiterkrankungen eingeordnet. So fielen ein erfolgter Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall in der Vergangenheit des Patienten beispielsweise in die Rubrik der kardiovaskulären Komorbiditäten und eine COPD oder eine Asthma bronchiale in die Gruppe der respiratorischen Begleiterkrankungen. Die verschiedenen Krankheiten sind Tabelle 4 zu entnehmen:

Tabelle 4: Weitere in Gruppen zusammengefasste Komorbiditäten

Variable mit Erklärung	Mögliche Werte mit Erklärung/ Beispiel
Kardiovaskuläre Erkrankungen (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine kardiovaskuläre Erkrankung • Koronare Herzerkrankung (KHK) • Zustand nach Myokardinfarkt • Zustand nach Schlaganfall • Zustand nach Gehirnblutung • Herzinsuffizienz • Herzrhythmusstörungen • Arterielle Verschlusskrankheit, z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) • Zustand nach Venenthrombose, z.B. tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) • Erkrankung der Herzklappen, z.B. Aortenklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz
Atemwegserkrankungen/ Respiratorische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Atemwegserkrankung • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) • Asthma bronchiale • Zustand nach Pneumonie • Tuberkulose • Interstitielle Lungenerkrankung • Schlaf-Apnoe-Syndrom • Zustand nach Lungenembolie (LE)

Gastrointestinale Erkrankungen (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine gastrointestinale Erkrankung • Morbus Crohn • Colitis ulcerosa • Gastritis • Sigmadivertikulitis • Hepatitis • Gastrointestinale Blutung • Pankreatitis • Cholezystitis • Ulcus im Magen oder im Duodenum
Maligne Erkrankungen/ Tumore (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine maligne Erkrankung • Im ZNS oder PNS, z.B. Meningeom • In der Brust, z.B. Mammakarzinom • In den weibliche Genitalien, z.B. Ovarialkarzinom • In den männliche Genitalien, z.B. Prostatakarzinom • In der Schilddrüse, z.B. Schilddrüsenkarzinom • In der Lunge, z.B. Bronchialkarzinom • Im Magen-Darm-Trakt, z.B. Kolonkarzinom • In der Haut, z.B. Melanom • In der Leber, z.B. Hepatozelluläres Karzinom
Autoimmunerkrankungen (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine weitere Autoimmunerkrankung • Systemischer Lupus erythematodes • Systemische Sklerose • Sjögren-Syndrom • Vaskulitiden • Hashimoto-Thyreoiditis • Psoriasis vulgaris
Urologische Erkrankungen (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine urologische Erkrankung • Harnwegsinfekt • Zustand nach Urosepsis • Epididymitis • Prostatahyperplasie
Hauterkrankungen (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Hauterkrankung • Neurodermitis • Ekzem • Erythem • Exanthem
Psychiatrische Erkrankungen (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine psychiatrische Begleiterkrankung • Depression • Angst- und Panikstörung • Zwangsstörung • Persönlichkeitsstörung • Schizophrenie • Dissoziative Störung • Bipolar affektive Störung

Endokrinologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine endokrinologische Komorbidität • Hyperthyreose • Hypothyreose • Struma
Neurologische Erkrankungen (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine zusätzliche neurologische Erkrankung • Morbus Parkinson • Epilepsie • Restless-Legs-Syndrom • Nervenläsion • Spannungskopfschmerz • Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel • Meningitits
Bewegungsapparat Unfallchirurgie/ Orthopädie (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Eintrag • Fraktur • Arthrose oder Arthritis • Orthopädische oder unfallchirurgische Operation • Osteoporose • Bandscheibenvorfall oder Prolaps • Lumbalgie oder LWS-Syndrom • Bänderriss
Allgemeinchirurgie/ Viszeralchirurgie (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Operation • Appendektomie • Tonsillektomie • Cholezystektomie • Thyreoidektomie

Soweit es anhand der vorhandenen Patientenakten möglich war, wurde für jede der beschriebenen Begleiterkrankungen der Diagnosezeitpunkt ermittelt. Letzterer stellt eine wichtige Information dar, weil er mit dem Diagnosezeitpunkt der Multiplen Sklerose verglichen werden kann. Ein weiterer, interessanter Aspekt der durchgeführten, retrospektiven Studie besteht in der Frage, ob sich die bereits erwähnten Unterformen von Multipler Sklerose in der Häufigkeit ihrer Begleiterkrankungen unterscheiden. Die Ergebnisse der Studie werden zuerst deskriptiv dargestellt, dann analysiert und im Anschluss mit Erkenntnissen aus früheren Studien verglichen.

Neben den 570 Patienten mit der gesicherten Diagnose einer MS wurden auch noch fünfzehn Personen mit der aktuellen Diagnose eines klinisch isolierten Syndroms (siehe 1.5.2) auf ihre Komorbiditäten untersucht. Die Ergebnisse werden in 4.21 dargestellt.

4 Erzielte Ergebnisse

Im vorliegenden Kapitel werden die Ergebnisse der klinisch-retrospektiven Studie zur Analyse des Zusammenhangs von Multipler Sklerose und ihren Begleiterkrankungen dargestellt. Im Hauptteil 5 ab Seite 95 werden die Resultate der durchgeführten Studie für die einzelnen Komorbiditäten im Detail mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen und überprüft, ob Parallelen oder Abweichungen zu diesen ersichtlich sind. Anschließend werden eventuelle Gemeinsamkeiten oder Unterschiede ausführlich diskutiert. Alle folgenden Tabellen beziehen sich auf die gesamte Studienteilnehmerzahl von $n = 570$ Personen.

4.1 Allgemeine Daten

4.1.1 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung der 570 Studienteilnehmern mit Multipler Sklerose liegt bei 386 weiblichen Personen (67,7 %) und 184 männlichen Patienten (32,3 %). Hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten kann man sagen, dass bei den männlichen Studienteilnehmern die arterielle Hypertonie mit 26,1 % am häufigsten auftritt (48 von 184 Männern), gefolgt von den psychiatrischen Erkrankungen mit 22,8 %, anderen kardiovaskulären Komorbiditäten (ohne arterielle Hypertonie) mit 21,2 % und den neurologischen Begleiterkrankungen mit 20,1 %. Im Gegensatz dazu kommen bei den weiblichen Patienten am häufigsten die psychiatrischen Erkrankungen (29,3 %: 113 von 386 Frauen), sonstige Erkrankungen wie beispielsweise eine Anämie (22,0 %) und die neurologischen Komorbiditäten (20,7 %) vor.

4.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller analysierten Patienten beträgt 51,0 Jahre (SD: 13,7 Jahre). Von diesen 570 Personen sind 42 Teilnehmer jünger als 30 Jahre alt (7,4 %), bei 133 Menschen liegt das Lebensalter zwischen 30 und 44 Jahren (23,3 %). Die meisten Patienten der Studie (247 von 570 Probanden) sind zwischen 45 und 59 Jahre alt (43,3 %). Mehr als ein Viertel (148 Personen) hat schon das Alter von mindestens 60 Jahren erreicht (26,0 %). Die genaue Häufigkeitsverteilung der 570 MS-Patienten ist in Tabelle 5 auf Seite 35 sichtbar.

Fast ein Drittel der Studienteilnehmer hat ein Lebensalter zwischen 50 und 59 Jahre (32,3 %). Beinahe ein Fünftel der MS-Betroffenen ist zwischen 40 und 49 Jahre alt und fast 17 % der 570 Personen haben ein Alter zwischen 60 und 69 Jahren. Es gibt keine Personen, die älter als 90 Jahre oder jünger als 18 Jahre sind.

Tabelle 5: Übersicht über die Altersverteilung mit häufigsten Begleiterkrankungen

Das Lebensalter der Patienten wurde in verschiedene Altersgruppen aufgeteilt. Neben den absoluten und relativen Häufigkeiten sind in einer zusätzlichen Spalte auch noch die zwei häufigsten Begleiterkrankungen in jeder Altersgruppe mit den zugehörigen Anteilen in Prozent an der jeweiligen Teilgruppe dargestellt.

Lebensalter in Jahren	Absolute Häufigkeit	Anteil an allen 570 Personen	Häufigste Begleiterkrankungen (in Klammern prozentualer Anteil in der Altersgruppe)
18 - 29	42	7,4 %	1. Migräne (19,0 %) 2. Psychiatrisch (14,3 %)
30 - 39	86	15,1 %	1. Migräne (16,3 %) 2. Psychiatrisch/ Neurologisch (14,0 %)
40 - 49	110	19,3 %	1. Psychiatrisch (33,6 %) 2. Neurologisch (18,2 %)
50 - 59	185	32,5 %	1. Psychiatrisch (29,2 %) 2. Arterielle Hypertonie/ Neurologisch/ Unfallchirurgie/ Orthopädie (23,8 %)
60 - 69	96	16,8 %	1. Psychiatrisch (34,4 %) 2. Arterielle Hypertonie (31,3 %)
70 - 79	42	7,4 %	1. Arterielle Hypertonie/ Unfallchirurgie/ Orthopädie (42,9 %) 2. Urologisch (38,1 %)
80 - 89	9	1,6 %	1. Arterielle Hypertonie (100 %) 2. Kardiovaskulär (66,6 %)

In der Tabelle 5 ist erkennbar, dass unter den jungen Patienten vor allem die Migräne, weitere neurologische Begleiterkrankungen und die psychiatrischen Komorbiditäten am zahlreichsten vertreten sind. In den höheren Altersgruppen lösen die kardiovaskulären Erkrankungen und die arterielle Hypertonie die psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen aufgrund ihrer steigenden Prävalenz im Alter als häufigste Komorbiditäten ab.

4.1.3 Verteilung der MS-Verlaufstypen

Die unterschiedlichen Typen von Multipler Sklerose sind folgendermaßen verteilt: Mit 53,2 % der 570 Patienten hat mehr als die Hälfte einen schubförmig remittierenden Verlauf, mehr als ein Viertel einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf (27,5 %) und mehr als ein Zehntel der 570 Studienteilnehmer einen primär chronisch-progredienten MS-Verlaufstyp (11,9 %).

Jeweils eine Person hatte laut der Patientenakte einen „atypischen“ Verlauf und einen „blander“ Verlauf ohne klinische Symptome. Anzumerken ist auch, dass bei 40 Patientendaten der Verlaufstyp nicht angegeben war, dies macht sieben Prozent der 570 MS-Patienten aus.

Tabelle 6: Häufigkeiten der Verlaufsformen

MS-Verlauf	Häufigkeit	Prozent
Keine Angaben	40	7,0
Schubförmig remittierend	303	53,2
Sekundär progredient	157	27,5
Primär progredient	68	11,9
Atypisch oder blande	2	0,4

Hinsichtlich der häufigsten Komorbiditäten bei den einzelnen Typen der Multiplen Sklerose lässt sich feststellen, dass beim schubförmig remittierenden Verlaufstyp die psychiatrischen (22,4 %) und die neurologischen Komorbiditäten (17,8 %) die größten Anteile an den 303 Patienten mit dieser Verlaufsform haben. Auch bei der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose sind die psychiatrischen (42,7 %) die häufigsten Begleiterkrankungen. Ferner treten die urologischen Krankheiten mit 30,0 % der 157 Personen mit sekundär chronisch-progredienter MS öfter auf als die kardiovaskulären Erkrankungen (26,8 %). Bei den 68 Patienten mit primär chronisch-progredienter Multipler Sklerose war der Anteil der Personen mit arterieller Hypertonie (39,7 %) am größten. Zum abschließenden Überblick sind in der Tabelle 7 alle drei betrachteten Verteilungen in Abhängigkeit von einander dargestellt:

Tabelle 7: Überblick über Geschlechter-, Alters- und Verlaufstypverteilung

In jeder Personengruppe (ungefähres Patientenalter und MS-Verlaufsform identisch) wurden die Patienten noch nach ihrem Geschlecht sortiert. Unter der absoluten Zahl jedes Geschlechts (männlich: m; weiblich: w) befinden sich zwei Prozentzahlen. Die erste Prozentangabe gibt den Anteil der betrachteten Patienten an allen Patienten der jeweiligen MS-Verlaufsform an, die zweite Prozentzahl den Anteil an allen 570 MS-Patienten.

Patientenalter	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Gesamt
Schubförmig remittierende Verlaufsform	m: 11	m: 19	m: 22	m: 18	m: 14	m: 1	m: 0	m: 85
	12,9 %	22,4 %	25,9 %	21,2 %	16,5 %	1,2 %	0 %	100 %
	1,9 %	3,3 %	<u>3,8 %</u>	3,2 %	2,5 %	0,2 %	0 %	14,9 %
	w: 28	w: 51	w: 52	w: 67	w: 18	w: 1	w: 1	w: 218
	12,8 %	23,4 %	23,9 %	30,7 %	8,3 %	0,5 %	0,5 %	100 %
	4,9 %	8,9 %	9,1 %	<u>11,8 %</u>	3,2 %	0,2 %	0,2 %	38,2 %
Primär chronisch- progrediente Verlaufsform	m: 1	m: 2	m: 2	m: 10	m: 9	m: 8	m: 3	m: 35
	2,9 %	5,7 %	5,7 %	28,6 %	25,7 %	22,9 %	8,6 %	100 %
	0,2 %	0,4 %	0,4 %	1,8 %	1,6 %	1,4 %	0,5 %	6,1 %
	w: 0	w: 0	w: 6	w: 7	w: 12	w: 7	w: 1	w: 33
	0 %	0 %	18,2 %	21,2 %	36,4 %	21,2 %	3,0 %	100 %
	0 %	0 %	1,1 %	1,2 %	2,1 %	1,2 %	0,2 %	5,8 %
sekundär chronisch- progrediente Verlaufsform	m: 0	m: 1	m: 6	m: 23	m: 14	m: 3	m: 1	m: 48
	0 %	2,1 %	12,5 %	47,9 %	29,2 %	6,3 %	2,1 %	100 %
	0 %	0,2 %	1,1 %	4,0 %	2,5 %	0,5 %	0,2 %	8,4 %
	w: 0	w: 3	w: 10	w: 48	w: 25	w: 20	w: 3	w: 109
	0 %	2,8 %	9,2 %	44,0 %	22,9 %	18,3 %	2,8 %	100 %
	0 %	0,5 %	1,8 %	8,4 %	4,4 %	3,5 %	0,5 %	19,1 %
Keine Angaben	m: 0	m: 5	m: 5	m: 3	m: 1	m: 2	m: 0	m: 16
	0 %	31,3 %	31,3 %	18,8 %	6,3 %	12,5 %	0,0 %	100 %
	0 %	0,9 %	0,9 %	0,5 %	0,2 %	0,4 %	0,0 %	2,8 %
	w: 2	w: 5	w: 7	w: 7	w: 3	w: 0	w: 0	w: 24
	8,3 %	20,8 %	29,2 %	29,2 %	12,5 %	0 %	0 %	100 %
	0,4 %	0,9 %	1,2 %	1,2 %	0,5 %	0 %	0 %	4,2 %

Aus den Werten in Tabelle 7, die einen Überblick über alle Häufigkeiten der Bereiche Geschlechter- und Altersverteilung in Kombination mit den MS-Verlaufstypen gibt, lässt sich herauslesen, dass Frauen zwischen 50 und 59 Jahren mit schubförmig remittierendem Verlaufstyp am zahlreichsten vertreten sind. 67 von 570 Patienten bzw. 11,8 % aller Studienteilnehmer gehören dieser Teilgruppe an (Wert unterstrichen). Dieses Ergebnis stimmt mit der Tatsache überein, dass ungefähr zwei Drittel der Patienten weiblich sind (siehe 4.1.1) und dass die meisten Patienten zwischen 50 und 59 Jahre alt sind (siehe 4.1.2) und einen schubförmig remittierenden MS-Verlaufstyp haben (siehe 4.1.3). Bei den Männern hingegen ist die am häufigsten vorkommene Teilgruppe zwischen 40 und 49 Jahren alt, hat aber auch einen schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Wert unterstrichen). 22 von 570 Personen sind in dieser Teilgruppe.

Auffällig ist darüber hinaus, dass bei den 303 Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf die Verteilung der Geschlechter zugunsten der weiblichen Patientinnen verschoben ist: 72,0 % der Studienteilnehmer mit schubförmig remittierenden Verlauf sind weiblich im Vergleich zu dem Frauenanteil von knapp 68 % aller 570 Patienten. Im Gegensatz dazu steht das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten beim primär chronisch-progredienten Verlauf bei fast fünfzig zu fünfzig Prozent. Mit 35 Männern zu 33 Frauen sind bei diesem MS-Typ die Männer sogar häufiger vertreten. Dieser Zusammenhang wird mit der Literatur im Punkt 5.1.3 überprüft. Bei der sekundär chronisch-progredienten Verlaufsform hingegen entspricht die Geschlechterverteilung mit 30,6 % männlichen Patienten und 69,4 % weiblichen Patienten wieder etwa dem Verhältnis von einem Drittel Männern zu zwei Dritteln Frauen der gesamten 570 Personen. Aufgrund der geringen Anzahl sind in Tabelle 7 zwei Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren nicht angeführt. Bei einer Patientin wurde ein blander Verlauf ohne klinische Symptome diagnostiziert und bei der anderen Patientin ein atypischer Verlauf der Multiplen Sklerose.

4.1.4 Zeitpunkt der Diagnose Multiple Sklerose

Wie bereits in 4.1.2 auf Seite 34 angesprochen, liegt das durchschnittliche Alter der 570 MS-Patienten dieser Studie bei ca. 51,0 Jahren (SD: 13,7 Jahre). Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose „Multiple Sklerose“ beträgt im Mittel 35,4 Jahre (SD: 12,0 Jahre) und bezieht sich auf 560 Personen mit Multipler Sklerose, bei denen der Zeitpunkt der MS-Diagnose in den Patientenakten angegeben war. Die folgende Tabelle stellt die einzelnen Altersgruppen mit ihren absoluten Häufigkeiten und den zugehörigen Prozentangaben dar.

Tabelle 8: Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose Multiple Sklerose

Alter	Häufigkeit	Prozent
Unter 18	19	3,3
18 – 29	181	31,8
30 – 39	156	27,4
40 – 49	133	23,3
50 – 59	50	8,8
60 – 69	17	3,0
70 – 79	4	0,7
Keine Angabe	10	1,8
Gesamt	570	100

In der Tabelle 8 erkennt man, dass fast ein Drittel der 570 MS-Patienten ihre Diagnose zwischen 18 und 29 Jahren erhalten haben und mehr als ein Viertel zwischen 30 und 37 Jahren. Der Sachverhalt, dass mehr als die Hälfte der Patienten ihre MS zwischen 18 und 40 Jahren diagnostiziert bekamen, stimmt mit der bereits in 1.2.5 erwähnten Tatsache überein, dass das Prädiktionsalter von MS zwischen 20 und 40 Jahren liegt (12).

Das durchschnittliche Alter der Frauen liegt bei 34,1 Jahren, das der Männer bei 37,9 Jahren. Bezüglich der Berechnung dieser beiden Werte ist anzumerken, dass die zehn Patienten ohne Angabe zum Zeitpunkt der MS-Diagnose nicht in die gesamte Patientenanzahl mit einbezogen wurden. Die beiden Mittelwerte wurden folglich mithilfe der korrigierten Anzahl von 182 Männern und 378 Frauen, also insgesamt 560 MS-Patienten, errechnet. Von den 303 Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf haben 120 Personen ihre Diagnose zwischen 18 und 29 Jahren erhalten (39,6 %). Bei 32,5 % der Betroffenen mit einem sekundär chronisch-progredienten Verlaufstyp wurde die Multiple Sklerose zwischen 30 und 39 Jahren diagnostiziert, der primär chronischen-progredienten Typ wurde am häufigsten zwischen 40 und 49 Jahren festgestellt.

4.1.5 Anzahl der Komorbiditäten

Tabelle 9: Anzahl der Komorbiditäten bei MS-Patienten (ohne Operationen)

Anzahl	Absolute Häufigkeit	Prozentangabe	Anzahl	Absolute Häufigkeit	Prozentangabe
0	137	24,0	4	57	10,0
1	106	18,6	5	43	7,5
2	95	16,7	6	27	4,7
3	89	15,6	> 6	16	2,8

In der Tabelle 9 ist ersichtlich, wie sich die Anzahl der Komorbiditäten bei den 570 MS-Patienten der retrospektiven Studie unterscheidet. Mit fast 25 % der Teilnehmer haben 137 Personen keine Begleiterkrankung und beinahe ein Fünftel der Studienteilnehmer hat neben Multipler Sklerose genau eine Komorbidität (18.6 %). Ferner haben annähernd 17 % der MS-Patienten zwei Begleiterkrankungen und 40,7 % der Betroffenen mindestens drei weitere zusätzliche Krankheiten. Da Operationen wie eine Appendektomie oder eine Tonsillektomie im Sinne der Definition des Fachbegriffs „Komorbidität“ in 1.8.1 kein „weiteres, diagnostisch abgrenzbares Krankheitsbild oder Syndrom“ (62) darstellen, wurden die angegebenen Häufigkeiten für die Anzahl der Komorbiditäten in der Tabelle 9 ohne Operationen abgebildet. Im Rahmen dieser Argumentation ist aber auch anzuführen, dass beispielsweise eine Appendektomie oftmals aufgrund des Verdachtes auf eine akute Appendizitis durchgeführt wird oder dass die Mandeln häufig bei rezidivierenden Tonsillitiden entfernt werden. In den Patientenakten der 570 Studienteilnehmer wurden oftmals nur die Operationen der Allgemein- und Vizeralchirurgie beschrieben, ohne die genauen Gründe für diese zu nennen. Da es sich bei einer Appendizitis und einer Tonsillitis aber um Entzündungen handelt und diese folglich als Komorbiditäten in die Studie aufgenommen werden müssen, wurden die Häufigkeiten der jeweiligen Komorbiditätenanzahl in einer weiteren Tabelle 10 abgebildet:

Tabelle 10: Anzahl der Komorbiditäten bei MS-Patienten (inklusive Operationen)

Anzahl	Absolute Häufigkeit	Prozentangabe	Anzahl	Absolute Häufigkeit	Prozentangabe
0	127	22,3	4	55	9,6
1	102	17,9	5	50	8,8
2	95	16,7	6	33	5,8
3	86	15,1	> 6	22	3,9

Beim Vergleich der Werte in Tabelle 9 und 10 lässt sich feststellen, dass sich die absoluten und relativen Häufigkeiten für die entsprechende Zahl an Begleiterkrankungen nicht groß unterscheiden. So hat sich zum Beispiel der Anteil der Patienten ohne Komorbidität von 24,0 % auf 22,3 % der Studienteilnehmer verkleinert und die Zahl der Personen mit einer weiteren Krankheit von 106 auf 102 verringert (von 18,6 % auf 17,9 %). Die Häufigkeit der Patienten mit zwei Begleiterkrankungen bleibt in beiden Betrachtungsweisen unverändert. Aufgrund dieser geringen Abweichungen kann gesagt werden, dass auch Tabelle 9 ohne einbezogene Operationen aussagekräftige Häufigkeiten darstellt.

4.1.6 Geschlechterverteilung und Anzahl der Komorbiditäten

Im Rahmen der weiteren Auswertung wurde die Geschlechterverteilung für die jeweilige Anzahl an Komorbiditäten analysiert. Es ergaben sich die folgenden absoluten Häufigkeiten:

Tabelle 11: Anzahl der Komorbiditäten in Abhängigkeit des Geschlechts

Anzahl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gesamt
Männlich	53	24	37	31	13	14	9	1	1	0	1	184
Weiblich	84	82	58	58	44	29	18	4	7	2	0	386
Gesamt	137	106	95	89	57	43	27	5	8	2	1	570

Bei Betrachtung der angegebenen Werte in Tabelle 11 ist auffällig, dass sich Männer und Frauen in der Zahl der Patienten mit keiner Begleiterkrankung und einer Komorbidität unterscheiden. So ist die Anzahl der Patientinnen mit einer weiteren Krankheit beinahe identisch mit der Anzahl der Studienteilnehmerinnen ohne Komorbidität (82 zu 84 weibliche Personen). Mit weiteren Komorbiditäten nimmt die Zahl der Patientinnen stetig ab. Bei den männlichen Studienteilnehmern hingegen ist die Anzahl der Patienten ohne weitere Komorbidität mehr als doppelt so groß wie die Zahl der männlichen Personen mit einer zusätzlichen Erkrankung. Zudem sind Männer mit einer Komorbidität seltener vertreten als Patienten mit zwei oder drei Komorbiditäten. In diesem Sachverhalt besteht folglich ein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern. Ab der Anzahl von drei zusätzlichen Krankheiten nehmen auch bei den Männern die Häufigkeiten kontinuierlich wie bei den Frauen ab.

4.1.7 Verlaufsform der Multiplen Sklerose und Anzahl der Komorbiditäten

Tabelle 12: Anzahl der Komorbiditäten in Abhängigkeit von der MS-Verlaufsform.

Anzahl	0	1	2	3	4	5	6	7
Keine Angaben	12	9	7	3	5	2	0	1
Schubförmig remittierend	92	63	50	44	29	12	9	1
Sekundär progredient	21	17	31	29	17	22	12	2
Primär progredient	12	16	7	13	5	7	6	1
Gesamt	137	105	95	89	56	43	27	5

Ein weiterer Aspekt der Analyse ist die Kombination aus den Verlaufsformen der Multiplen Sklerose und der Anzahl an Begleiterkrankungen: Hierbei kann festgestellt werden, dass beim schubförmig remittierenden Verlaufstyp die absoluten Häufigkeiten mit steigender Anzahl der Komorbiditäten abnehmen (siehe Tabelle 12). Im Gegensatz dazu steigen die Häufigkeiten der Patienten mit zwei oder drei Komorbiditäten bei der sekundär chronisch-progredienten (31 und 29 Personen) und bei primär chronisch-progredienten Verlaufsform (7 zu 13 Personen) nochmals an, um anschließend wieder in ihren Werten zu fallen.

4.1.8 Patientenalter und Anzahl der Komorbiditäten

Ein anderer interessanter Aspekt besteht zudem in der Frage, ob ein gehobeneres Patientenalter auch mit einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten einhergeht:

Tabelle 13: Anzahl der Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Patientenalter

Alter in Jahren	0	1	2	3	4	5	6	7
18 – 29	22	13	5	0	2	0	0	0
30 – 39	37	17	16	7	6	3	0	0
40 – 49	36	19	18	20	11	3	2	0
50 – 59	28	33	39	35	26	10	11	2
60 – 69	9	18	14	18	11	16	6	0
70 – 79	5	4	3	8	0	9	6	3
80 – 89	0	2	0	1	1	2	2	0
Gesamt	137	106	95	89	57	43	27	5

Hinsichtlich der in Tabelle 13 dargestellten absoluten Häufigkeiten lässt sich feststellen, dass in den jüngeren Altersgruppen zwischen 18 und 49 Jahren die Patienten ohne Komorbidität oder mit einer weiteren Erkrankung am zahlreichsten vertreten sind. Im Alter von 50 bis 59 Jahren stellen hingegen schon die Personen mit zwei Begleiterkrankung die häufigste Teilgruppe dar. Bei den 60- bis 69-Jährigen ist die Zahl der Patientengruppe mit drei zusätzlichen Krankheiten am größten. Die Studienteilnehmer zwischen 70 und 79 Lebensjahren haben am meisten fünf weitere Begleiterkrankungen. Dieser Zusammenhang lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass Komorbiditäten im Alter natürlicherweise zunehmen und eine jüngere Person meistens unter weniger Krankheiten leidet als eine ältere Person.

4.2 Risikofaktoren

Nach der Darstellung der allgemeinen Daten werden im Folgenden die Ergebnisse der Risikofaktoren, denen sich die MS-Patienten aussetzen, dargestellt:

Tabelle 14: Häufigkeiten der Risikofaktoren

Risikofaktor	Angaben	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Rauchen	Ja	185	32,5
	Nein	265	46,5
	Keine Angaben	120	21,0
Familienmitglieder mit MS	Ja	22	3,9
	Nein	548	96,1
Hypercholesterinämie	Ja	263	46,1
	Nein	307	53,9
Adipositas	Ja	46	8,1
	Nein	524	91,9

Alkoholkonsum	Unregelmäßig	187	32,8
	Regelmäßig, geringe Mengen	11	1,9
	Regelmäßig, größere Mengen	8	1,4
	Z. n. Alkoholabusus	9	1,6
	Nein	222	38,9
	Keine Angaben	133	23,3
Vitamin-D-Mangel	Ja	123	21,6
	Nein	447	78,4
Allergien	Ja	80	14,0
	Nein	490	86,0

Bei Betrachtung der ausgewerteten Ergebnisse in Tabelle 14 ist insbesondere auffällig, dass 46,1 %, also fast die Hälfte der 570 Patienten der retrospektiven Studie, zu hohe Cholesterinwerte haben. Von zu hohen Laborwerten spricht man, wenn der Cholesterinspiegel im Blut definitionsgemäß die Massenkonzentration 200 mg/dl Blut übersteigt (76). Im systematischen Review des ECTRIMS von 2015, der bereits im Punkt „Übersicht über die wichtigsten Begleiterkrankungen“ in 1.8.2.1 erwähnt wurde, wurde Hypercholesterinämie auch zu den häufigsten Komorbiditäten von Multipler Sklerose gezählt (65). Wie die relativ große Patientenanzahl mit erhöhten Cholesterinwerten mit dem parallelen Auftreten von MS zusammenhängt, wird im Punkt „Risikofaktoren“ in 5.17.5 analysiert. Neben der Hypercholesterinämie ist in der Tabelle 14 zudem zu entnehmen, dass mehr als ein Fünftel der Patienten zu niedrige Spiegel an Vitamin D haben. Der Referenzbereich der Messgröße 25-Hydroxy-Vitamin-D3 liegt zwischen 30 und 90 ng/ml bzw. µg/l. Ab Werten unter einem Blutspiegel von 30 µg/l kann man von einer Unterversorgung von Vitamin D sprechen, ab 20 µg/l von einem Vitamin-D-Mangel (77). Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Patienten mit einem Blutspiegel von unter 30 µg/l in die Patientengruppe mit Vitamin-D-Mangel aufgenommen. Im Punkt 5.17.6 wird der erzielte Wert der MS-Patienten mit Vitamin-D-Mangel (21,6 %, siehe Tabelle 14) mit Ergebnissen in der Literatur verglichen. Hinsichtlich des Alkoholkonsums verneinen fast 40 % der 570 Patienten, Alkohol zu trinken, annähernd 33 % gaben einen unregelmäßigen Verbrauch an. Bezüglich des Rauchverhaltens ergab die Studie, dass mindestens 46 % der 570 Studienteilnehmer Nichtraucher sind, 185 Personen (32,5 %) haben in ihrem Leben schon einmal geraucht. Darüber hinaus war die Rate der Personen mit Familienmitgliedern, die auch von Multipler Sklerose betroffenen sind, mit knapp 4 % der 570 Teilnehmern relativ gering, auch die absolute Häufigkeit der adipösen MS-Patienten war mit 46 von 570 Personen im unteren Bereich. Im Folgenden werden die Daten der Risikofaktoren im Einzelnen vorgestellt.

4.2.1 Rauchen

Unter den 185 Personen, die rauchen oder in der Vergangenheit geraucht haben, sind 47,6 % männlich und 52,5 % weiblich. Das bedeutet, dass die Geschlechterverteilung im Vergleich zur gesamten Studie in Richtung der Männer verschoben ist. Dass prozentual gesehen mehr männliche als weibliche Teilnehmer einen aktuellen oder früheren Tabakkonsum bejahen, kann man auch daran sehen, dass der Anteil der rauchenden Patienten an allen 184 männlichen Personen bei 47,8 % liegt, wohingegen nur 25,1 % der 386 Frauen einen Tabakkonsum angeben. Hinsichtlich der Altersverteilung lässt sich feststellen, dass in etwa die Hälfte der Raucher über 50 Jahre alt ist (50,8 %) und die andere Hälfte unter 50 Jahren (49,2 %). Der höchste Raucheranteil in einer Altersgruppe findet sich unter den 30 bis 39-Jährigen, von denen 43,0 % einen Zigarettenkonsum bejahen. Darüber hinaus sind rauchende MS-Patienten am häufigsten von einem schubförmig remittierenden Verlauf betroffen (57,3 %), gefolgt von 47 Personen mit einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose (25,4 %). Auch bei der Betrachtung der Anteile von rauchenden Personen in den einzelnen MS-Typen ist erkennbar, dass relativ gesehen am häufigsten in der Patientengruppe mit schubförmig remittierender MS geraucht wird (35,0 %, sekundär chronisch: 30,0 %, primär chronisch: 23,5 %).

4.2.2 Alkoholkonsum

Nachdem der Tabakkonsum der Patienten betrachtet wurde, wird im Folgenden die weitere Noxe Alkohol analysiert. Hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses lässt sich feststellen, dass in den Patientengruppen mit den Bezeichnungen „keine Angaben“ zum Trinkverhalten und „unregelmäßigen Alkoholkonsum“ in etwa doppelt so viele Frauen wie Männer eingeschlossen sind. Die Verteilung der Geschlechter entspricht also in etwa dem Verhältnis in der gesamten Studie von doppelt so vielen weiblichen wie männlichen Patienten. Demgegenüber stehen die Teilgruppen der Personen, die entweder in geringen oder in größeren Mengen regelmäßig Alkohol zu sich nehmen oder diejenigen Studienteilnehmer mit eingetragenen Zustand nach Alkoholabusus: In diesen Patientengruppen sind deutlich mehr Männer betroffen als Frauen. So sind acht der elf Personen mit regelmäßigem Konsum von geringen Mengen Alkohol männlich (72,7 %), bei den acht Patienten, die regelmäßig größere Alkoholdosen trinken sind 87,5 % männlichen Geschlechts. Von allen 184 männlichen Studienteilnehmern bejahen 47,8 %, Alkohol zu konsumieren, unabhängig davon, ob der Konsum unregelmäßig oder regelmäßig mit größeren Mengen ist. Im Kontrast dazu liegt der Anteil der Studienteilnehmerinnen, die Alkohol trinken, unter allen 386 weiblichen Personen der durchgeführten Studie bei 32,9 %. Folglich trinkt fast jede zweite männliche Person Alkohol,

bei den Frauen weniger als jede Dritte. Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Patientenalter und Alkoholkonsum lässt sich erkennen, dass 45,6 % aller 215 Personen, in deren Unterlagen Alkoholkonsum angegeben wurde, jünger als 50 Jahren sind. Der prozentuale Wert von 45,6 % ist folglich ähnlich dem Wert bei den Rauchern (49,2 %). Bezüglich der MS-Verlaufsform lässt sich errechnen, dass der Anteil der Alkohol trinkenden Personen mit einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose mit 55,3 % in etwa auf dem prozentualen Niveau des schubförmig remittierenden Typs in der gesamten Studie liegt (53,3 %). Dahinter folgen die Studienteilnehmer mit sekundär chronisch-progredienter MS (25,1 %) und primär chronisch-progredienter Multipler Sklerose (12,1 %). In den einzelnen Verlaufsgruppen weichen die unterschiedlichen Anteile nicht so stark voneinander aber wie etwa beim Rauchverhalten: 39,3 % der schubförmig remittierenden Patienten trinken Alkohol, bei den primär chronisch-progredienten Personen sind es 38,2 % und bei den sekundär chronischen MS-Patienten 34,4 %.

4.2.3 Allergien

Im diesem Bereich wurden die verschiedenen angegebenen Allergien in Untergruppen auf bestimmte Reize aufgeteilt. So gaben die Patienten an, beispielsweise auf Medikamente wie Penicillin oder andere Antibiotika allergisch zu reagieren. Andere Personen wiederum leiden unter Nahrungsmittelallergien wie zum Beispiel Fisch oder Obstsorten. Allergische Reaktionen wie etwa auf Gräser oder Pollen wurden unter der Rubrik „Umweltreize“ zusammengefasst. Darüber hinaus wurden bei manchen Patienten auch multiple Allergien diagnostiziert, falls die Betroffenen auf mehrere Reize allergisch sind. Von den insgesamt 80 Personen mit dokumentierten Allergien fallen 34 auf medikamentöse Allergien und 32 Patienten entwickeln allergische Reaktionen, wenn sie Umweltreizen exponiert sind. Ferner leiden acht Studienteilnehmer unter Allergien gegen Nahrungsmittel und bei sechs Personen wurden multiple Allergien angegeben. In Hinsicht auf die Geschlechterverteilung ergibt sich bei den 80 MS-Patienten ein Verhältnis von 60 Frauen zu 20 Männern. Somit liegt die Verteilung von 75 % weiblichen und 25 % männlichen Studienteilnehmern über dem Verhältnis von ungefähr 2 : 1 in der gesamten Studie. Von allen 386 Frauen sind demnach 15,5 % von einer Allergie betroffen, bei den 184 Männern mit Multipler Sklerose liegt der Anteil bei 10,9 %. Das Patientenalter betreffend, sind über die Hälfte der 80 MS-Patienten mit Allergien unter 50 Jahre alt (55,0 %). Wie bei den rauchenden und trinkenden Patienten stellen die 50 Studienteilnehmer mit einem schubförmig remittierenden MS-Verlauf die größte Teilgruppe (62,5 %). Die Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose machen 21,3% und die Personen mit einem primär chronischen Typ 11,3 % aus.

4.2.4 Adipositas

Ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 spricht man von Fettleibigkeit oder Adipositas. Falls sich eine Person mit ihrem Gewicht im Bereich des BMI zwischen 25 und 30 befindet, wird sie definitionsgemäß als übergewichtig bezeichnet. Im Rahmen der durchgeführten Studie ergab sich ein Anteil von 8,1 % der 570 MS-Patienten, in deren Unterlagen ein adipöser Zustand erwähnt wurde. In den Arztbriefen und weiteren Dokumenten wurde hingegen nicht dokumentiert, ob ein MS-Patient übergewichtig ist oder nicht. Aufgrund dessen lässt sich keine Aussage zum BMI-Bereich zwischen 25 und 30 machen. Trotzdem ergaben sich einige Informationen zur Adipositas: Von den 46 adipösen Patienten sind 36 Personen weiblich (78,3 %) und 10 Teilnehmer männlich (21,7 %). Damit ist das Geschlechterverhältnis unter den fettleibigen MS-Patienten im Vergleich zur gesamten Studie in Richtung der Frauen verschoben. Von allen 386 Frauen sind 9,3 % von einer Adipositas betroffen, bei den 184 Männern liegt der Anteil der adipösen Studienteilnehmer bei 5,4 %. Hinsichtlich des Patientalters lässt sich ein Verhältnis von 34,8 % unter 50-Jährigen und 65,2 % über 50-Jährigen feststellen. Bezüglich der MS-Verlaufsformen ergibt sich eine Verteilung von 52,5 % mit einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose, 34,8 % mit sekundär chronisch-progredienten Typ und 8,7 % mit einem primär chronisch-progredienten MS-Verlauf.

4.2.5 Familienmitglieder mit Multipler Sklerose

Im Vergleich zu den bisher erwähnten Risikofaktoren Rauchen, Alkohol oder Allergien haben relativ gesehen wenige Studienteilnehmer eine weitere Person in ihrer Familie mit einer Multiplen Sklerose. Auffällig ist, dass von den 22 MS-Patienten 90,9 % weiblich sind. Im Hinblick auf das Alter der Patienten lässt sich sagen, dass acht der 22 Personen jünger als 50 Jahre sind (36,4 %). Mit deutlichen prozentualen Abstand sind allein 40,9 % zwischen 50 und 59 Jahre alt. Ferner haben die meisten der Studienteilnehmer mit einem weiteren MS-Betroffenen einen schubförmig remittierenden MS-Verlauf: Beinahe zwei Drittel der 22 Personen haben eine schubförmige Multiple Sklerose (63,6 %). Die anderen Verläufe haben eher geringer Anteile (sekundär chronisch: 18,1 %; primär chronisch: 9,1 %).

4.2.6 Hypercholesterinämie

Wie bereits in 4.1 erwähnt, stellt ein Cholesterinspiegel von über 200 mg/dl Blut das entscheidende Kriterium für die Diagnose einer Hypercholesterinämie dar. Mit Anwendung dieser Definition konnte mit den Ergebnissen der durchgeführten Studie errechnet werden, dass fast die Hälfte der 570 MS-Patienten zu hohe Cholesterinwerte hat (46,1 %). Von den 263 Studienteilnehmern sind 67,7 % weiblich und 32,3 % männlich. Dieses Verhältnis entspricht

also exakt der Verteilung in der gesamten Studie. Wenn man beide Geschlechter einzeln betrachten, sind also sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern jeweils auch 46,1 % von erhöhten Cholesterinwerten betroffen. Auffällig ist hingegen, dass nur 27 % der 263 Patienten jünger als 50 Jahre alt sind. Das liegt vermutlich an der Tatsache, dass die Prävalenz von Hypercholesterinämie im Alter steigt (78). Bei 44,9 % der 263 Patienten kommt am häufigsten der schubförmig remittierende MS-Verlauf vor, die Anteile der chronischen Typen liegen für die sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose bei 36,1 % und für den primär chronisch-progredienten Verlauf bei 13,3 %.

4.2.7 Vitamin-D-Mangel

In der Einleitung von Punkt 4.2 auf Seite 42 wurde bereits erklärt, dass im Rahmen dieser Arbeit alle Patienten mit einem Blutspiegel von unter 30 µg/l in die Patientengruppe mit Vitamin-D-Mangel aufgenommen wurden. Mit einem Anteil von 21,6 % hat mehr als jeder fünfte MS-Patient der 570 Studienteilnehmer einen Vitamin-D-Spiegel unter 30 µg/l. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung liegt das Verhältnis der 123 MS-Patienten bei 40 männlichen (32,5 %) und 83 weiblichen Personen (67,5 %), also fast identisch wie in der kompletten Studie. Von den 386 Frauen haben somit 21,5 % einen zu niedrigen Vitamin-D-Spiegel, bei den Männern beträgt der Anteil 21,7 %. Der prozentuale Anteil der Personen, die von einem Vitamin-D-Mangel betroffen sind, ist bei beiden Geschlechtern folglich fast gleich hoch. Bezüglich des Patientenalters sind mehr Patienten unter 50 Jahre alt (59,3 %). Auffällig ist zudem, dass die Anteile von Personen mit Vitamin-D-Mangel in den jüngeren Altersgruppen höher sind als unter den Patienten mit höherem Lebensalter. So haben beispielsweise 38,1 % der 29-Jährigen einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel und bei den 86 Studienteilnehmern im Alter von 30 bis 39 Jahren sind 25,6 % betroffen. Im Unterschied dazu liegt der Anteil bei den 60 bis 69-Jährigen bei 12,5 % und bei den 51 Personen, die älter als 70 Jahre sind, nur bei 3,9 %. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu der Tatsache, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel im Alter eher zunehmen, da die Eigenproduktion von Vitamin D mit zunehmendem Alter absinkt (79). In Hinsicht auf die MS-Verlaufsformen fällt auf, dass die Patienten mit einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose wie bei den bereits angesprochenen Risikofaktoren die größte Teilgruppe darstellen (61,0 %). Diese Patientengruppe ist wiederum gefolgt von den Personen mit einer sekundär chronisch-progredienten MS (19,5 %) und einem primär chronisch-progredienten Typ (8,9 %). Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Verhältnis der Diagnosezeitpunkte der Multiplen Sklerose und des zu niedrigen Vitamin-D-Spiegels, wie auf der nächsten Seite zu sehen ist.

Tabelle 15: Verhältnis des Diagnosezeitpunktes zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt des Vitamin-D-Mangels	Absolute Anzahl	Relative Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	5	4,1
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	24	19,5
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	16	13,0
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	19	15,4
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	16	13,0
Innerhalb der Jahre 21 bis 30 nach der Diagnose der MS	13	10,6
Später als 30 Jahren nach der Diagnose der MS	4	3,2
Keine Angabe	26	21,1
Gesamte Patientenzahl	123	100

In der Tabelle 15 ist erkennbar, dass den vier Patienten, die ihre Diagnose eines zu niedrigen Vitamin-D-Spiegels vor der Multiplen Sklerose erhalten haben (4,1 %), 67 Patienten gegenüberstehen, bei denen der Vitamin-D-Mangel erst nach der neurologischen Autoimmunerkrankung erkannt wurde (54,5 %). Auffällig ist zudem, dass der Anteil der Personen, bei denen die MS und der niedrige Spiegel an Vitamin D gleichzeitig festgestellt wurden (19,5%), größer ist als bei anderen Komorbiditäten (siehe 4.9 Respiratorische Komorbiditäten: 10,5 %; siehe 4.11: Tumorerkrankungen: 7,5 %). Das liegt vermutlich an der Tatsache, dass der Vitamin-D-Spiegel bei einem Verdacht auf eine Multiple Sklerose mittlerweile routinemäßig mitbestimmt wird, um einen eventuellen Mangel unmittelbar therapieren zu können.

4.2.8 Anzahl der Risikofaktoren

Um einen Eindruck von der Gesamtheit der Risikofaktoren zu erhalten, wurden die verschiedenen Faktoren zusammengezählt und die prozentualen Häufigkeiten der Anzahl an Risikofaktoren errechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 : Anzahl der Risikofaktoren

Anzahl der Risikofaktoren	Patientenanzahl	Prozentuale Häufigkeit in [%]
0	119	20,9
1	186	32,6
2	149	26,1
3	84	14,7
4	29	5,1
5	2	0,4
6	1	0,2
Gesamt	570	100

Im Durchschnitt wurden bei jedem MS-Patienten der 570 Studienteilnehmer zwischen einem und zwei Risikofaktoren angegeben (1,52, SD: 1,16). Nur etwa jede fünfte Person der durchgeführten Studie unterliegt keinem Risikofaktoren. Fast jeder dritte MS-Patient hat genau einen Risikofaktor und bei mehr als jeder vierten Person wurden zwei Risikofaktoren angegeben.

Interessant gestaltet sich zudem die Frage, ob hinsichtlich der Anzahl der Risikofaktoren ein Unterschied zwischen Männern und Frauen besteht: So liegt der Durchschnitt bei den weiblichen Studienteilnehmern bei 1,44 Risikofaktoren, bei den Männern bei 1,71. Das bedeutet, dass die männlichen Patienten minimal mehr Risikofaktoren exponiert sind als die 386 Patientinnen. Bei den verschiedenen Altersgruppen befinden sich die durchschnittlichen Zahlen an Risikofaktoren zwischen 1,00 bei den Personen zwischen 80 und 89 Jahren und 1,71 bei den Studienteilnehmern, die ein Lebensalter zwischen 40 und 49 Jahren haben. Darüber hinaus muss auch auf die Verteilung der Risikofaktoren in den drei wichtigen MS-Typen eingegangen werden: So unterliegen die 303 Patienten mit einer schubförmig remittierenden Verlaufsform im Schnitt 1,54 Risikofaktoren. Bei den 157 Personen mit einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose liegt der Durchschnitt fast identisch bei 1,55 Risikofaktoren. Die 68 Studienteilnehmer mit einer primär chronisch-progredienten MS sind vergleichsweise etwas weniger Risikofaktoren (1,35 im Durchschnitt) exponiert. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass keine Auffälligkeiten bei den verschiedenen MS-Verlaufsformen hinsichtlich der Zahl der Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum oder Hypercholesterinämie bestehen.

In der Thematik zur Assoziation zwischen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen besteht ein weiterer, interessanter Aspekt in der Frage, ob eine hohe Anzahl an Risikofaktoren auch mit einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten einhergeht. Im Methodenteil dieser Arbeit wurde bereits erwähnt, dass für die Überprüfung dieser Frage die sogenannte Spearman-Korrelation verwendet wurde. Mithilfe dieser Korrelation konnte errechnet werden, dass der Korrelationskoeffizient für die Beziehung zwischen der Zahl der Risikofaktoren und der Anzahl der Begleiterkrankungen einen Wert von 0,126 annimmt. Durch den zusätzlichen p-Wert von 0,003 und wieder einem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ kann man sagen, dass sich der Korrelationskoeffizient von 0,126 statistisch signifikant von null unterscheidet. Darüber hinaus gilt für den Korrelationskoeffizienten im Allgemeinen, dass ein Wert von null auf keinen linearen Zusammenhang und ein Wert von eins auf eine starke lineare Beziehung hinweist (80). Bei einem Koeffizienten von 0,126 bedeutet dies demnach, dass ein schwacher linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Risikofaktoren und der Zahl der Begleiterkrankungen herrscht. Das Ergebnis in dieser Studie weist folglich darauf hin, dass eine Beziehung zwischen der Anzahl der Komorbiditäten und der Zahl der Risikofaktoren zwar vorhanden ist, aber nicht sehr stark ausgeprägt ist. In der Literatur konnten keine vergleichbaren Studien zu dieser Thema gefunden werden. Aufgrund dessen besteht noch ein großer Bedarf, die mögliche Beziehung

zwischen der Anzahl der Begleiterkrankungen und der Zahl der Risikofaktoren noch genauer zu erforschen.

4.3 Überblick über die Komorbiditäten von Multipler Sklerose

Hinsichtlich der Häufigkeiten der Komorbiditäten kann man sagen, dass fast 25 % der Teilnehmer keine Begleiterkrankung haben, fast ein Fünftel der Studienteilnehmer hat neben Multipler Sklerose genau eine Komorbidität und fast 17 % der MS-Patienten haben zwei zusätzliche Krankheiten. Begleiterkrankungen, die in der Literatur häufiger beschrieben werden, wurden in der durchgeführten Studie einzeln untersucht. Zu diesen Komorbiditäten zählen die arterielle Hypertonie, die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus und die neurologische Erkrankung Migräne: Mehr als ein Fünftel der 570 Patienten mit Multipler Sklerose (20,9 %) leiden zusätzlich noch unter einem erhöhten Blutdruck. Im Gegensatz dazu haben weniger als 10 % der Patienten einen Diabetes (6,1 %) oder eine Migräne (8,8 %). In der Tabelle 17 auf den nächsten Seiten werden nun die Häufigkeiten und die zugehörigen Prozentwerte für die einzelnen Gruppen der Komorbiditäten gezeigt. Bei jedem Typ der verschiedenen Begleiterkrankungen werden die häufigsten Komorbiditäten genannt. In den sich anschließenden Punkten werden die Krankheiten im Einzelnen betrachtet.

Tabelle 17: Häufigkeiten der Begleiterkrankungen

Komorbiditäten	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Kardiovaskuläre Erkrankungen		
• Gesamte Anzahl	105	18,4
• Herzrhythmusstörungen	29	5,1
• Schlaganfall	19	3,3
• Venenthrombose	14	2,5
• Herzklappenerkrankungen	11	1,9
Respiratorische Erkrankungen		
• Gesamte Anzahl	68	11,9
• Pneumonie	21	3,7
• Asthma bronchiale	17	3,0
• Schlafapnoe-Syndrom	9	1,6
• COPD	6	1,0
Gastrointestinale Erkrankungen		
• Gesamte Anzahl	60	10,5
• Gastritis	14	2,5
• Hepatitis	8	1,4
• (Reflux-) ösophagitis	5	0,9
• Morbus Crohn	4	0,7
Autoimmunerkrankungen		
• Gesamte Anzahl	21	3,7
• Hashimoto-Thyreoiditis	13	2,1

<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Rheumatoide Arthritis • Vaskulitis 	<p>6</p> <p>3</p> <p>1</p>	<p>1,1</p> <p>0,5</p> <p>0,2</p>
<p>Tumorerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Anzahl • Brust (Mammakarzinom) • ZNS oder PNS (z.B. Meningeom) • Weibliche Genitale (z.B. Cervixkarzinom) • Knochen, Muskel, Bindegewebe 	<p>62</p> <p>12</p> <p>11</p> <p>10</p> <p>6</p>	<p>10,9</p> <p>2,1</p> <p>1,9</p> <p>1,8</p> <p>1,1</p>
<p>Hauterkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Anzahl • Neurodermitis • Exanthem • Pityriasis 	<p>27</p> <p>11</p> <p>3</p> <p>3</p>	<p>4,7</p> <p>1,9</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p>
<p>Psychiatrische Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Anzahl • Depression • Organisch affektive Störung • Angst- und Panikstörung • Anpassungsstörung 	<p>155</p> <p>113</p> <p>13</p> <p>8</p> <p>7</p>	<p>27,2</p> <p>19,8</p> <p>2,3</p> <p>1,4</p> <p>1,2</p>
<p>Endokrinologische Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Anzahl • Hypothyreose • Struma • Hyperthyreose • Cushing-Syndrom 	<p>72</p> <p>41</p> <p>22</p> <p>12</p> <p>1</p>	<p>12,6</p> <p>7,2</p> <p>3,9</p> <p>2,1</p> <p>0,2</p>
<p>Neurologische Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Anzahl • Karpaltunnelsyndrom • Chronisches Schmerzsyndrom • Restless-Legs-Syndrom • Trigeminusneuraglie • Spannungskopfschmerz 	<p>95</p> <p>17</p> <p>17</p> <p>14</p> <p>9</p> <p>8</p>	<p>16,7</p> <p>3,0</p> <p>3,0</p> <p>2,5</p> <p>1,6</p> <p>1,4</p>
<p>Urologische Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Anzahl • Harnwegsinfekt • Prostatahyperplasie • Epididymitis 	<p>86</p> <p>71</p> <p>5</p> <p>3</p>	<p>15,1</p> <p>12,5</p> <p>0,9</p> <p>0,5</p>
<p>Unfallchirurgie/ Orthopädie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Anzahl • Bandscheibenvorfall • Fraktur • Lumbalgie oder LWS-Syndrom • Orthopädische oder unfallchirurgische Operation • Osteoporose 	<p>116</p> <p>25</p> <p>21</p> <p>21</p> <p>12</p> <p>11</p>	<p>20,4</p> <p>4,4</p> <p>3,7</p> <p>3,7</p> <p>2,1</p> <p>1,9</p>

Allgemeinchirurgie/ Viszeralchirurgie		
• Gesamte Anzahl	91	16,0
• Appendektomie	27	4,7
• Tonsillektomie	24	4,2
• Hysterektomie	16	2,8
Sonstige Erkrankungen		
• Gesamte Anzahl	116	20,4
• Anämie, davon	20	3,5
Eisenmangelanämie	12	2,1
• Hyperurikämie	10	1,8
• Demenz	9	1,6

In den in der Tabelle 17 aufgelisteten absoluten Zahlen und Häufigkeiten lassen sich folgende wichtige Ergebnisse feststellen: Die häufigsten Begleiterkrankungen sind mit mehr als 27 % der 570 MS-Patienten die psychiatrischen Komorbiditäten, fast jede fünfte Person aller Studienteilnehmer hat eine Depression als Nebendiagnose. Auch im systematischen Review des ECTRIMS von 2015 zählen Depressionen zu den häufigsten Begleiterkrankungen (65). Im Vergleich zur Depression treten Angst- und Panikstörungen und eine organisch affektive Störung eher weniger auf. Neben den psychiatrischen Komorbiditäten sind auch die neurologischen Begleiterkrankungen mit mehr als 20 % der 570 Personen sehr zahlreich vertreten. Mit 18,4 % der Studienteilnehmer ist zudem fast ein Fünftel aller Personen zusätzlich von einer kardiovaskulären Erkrankung im Allgemeinen betroffen. Darüber hinaus lässt sich anhand der Daten in Tabelle 17 erkennen, dass Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Tyreoiditis oder Psoriasis und Hauterkrankungen wie Neurodermitis vergleichsweise seltener auftreten. Respiratorische und gastrointestinale Begleiterkrankungen und auch Tumorerkrankungen haben jeweils ungefähr eine Häufigkeit von ungefähr 10 % der 570 Studienteilnehmer. Ferner hat jeder achte MS-Patient eine endokrinologische Komorbidität, wobei hierbei die Schilddrüsenunterfunktion die häufigste Begleiterkrankung ist. Diabetes mellitus wird als spezielle Komorbidität in 5.2 gesondert ausgewertet. Im Bereich der Orthopädie und Unfallchirurgie lag die Häufigkeit der beschriebenen Diagnosen bei knapp über 20 %. In der Allgemein- und Viszeralchirurgie wurden der Appendix und die Tonsillen am häufigsten entfernt. Auffällig war zudem im Fachbereich der Urologie, dass jeder achte Patient mit Multipler Sklerose schon einmal einen Harnwegsinfekt hatte. Weitere in den Patientenakten erwähnte Begleiterkrankungen wie die Anämie oder die Hyperurikämie wurden unter „Sonstige Erkrankungen“ zusammengefasst.

4.4 Zusammenhang zwischen Komorbidität und Patientengeschlecht

Tabelle 18: Beziehung zwischen Patientengeschlecht und Komorbidität

Zur allgemeinen Übersicht listet die folgende Tabelle für jede Komorbidität das Geschlechterverhältnis, die Gesamtprävalenz und die prozentualen Anteile sowohl für Frauen als auch für Männer auf.

Komorbiditäten	Geschlecht (w: m) in [%]	Gesamte Prävalenz in [%]	Anteil bei Frauen in [%]	Anteil bei Männern in [%]	p-Wert im Fisher-Exakt-Test	p-Wert nach Bonferroni-Korrektur
Kardiovaskulär	62,9 : 37,1	18,4	17,1	21,2	0,249	1
Bluthochdruck	60,0 : 40,0	20,9	18,4	26,1	0,037	0,555
Respiratorisch	60,3 : 39,7	11,9	10,6	14,7	0,169	1
Gastrointestinal	71,7 : 28,3	10,5	11,1	9,2	0,561	1
Tumoren	85,5 : 14,5	10,9	13,7	4,9	0,001	0,015
Haut	81,3 : 18,9	5,4	6,7	3,3	0,119	1
Autoimmun	85,7 : 14,3	3,7	4,7	1,6	0,064	0,96
Psychiatrisch	72,9 : 27,1	27,2	29,3	22,8	0,109	1
Endokrinologisch	79,2 : 20,8	12,8	14,8	8,2	0,030	0,45
Diabetes mellitus	54,3 : 45,7	6,1	4,9	8,7	0,093	1
Neurologisch	67,4 : 32,6	16,7	16,6	16,8	1,000	1
Migräne	86,0 : 14,0	8,8	11,1	3,8	0,004	0,06
Urologisch	75,6 : 24,4	15,1	16,8	11,4	0,104	1
UCH/ Orthopädie	65,5 : 34,5	20,4	19,7	21,7	0,579	1
Allgemein-/ Viszeralchirurgie	78,0 : 22,0	16,0	18,4	10,9	0,027	0,405

In der Darstellung in Tabelle 18 ist ersichtlich, dass das Geschlechterverhältnis bei den einzelnen Gruppen der Komorbiditäten sehr unterschiedlich sein kann: So entspricht die Korrelation bei den kardiovaskulären, respiratorischen und neurologischen Begleiterkrankungen am ehesten dem Verhältnis von 67,7 % weiblichen zu 32,3 % männlichen Personen in der gesamten Studie. Bei den meisten anderen Komorbiditäten (Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Hauterkrankungen, Migräne, etc.) hingegen ist die Verteilung in Richtung der weiblichen Studienteilnehmerinnen verschoben. Daraus ergibt sich, dass die prozentualen Anteile der betroffenen Frauen bei unterschiedlichen Begleiterkrankungen oftmals größer sind als die Gesamtprävalenzen der Komorbiditäten unter allen 570 MS-Patienten: So liegen die Anteile der weiblichen Personen bei den Tumoren, der Migräne, den Hauterkrankungen und den psychiatrischen, endokrinologischen und urologischen Erkrankungen auf einem höheren Niveau als die jeweilige, gesamte Prävalenz unter allen 570 Patienten. Im Gegensatz dazu liegen die Häufigkeiten der Männer bei diesen Komorbiditäten jeweils unter der gesamten Häufigkeit. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei anderen Begleiterkrankungen wie der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, den kardiovaskulären und den respiratorischen Krankheiten zeigt sich das umgekehrte Bild: Von diesen Komorbiditäten sind die männlichen

Studienteilnehmer prozentual häufiger betroffen im Vergleich zur Prävalenz der jeweiligen Begleiterkrankung unter allen 570 Patienten. Ein interessanter Aspekt in diesem Zusammenhang gestaltet sich in der Frage, ob sich die Häufigkeiten der männlichen und weiblichen Patienten bei den verschiedenen Komorbiditäten statistisch signifikant unterscheiden. Wie bereits im Methodenteil 3 dargestellt, wurde für die Testung des genannten Zusammenhangs der Fisher-Exakt-Test angewendet. In der Tabelle 18 auf der vorherigen Seite finden sich in der rechten Spalte die zugehörigen p-Werte. Anhand dieser kann man sehen, dass die Werte bei der arteriellen Hypertonie, der Migräne, den Tumoren, den allgemein-chirurgischen Operationen und den endokrinologischen Begleiterkrankungen unter dem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ liegen (gelb hinterlegt). Nach der Bonferroni-Korrektur zur Vermeidung der Alpha-Fehler-Kumulierung hat nur noch die Kategorie der malignen Erkrankungen einen Wert unter 0,05. Dass bedeutet, dass sich die Prävalenzen von Männern und Frauen bei den Tumoren statistisch signifikant unterscheiden. Daraus resultierend bewahrt sich die alternative Hypothese, die im Methodenteil 3.1 aufgestellt wurde. Bei den anderen Begleiterkrankungen besteht hingegen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeiten von weiblichen und männlichen Patienten bei den einzelnen Komorbiditäten. Folglich trifft bei diesen die in 3.1 formulierte Nullhypothese zu.

4.5 Zusammenhang zwischen MS-Verlaufsform und Komorbidität

Tabelle 19: Beziehung zwischen den MS-Typen und den Komorbiditäten

In der dargestellten Tabelle 19 wurde eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der MS-Verlaufstypen in den einzelnen Subgruppen der Begleiterkrankungen gegeben.

Komorbiditäten	RRMS	PPMS	SPMS	Blande oder atypisch	Keine Angaben	Gesamte Anzahl
Kardiovaskulär	41	17	41	0	6	105
Bluthochdruck	48	27	41	0	3	119
Respiratorisch	26	12	24	0	6	68
Gastrointestinal	28	4	23	0	5	60
Tumore	26	10	23	0	3	62
Haut	17	3	10	0	1	31
Autoimmun	14	1	4	1	1	21
Psychiatrisch	68	13	67	1	6	155
Endokrinologisch	34	10	21	0	7	72
Diabetes mellitus	12	8	14	0	1	35
Neurologisch	47	10	29	0	9	95
Migräne	35	3	7	1	4	50
Urologisch	26	10	47	0	3	86
UCH/ Orthopädie	50	20	40	0	6	116
Allgemeinchirurgie	48	13	27	0	3	91
Gesamt	303	68	157	2	40	570

In der Übersicht auf der vorherigen Seite kann man erkennen, dass der schubförmig-remittierende MS-Typ bis auf wenige Ausnahmen wie Diabetes mellitus oder urologische Begleiterkrankungen bei den meisten Subgruppen prozentual am häufigsten vertreten ist. Dahinter folgt fast immer die sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform. Auffällig ist hierbei, dass der schubförmige Typ und die sekundär chronische Form manchmal fast genauso häufig auftreten. Dies ist beispielsweise bei den kardiovaskulären oder psychiatrischen Komorbiditäten der Fall. Der primär chronisch-progrediente MS-Typ ist prozentual gesehen eher weniger vertreten. Dies entspricht dem geringen Anteil von 68 Personen aus 570 MS-Patienten. Im vorherigen Punkt 4.4 wurde bereits untersucht, ob die Häufigkeiten zwischen Frauen und Männern in den einzelnen Begleiterkrankungen statistisch signifikant voneinander abweichen. Ein weiterer Gesichtspunkt liegt in der Frage, ob sich die Häufigkeiten der einzelnen Komorbiditäten in den drei wichtigsten MS-Verlaufsformen (schubförmig remittierend, primär chronisch-progredient, sekundär chronisch-progredient) statistisch signifikant unterscheiden. Die zu testende Nullhypothese, dass die verschiedenen Typen der Multiplen Sklerose in ihren Häufigkeiten nicht von einander abweichen, wurde, wie bereits im Methodenteil 3.1 dargestellt, mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Dessen errechnete p-Werte finden sich in der Tabelle 20. Die p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind in der rechten Spalte aufgelistet. In der folgenden Tabelle finden sich zudem auch noch einmal die einzelnen Häufigkeiten bei den drei wichtigen MS-Verlaufsformen.

Tabelle 20: Beziehung zwischen MS-Verlaufsform und Begleiterkrankung

Komorbiditäten	Gesamte Prävalenz in [%]	RRMS in [%]	PPMS in [%]	SPMS in [%]	p-Wert im Chi-Quadrat-Test	p-Wert nach Bonferroni-Korrektur
Kardiovaskulär	18,4	13,5	25,0	26,1	0,002	0,03
Bluthochdruck	20,9	15,8	39,1	26,1	< 0,001	0,015
Respiratorisch	11,9	8,6	17,6	15,3	0,029	0,435
Gastrointestinal	10,5	9,2	5,6	14,6	0,084	1
Tumore	10,9	8,6	14,7	14,6	0,090	1
Haut	5,4	5,6	4,4	6,4	0,841	1
Autoimmun	3,7	4,6	2,5	1,5	0,248	1
Psychiatrisch	27,2	22,4	19,1	42,7	< 0,001	0,015
Endokrinologisch	12,8	11,2	14,7	13,4	0,651	1
Diabetes mellitus	6,1	4,0	11,8	8,9	0,019	0,285
Neurologisch	16,7	18,3	14,7	18,5	0,668	1
Migräne	8,8	11,6	4,4	4,6	0,015	0,225
Urologisch	15,1	8,6	16,2	29,9	< 0,001	0,015
UCH/ Orthopädie	20,4	16,5	29,4	25,5	0,014	0,21
Allgemeinchirurgie	16,0	15,8	19,1	17,2	0,789	1

Im Hinblick auf die Prävalenzwerte in den jeweiligen MS-Verlaufsformen ist erkennbar, dass die prozentualen Häufigkeiten unter den Personen mit einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose häufig unter den gesamten Prävalenzen liegen. Im Kontrast dazu befinden sich die Werte bei der primär und sekundär chronischen MS oft über den Anteilen der Betroffenen unter allen 570 Patienten. Je nach Komorbidität ist entweder der Anteil bei der primär chronischen MS oder bei der sekundär chronischen Multiplen Sklerose am größten. Anhand der Tabelle kann man zudem feststellen, dass bei mehr als der Hälfte der Erkrankungsbereiche (gelb hinterlegt: z.B. kardiovaskulär) die p-Werte unter dem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ liegen. Nach der Bonferroni-Korrektur haben demzufolge nur die Subgruppen der arteriellen Hypertonie und der kardiovaskulären, urologischen und psychiatrischen Komorbiditäten einen Wert unter 0,05. Demzufolge kann bei diesen vier Gruppen die Nullhypothese nicht angenommen werden, es besteht folglich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Häufigkeiten der einzelnen Komorbiditäten bei den drei MS-Verlaufsformen. Bei den anderen Begleiterkrankungen wie den neurologischen oder gastrointestinalen Krankheiten besteht hingegen keine signifikante Abweichung.

4.6 Zusammenhang zwischen Patientenalter, Diagnosezeitpunkt und Komorbidität

Tabelle 21: Patientenalter in den einzelnen Begleiterkrankungen

Die Tabelle 21 zeigt die Altersverteilung der Patienten bei den einzelnen Komorbiditäten.

Komorbiditäten	18 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	80 – 89	Gesamt
Kardiovaskulär	2	8	16	32	22	19	6	105
Bluthochdruck	3	4	11	44	30	18	9	119
Respiratorisch	1	3	9	26	17	10	2	68
Gastrointestinal	0	8	5	23	14	8	2	60
Tumore	3	3	7	22	18	6	3	62
Haut	0	6	9	11	2	4	0	31
Autoimmun	1	4	3	9	1	3	0	21
Psychiatrisch	6	12	37	54	33	12	1	155
Endokrinologisch	3	7	9	25	19	8	1	72
Diabetes mellitus	1	1	2	12	10	8	1	35
Neurologisch	0	11	16	38	20	9	1	95
Migräne	8	14	6	18	3	1	0	50
Urologisch	1	3	12	37	14	16	3	86
UCH/ Orthopädie	0	6	17	44	29	18	2	116
Allgemeinchirurgie	1	11	16	38	13	10	2	91
Gesamt	42	86	110	185	96	42	9	570

Anhand der vorherigen Tabelle 21 kann man sehen, dass die prozentualen Anteile an erkrankten Personen bei den einzelnen Komorbiditäten in den verschiedenen Altersgruppen sehr unterschiedlich sind. So sind unter den eher jüngeren Patienten unter 50 Jahren eher weniger Menschen von einer Begleiterkrankungen betroffen als beispielsweise in der Gruppe der 50 bis 70-Jährigen.

Tabelle 22: Übersicht zum Patientenalter und zu den Diagnosezeitpunkten

In der nächsten Tabelle wird das Durchschnittsalter der Patienten mit entsprechender Standardabweichung in Jahren und der Anteil der über 50 Jahre alten Personen in den entsprechenden Komorbiditätengruppen dargestellt. Außerdem ist bei jeder Komorbidität auch der Anteil der Personen aufgelistet, welche die Diagnose ihrer zusätzlichen Krankheit nach der Multiplen Sklerose erhalten haben:

Komorbiditäten	Prävalenz in [%]	Durchschnittsalter in Jahren (SD in Klammer)	Anteil der + 50-Jährigen in [%]	Diagnosezeitpunkt nach MS
Kardiovaskulär	18,4	58,3 (13,6)	75,2	39 von 58 (67,2 %)
Bluthochdruck	20,9	60,4 (12,7)	84,9	11 von 15 (73,3 %)
Respiratorisch	11,9	58,3 (12,2)	80,9	29 von 38 (76,3 %)
Gastrointestinal	10,5	56,2 (12,3)	78,3	11 von 15 (73,3 %)
Tumore	10,9	57,2 (13,0)	79,0	29 von 40 (72,5 %)
Haut	5,4	51,2 (9,3)	53,1	11 von 15 (73,3 %)
Autoimmun	3,7	51,4 (13,2)	61,9	4 von 9 (44,4 %)
Psychiatrisch	27,2	53,3 (11,7)	64,5	43 von 60 (71,7 %)
Endokrinologisch	12,8	55,2 (12,7)	73,6	10 von 20 (50,0 %)
Diabetes mellitus	6,1	60,9 (11,9)	88,6	3 von 8 (37,5 %)
Neurologisch	16,7	54,4 (12,2)	71,6	20 von 28 (71,4 %)
Migräne	8,8	43,7 (12,7)	44,0	10 von 22 (45,4 %)
Urologisch	15,1	58,5 (11,8)	81,4	43 von 45 (95,6 %)
UCH/ Orthopädie	20,4	58,0 (13,8)	80,2	22 von 37 (59,5 %)
Allgemeinchirurgie	16,0	54,3 (11,5)	69,2	8 von 25 (32,0 %)

Bezüglich des durchschnittlichen Lebensalters kann man feststellen, dass fast alle Werte der Komorbiditäten bis auf das mittlere Alter bei der Migräne (43,4 Jahre) im Bereich zwischen 51 und 61 Jahren liegen und somit über dem mittleren Patientenalter von 51,0 Jahren in der gesamten MS-Studie. Zudem ist bei allen Begleiterkrankungen mit Ausnahme der Hauterkrankungen und der Migräne ein Großteil der betroffenen Personen über 50 Jahre alt. Im Hinblick auf die Diagnosezeitpunkte lässt sich anhand der Daten in Tabelle 22 erkennen, dass bei den meisten Begleiterkrankungen ein Großteil der Krankheiten nach der Multiplen Sklerose diagnostiziert wird. Diabetes mellitus, Migräne, die Autoimmunerkrankungen, die Endokrinopathien und die allgemein chirurgischen Operationen sind in diesem Kontext Ausnahmen.

4.7 Häufig in der Literatur beschriebene Komorbiditäten

Nachdem bisher auf die allgemeinen Daten der Komorbiditäten wie Alters- und Geschlechterverteilung eingegangen wurde, werden nun in den folgenden Punkten die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen und deren entsprechen Komorbiditäten im Detail geschildert. Die Häufigkeiten der drei Komorbiditäten Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Migräne werden in diesem Unterkapitel gesondert ausgewertet. Mit 119 Patienten hat mehr als ein Fünftel der 570 Personen eine arterielle Hypertonie (20,9 %), 35 MS-Patienten sind von einem Diabetes mellitus betroffen (6,1 %) und beinahe jeder Zehnte gab an, neben der Multiplen Sklerose an einer Migräne zu leiden (50 Personen, 8,8 %).

4.7.1 Arterielle Hypertonie

Tabelle 23: Verteilung von Geschlecht, Alter und Verlaufsform

Einteilung der Patienten in Altersgruppen, MS-Verlaufsformen und nach Geschlecht

Patientenalter	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Gesamt
Schubförmig remittierende Verlaufsform	m: 3 w: 0	m: 0 w: 3	m: 0 w: 5	m: 7 w: 16	m: 4 w: 7	m: 1 w: 1	m: 0 w: 1	m: 15 w: 33 gesamt: 48
Primär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 0	m: 4 w: 2	m: 5 w: 5	m: 4 w: 2	m: 3 w: 1	m: 17 w: 10 gesamt: 27
Sekundär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 2 w: 2	m: 8 w: 6	m: 3 w: 6	m: 0 w: 9	m: 1 w: 3	m: 14 w: 27 gesamt: 41
Keine Angaben	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 0	m: 0 w: 1	m: 0 w: 0	m: 1 w: 0	m: 0 w: 0	m: 2 w: 1 gesamt: 3
Männlich und weiblich gesamt	m: 3 w: 0	m: 0 w: 4	m: 4 w: 7	m: 19 w: 25	m: 12 w: 18	m: 6 w: 12	m: 4 w: 5	m: 48 w: 71
Gesamt	3	4	11	44	30	18	9	119

Bereits in Tabelle 18 wurde dargestellt, dass das Geschlechterverhältnis von weiblichen zu männlichen MS-Patienten bei 60,0 % zu 40 % liegt. Die Geschlechterverteilung verschiebt sich also im Vergleich zum Verhältnis von Frauen und Männer in der gesamten Studie (67,7 % zu 32,3 %) in Richtung der männlichen Patienten. Das Durchschnittsalter aller 119 Patienten mit Bluthochdruck und MS liegt bei 60,4 Jahren (siehe Tabelle 18). Die Gruppe der 50- bis 69-Jährigen macht mit 62,2 % an allen Menschen mit arterieller Hypertonie und Multipler Sklerose den größten Anteil aus. Wenn man sich die Zahlen der Personen mit beiden Erkrankungen in den einzelnen Altersgruppen ansieht, fällt auf, dass bei den unter 50-Jährigen immer weniger als 10 % aller Personen von arterieller Hypertonie betroffen sind. Mit steigendem Lebensalter

nimmt die Prävalenz aber überproportional zu: So haben 23,8 % von allen 185 Patienten zwischen 50 und 59 Jahren Bluthochdruck, bei den 60- bis 69-Jährigen sind es schon 42,9 %. Alle neun Personen zwischen 80 und 89 Jahren haben neben der Multiplen Sklerose auch eine arterielle Hypertonie (siehe Tabelle 21). Der häufigste Verlaufstyp ist die schubförmig remittierende Verlaufsform mit 40,3 % aller von arterieller Hypertonie Betroffenen. Der Anteil der Patienten mit primär chronisch-progredienter MS an allen Personen mit Bluthochdruck liegt bei 22,7 %. In Tabelle 23 ist zudem erkennbar, dass Frauen mit Bluthochdruck am häufigsten einen schubförmig remittierenden MS-Verlauf haben (33 weibliche Personen) und verhältnismäßig wenige Frauen die primär chronisch-progrediente Form (10 weibliche Personen). Im Gegensatz dazu ist die Verteilung der MS-Typen bei den Männern mit 15 schubförmig remittierenden, 17 primär und 14 sekundär chronisch-progredienten Verläufen vergleichsweise eher ausgeglichen. Von allen 303 Patienten mit einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose haben 15,8 % eine arterielle Hypertonie und bei der sekundär chronischen MS waren von 157 Patienten 26,1 % von Bluthochdruck betroffen. Bei dem primär chronisch-progredienten Typ haben sogar 39,7 % von 68 Patienten eine arterielle Hypertonie.

Neben der Häufigkeiten von Bluthochdruck in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Verlaufsform konnte bei fünfzehn Patienten mit MS und arterieller Hypertonie aus ihren Patientenakten entnommen werden, ob ihr Bluthochdruck vor der Diagnose der Multiple Sklerose diagnostiziert wurde oder ob erst danach bekannt wurde, dass die Patienten auch dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte aufweisen. Dabei wurde bei vier Personen die arterielle Hypertonie schon vor der Multiplen Sklerose diagnostiziert. Die anderen elf Patienten erhielten ihre Diagnose des Bluthochdrucks nach der Diagnose Multiple Sklerose: Bei drei Patienten wurde die arterielle Hypertonie innerhalb der ersten fünf Jahre nach der MS-Diagnose festgestellt, bei vier Personen zwischen den Jahren 6 und 10. Bei jeweils zwei von Multipler Sklerose Betroffenen wurde der Bluthochdruck innerhalb der Jahre 11 bis 20 beziehungsweise 21 bis 30 Jahren nach MS-Diagnose entdeckt. Bei den restlichen 104 Patienten mit arterieller Hypertonie war aus den vorhandenen Arztbriefen aus dem Bezirksklinikum Regensburg und externen Krankenhäusern keine Aussage darüber möglich, ob der Bluthochdruck vor oder nach der Multiplen Sklerose auftrat.

4.7.2 Diabetes mellitus

Tabelle 24: Verteilung von Geschlecht, Alter und Verlaufsform

In der folgenden Tabelle werden die Patienten in sieben Altersgruppen eingeteilt und ihrer MS-Verlaufsform zugeordnet. Zusätzlich wird noch nach dem Geschlecht der Patienten (männlich:m, weiblich:w) unterschieden. Insgesamt sind 35 Patienten mit Multipler Sklerose auch von einem Diabetes mellitus betroffen.

Patientenalter in Jahren	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Gesamt
Schubförmig remittierende Verlaufsform	m: 0 w: 1	m: 1 w: 0	m: 0 w: 0	m: 2 w: 4	m: 1 w: 2	m: 0 w: 1	m: 0 w: 0	m: 4 w: 8 gesamt: 12
Primär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 2 w: 1	m: 2 w: 0	m: 0 w: 2	m: 1 w: 0	m: 5 w: 3 gesamt: 8
Sekundär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 1	m: 1 w: 2	m: 4 w: 0	m: 0 w: 5	m: 0 w: 0	m: 6 w: 8 gesamt: 14
Keine Angaben	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 0 gesamt: 1
Männlich/ weiblich gesamt	m: 0 w: 1	m: 1 w: 0	m: 1 w: 1	m: 5 w: 7	m: 8 w: 2	m: 0 w: 8	m: 1 w: 0	m: 16 w: 19
Gesamt	1	1	2	12	10	8	1	gesamt: 35

An den Häufigkeitswerten in Tabelle 24 ist erkennbar, dass die Geschlechterverteilung beinahe bei 1 : 1 im Vergleich zum Verhältnis der gesamten 570 Studienteilnehmern von ungefähr zwei Patientinnen zu einem Patienten liegt. Neben des durchschnittlichen Lebensalters von 60,9 Jahren lässt sich feststellen, dass 88,6 % der 35 Betroffenen mindestens 50 Jahre alt sind, also prozentual noch mehr als bei der arteriellen Hypertonie (84,9 %). Bei den Verläufen einer schubförmig remittierenden und einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose sind die Frauen zahlreicher vertreten, bei der primär chronisch-progredienten Verlaufsform sind hingegen mehr Männer von Diabetes mellitus betroffen. Bei acht der 35 Patienten mit Diabetes mellitus und Multipler Sklerose konnte anhand der entsprechenden Patientenakten nachvollzogen werden, ob die Betroffenen die zusätzliche Diagnose der Zuckerkrankheit vor der MS erhalten haben oder erst danach. Vier der acht Patienten erhielten ihre Diagnose des Diabetes schon vor der neurologischen Autoimmunerkrankung und bei einer Person wurden beide Krankheiten gleichzeitig diagnostiziert. Von den restlichen drei Betroffenen wurde der Diabetes bei zwei Personen innerhalb von zehn Jahren nach der MS-Diagnose erkannt und bei einer innerhalb von 20 Jahren. Aufgrund der geringen Zahl dieser Patienten lässt sich keine hundertprozentige Aussage darüber machen, ob hier ein statistischer Zusammenhang besteht, ob Multiple Sklerose eher erst nach dem Diabetes auftritt.

4.7.3 Migräne

Tabelle 25: Verteilung von Geschlecht, Alter und Verlaufsform

In der nächsten Tabelle werden die Patienten wieder in sieben Altersgruppen eingeteilt und ihrer MS-Verlaufsform zugeordnet. Zusätzlich werden die Patienten noch nach dem Geschlecht (männlich:m, weiblich:w) unterschieden. Insgesamt sind 50 Patienten mit Multipler Sklerose auch von einer Migräne betroffen.

Patientenalter in Jahren	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Gesamt
Schubförmig remittierende Verlaufsform	m: 0 w: 8	m: 1 w: 10	m: 3 w: 1	m: 2 w: 8	m: 0 w: 1	m: 0 w: 1	m: 0 w: 0	m: 6 w: 29 gesamt: 35
Primär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 3	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 3 gesamt: 3
Sekundär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 1 w: 1	m: 0 w: 2	m: 0 w: 2	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 6 gesamt: 7
Blander Verlauf	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0 f	m: 0 w: 1	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1 gesamt: 1
Keine Angaben	m: 0 w: 0	m: 0 w: 2	m: 0 w: 0	m: 0 w: 2	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 4 gesamt: 4 f
Männlich und weiblich gesamt	m: 0 w: 8	m: 1 w: 13	m: 4 w: 2	m: 2 w: 16	m: 0 w: 3	m: 0 w: 1	m: 0 w: 0 d	m: 7 w: 43
Gesamt	8	14	6	18	3	1	0	gesamt: 50

Anhand der dargestellten Informationen in der Tabelle 25 lässt sich erkennen, dass ein Großteil der 50 Personen Frauen sind (86,0 %). Von den gesamten 386 Studienteilnehmerinnen sind 11,1 % von einer Migräne betroffen, bei den Männer leiden nur 3,8 % an den spezifischen Kopfschmerzen. Der Altersdurchschnitt der Patienten liegt bei 43,7 Jahren (SD: 12,7 Jahre). Anders als bei der arteriellen Hypertonie oder Diabetes mellitus tritt Migräne eher bei den jüngeren MS-Patienten auf. Hinsichtlich der MS-Verlaufsform lässt sich feststellen, dass 70 % der von Migräne Betroffenen einen schubförmig remittierenden Verlauf haben, 14 % eine sekundär chronisch-progrediente und nur 6 % eine primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose aufweisen.

Von den 50 MS-Patienten mit Migräne konnten bei fast der Hälfte Rückschlüsse auf den Diagnosezeitpunkt der Migräne im Verhältnis zum Lebensalter der Patienten gezogen werden, in dem die Multiple Sklerose diagnostiziert wurde: Jeweils 27,3 % der 22 Patienten erhielten die Diagnose der Migräne zum einen vor der MS-Diagnose und zum anderen im selben Jahr, in dem die Multiple Sklerose diagnostiziert wurde. Bei weniger als der Hälfte der betroffenen Personen wurde die weitere neurologische Erkrankung erst nach der MS erkannt (45,4 %), am häufigsten innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Multiplen Sklerose (18,2 %).

4.8 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Tabelle 26: Häufigkeiten der kardiovaskulären Begleiterkrankungen

Die Tabelle 26 stellt die absoluten Häufigkeiten aller kardiovaskulären Komorbiditäten der 570 MS-Patienten und die zugehörigen Angaben in Prozent dar. Hat ein Patient mehrere Erkrankungen des Herzens oder der Gefäße, werden diese bei den einzelnen Krankheiten eingetragen. Die Spalte mit der gesamten Anzahl der Personen mit einer kardiovaskulären Erkrankung bildet die tatsächliche Patientenzahl ohne Mehrfachnennung ab:

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl mit Bluthochdruck	180	31,6	Synkope	5	0,9
Gesamte Anzahl ohne Bluthochdruck	105	18,4	Arterielle Verschlusskrankheit	5	0,9
Herzrhythmusstörungen	29	5,1	Angeborene Erkrankung	5	0,9
Schlaganfall	19	3,3	Sonstige Erkrankung	5	0,9
Venenthrombose	14	2,5	Entzündung (Myokarditis, Endokarditis)	4	0,7
Erkrankung der Herzklappen	11	1,9	Gehirnblutung	4	0,7
Myokardinfarkt	7	1,2	Hypotonie	3	0,5
Herzinsuffizienz	7	1,2	Gesamt	570	100

Wie in Die gesamte Anzahl kardiovaskulärer Erkrankungen inklusive arterieller Hypertonie (siehe 5.2) lag bei 180 Patienten, von denen 75 Patienten nur eine arterielle Hypertonie haben und 105 Personen, denen als Nebendiagnose eine andere kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert wurde. 44 Menschen haben neben einem Bluthochdruck eine weitere Erkrankung der Gefäße oder des Herzens. Neben den in Tabelle 17 bereits dargestellten Begleiterkrankungen des Herzens und der Gefäße (Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall und Venenthrombose) traten auch Erkrankungen der Herzklappen wie eine Aortenklappenstenose, ein Myokardinfarkt oder eine Herzinsuffizienz gehäuft auf. Die restlichen Komorbiditäten wie die arterielle Verschlusskrankheit oder angeborene Herzerkrankungen liegen in ihrer Häufigkeit alle unter einem Prozent. Die Koronare Herzkrankheit (KHK) als eigenständige Erkrankung wurde bei keinem Patienten der Studie dokumentiert (0,0 %). Über drei Viertel der 105 MS-Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung sind mindestens 50 Jahre alt (75,2 %). Bei den 238 Personen der Studie, die jünger als 50 Jahre sind, liegt der Anteil der Herz- und Gefäßerkrankungen bei 10,9 %, bei den über 50-Jährigen hingegen bei 23,8 %.

Ferner sind 22,9 % der Personen zwischen 60 und 69 Jahren neben der MS auch von einer kardiovaskulären Komorbidität betroffen. Von den 70- bis 79-Jährigen sind 45,2 % zusätzlich am Herzen oder an den Gefäßen erkrankt. Die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen steigt also überproportional mit zunehmendem Alter an. Dies ist am ehesten auf die im Allgemeinen steigende Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter der Patienten zurückzuführen. Hinsichtlich der MS-Verlaufsform sind sowohl bei der sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose also auch bei der schubförmig remittierenden MS 41 Patienten auch von einer kardiovaskulären Erkrankung betroffen. Unter allen Patienten mit einem schubförmigen Verlauf sind 13,5 % von einer kardiovaskulären Komorbidität betroffen, bei den Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose liegt die Prävalenz im Vergleich dazu bei 26,1 %, bei der primär chronisch-progredienten MS bei genau 25,0 %. In der genauen Auswertung bezüglich Patientenalter, Verlaufsform und Geschlecht war folgende Teilgruppe am häufigsten: Mit einem schubförmig remittierenden Verlauf haben elf Frauen zwischen 50 und 59 Jahren eine kardiovaskuläre Nebendiagnose, was einem Anteil von 10,5 % an den gesamten 105 Personen entspricht. Auffällig ist zudem, dass in den Altersgruppen der 50- bis 59-, 60- bis 69- und 70- bis 79-Jährigen der Anteil der Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose von 45,5 % über 50,0 % zu 57,9 % zunimmt. Bei 58 der 105 MS-Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung konnte anhand der vorhandenen Patientendaten auch das Lebensalter in die Studie aufgenommen werden, in dem die Komorbidität diagnostiziert wurde. Im Schnitt wurden die kardiovaskulären Erkrankungen im Alter von 46,1 Jahren (SD: 13,9 Jahre) diagnostiziert. Die Auswertung der Daten findet sich in Tabelle 27.

Tabelle 27: Verhältnis des kardiovaskulären Diagnosezeitpunktes zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt der kardiovaskulären Erkrankung	Absolute Anzahl	Relative Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	11	19,0
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	8	13,8
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	14	24,1
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	8	13,8
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	12	20,7
Innerhalb der Jahre 21 bis 30 nach der Diagnose der MS	3	5,2
Später als 30 Jahre nach der Diagnose der MS	2	3,4
Gesamte Patientenzahl	58	100

Am häufigsten wurde die kardiovaskuläre Komorbidität innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der Multiplen Sklerose bekannt (24,1 %). In den folgenden fünf Jahren wurden vergleichsweise weniger Erkrankungen des Herzens oder der Gefäße diagnostiziert. Ungefähr jeder fünfte Patient der 58 Personen erhielt seine zusätzliche kardiovaskuläre Diagnose zwischen 11 und 20 Jahren nach der Diagnose seiner Multiplen Sklerose. Insgesamt betrachtet wurde die Komorbidität bei circa zwei Drittel der betroffenen Studienteilnehmer erst nach der Diagnose der Multiplen Sklerose bekannt (67,2 %). Im Vergleich dazu ist der Anteil der Patienten, die ihre kardiovaskuläre Erkrankung schon vor der MS bekamen deutlich geringer (19,0 %). Bei 13,8 % der Patienten wurden beide Diagnosen im selben Jahr gestellt. In den Akten der übrigen 47 Patienten mit MS und einer kardiovaskulären Krankheit konnte kein Hinweis auf den Zeitpunkt der jeweiligen Herz- oder Gefäßerkrankung gewonnen werden.

Tabelle 28: Verteilungen bei den häufigsten kardiovaskulären Begleiterkrankungen

Die folgende Tabelle zeigt die prozentuale Verteilung der häufigsten kardiovaskulären Komorbiditäten bei Multipler Sklerose hinsichtlich des Geschlechts, des Patientenalters und der häufigsten Verlaufsform der MS.

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Herzrhythmusstörungen (n = 29)	55,2 % weiblich 44,8 % männlich	75,9 % mindestens 50	Sekundär chronisch-progredient (44,8 %)
Schlaganfall (n = 19)	42,1 % weiblich 57,9 % männlich	84,2 % mindestens 50	Primär chronisch-progredient (52,9 %)
Venenthrombose (n = 14)	71,4 % weiblich 28,6 % männlich	64,3 % mindestens 50	Schubförmig remittierend (64,3 %)
Erkrankung der Herzklappen (n = 11)	36,4 % weiblich 63,6 % männlich	54,5 % mindestens 50	Schubförmig remittierend (63,6 %)

Anhand der dargestellten Verteilungen kann man sehen, dass sich die verschiedenen kardiovaskulären Begleiterkrankungen in ihrer Häufigkeit hinsichtlich des Geschlechts, der MS-Verlaufsform und des Patientenalters deutlich unterscheiden: So ist bei den Patienten mit Herzrhythmusstörungen, mit einem stattgefundenen Schlaganfall oder einer Venenthrombose beispielweise die häufigste MS-Verlaufsform immer ein anderer Typ. Um in diesem Zusammenhang genauere Aussagen zu den spezifischen Beziehungen machen zu können, wären größere Zahlen der spezifischen Komorbiditäten nötig.

4.9 Respiratorische Erkrankungen

Tabelle 29: Häufigkeiten der respiratorischen Begleiterkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	68	11,9	Respiratorische Insuffizienz	5	0,9
Pneumonie	21	3,7	Bronchitis	5	0,9
Asthma bronchiale	17	3,0	Tuberkulose	5	0,9
Schlafapnoe-Syndrom	9	1,6	Lungenembolie	3	0,5
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	6	1,0	Interstitielle Lungenerkrankung	1	0,2

In der Tabelle 29 ist ersichtlich, dass mehr als jeder zehnte Patient der 570 Studienteilnehmer mit Multipler Sklerose zusätzlich zur neurologischen Autoimmunerkrankung eine respiratorische Begleiterkrankung hat. Die häufigste Komorbidität, die Lungenentzündung, macht 30,9 % der 68 Fälle von Krankheiten der Atemwege aus. Genau ein Viertel der von MS und einer respiratorischen Erkrankung Betroffenen leidet unter Asthma bronchiale und 13,2 % haben ein Schlafapnoe-Syndrom. Die Häufigkeiten von weiteren Begleiterkrankungen wie die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, die respiratorischen Insuffizienz oder eine interstitielle Lungenerkrankung erreichen nur Werte von höchstens einem Prozent. Im Gegensatz zu der vergleichsweise häufigeren Pneumonie treten weitere, infektiöse Erkrankungen der Atemwege wie eine Lungentuberkulose viel weniger auf. Auch eine stattgefundene Lungenembolie tritt verhältnismäßig selten auf. Das Durchschnittsalter der Personen mit einer Erkrankung der Atemwege beträgt 58,3 Jahre. Von den 68 betroffenen Personen sind 80,9 % mindestens 50 Jahre alt, bei 38,2 % liegt das Lebensalter zwischen 50 und 59 Jahren. Unter allen 238 Patienten, die jünger als 50 Jahre alt sind, sind nur 13 von einer respiratorischen Atemwegserkrankung betroffen (5,5 %). Bei den über 50-Jährigen haben 16,6 % eine Komorbidität in den Bronchien oder der Lunge. Von allen 303 Patienten mit einer schubförmig remittierender Multipler Sklerose sind 8,6 % von einer respiratorischen Atemwegserkrankung betroffen, bei den Personen mit einer sekundär chronisch-progredienten Verlaufsform sind es 15,3 % und bei der primär chronisch-progredienten MS sind es 17,6 %. Bei über der Hälfte der 68 betroffenen Patienten konnte das Verhältnis zwischen den beiden Diagnosezeitpunkten zwischen MS und der respiratorischen Erkrankung anhand der entsprechenden Akten analysiert werden. Die entsprechenden Ergebnisse zeigt Tabelle 30 auf der nächsten Seite.

Tabelle 30: Verhältnis des respiratorischen Diagnosezeitpunktes zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt der respiratorischen Erkrankung	Absolute Anzahl	Relative Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	5	13,2
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	4	10,5
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	6	15,8
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	8	21,1
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	3	7,9
Innerhalb der Jahre 21 bis 30 nach der Diagnose der MS	9	23,7
Später als 30 Jahre nach der Diagnose der MS	3	7,9
Gesamte Patientenzahl	38	100

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 46,2 Jahren (SD: 15,1 Jahre). Mehr als drei Viertel der 38 betroffenen Patienten erhielten die Diagnose ihrer zusätzlichen respiratorischen Begleiterkrankung erst nach der Multiplen Sklerose (76,4 %). Bei 13,2 % der 38 Patienten wurde die respiratorische Erkrankung schon vor der MS bekannt, und ungefähr bei jeder zehnten Person wurde die Begleiterkrankung im selben Jahr wie die Multiple Sklerose entdeckt. Am häufigsten wurde eine Komorbidität zwischen 20 und 30 Jahren nach der MS diagnostiziert (23,7 %).

*Tabelle 31: Verteilungen bei den häufigsten respiratorischen Begleiterkrankungen
Analyse der Erkrankungen Pneumonie, Asthma bronchiale und Schlafapnoe-Syndrom hinsichtlich des Geschlechts, des Patientenalters und der häufigsten MS-Verlaufsform*

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Pneumonie (n = 21)	71,4 % weiblich 28,6 % männlich	76,2 % mindestens 50	Sekundär chronisch-progredient (61,9 %)
Asthma bronchiale (n = 17)	76,5 % weiblich 23,5 % männlich	64,7 % mindestens 50	Schubförmig remittierend (64,7 %)
Schlafapnoe-Syndrom (n = 9)	22,2 % weiblich 77,8 % männlich	100 % mindestens 50 davon 55,6% zwischen 50 und 59	Primär-chronisch progredient (33,3 %), Schubförmig remittierend (33,3 %)

In der Tabelle 31 ist zu sehen, dass sich die Komorbiditäten Pneumonie und Asthma bronchiale in ihrer Geschlechterverteilung ähneln. Bei der Lungenentzündung sind aber mehr Personen über 50 Jahre alt als beim Asthma und die häufigste Verlaufsform ist die sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose. Im Gegensatz haben die meisten Patienten mit MS und Asthma bronchiale einen schubförmig remittierenden MS-Typ. Bei den wenigen Studienteilnehmern mit Schlafapnoe sind mehr Männer betroffen und alle neun Personen sind über 50 Jahre alt.

4.10 Gastrointestinale Erkrankungen

Tabelle 32: Häufigkeiten der gastrointestinalen Begleiterkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	60	10,5	Divertikulose	2	0,4
Gastritis	14	2,5	Appendicitis	1	0,2
Hepatitis	8	1,4	Polypen	1	0,2
Enterokolitis	5	0,9	Axiale Hernie	1	0,2
(Reflux-) ösophagitis	5	0,9	Colitis ulcerosa	1	0,2
Morbus Crohn	4	0,7	Cholezystitis	1	0,2
Sigmadivertikulitis	4	0,7	Darmentleerungsstörung	1	0,2
Gastrointestinale Blutung	4	0,7	(toxische) Leberschädigung	1	0,2
Cholezystolithiasis	3	0,5	Leberzirrhose	1	0,2
Hämorrhoiden	3	0,5	Gallensteine	1	0,2
Pankreatitis	2	0,4	Splenomegalie	1	0,2
Gastrointestinaler Abzess	2	0,4	Subileus/ Ileus	1	0,2
Barrett-Ösophagus	2	0,4	Ulcus in Magen/ Duodenum	1	0,2

Die aufgelisteten Häufigkeiten der verschiedenen gastrointestinalen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose zeigen, dass die meisten Begleiterkrankungen mit einer Prävalenz von unter einem Prozent relativ selten vorkommen. Nur die Entzündungen des Magens (2,5%) und der Leber (1,4 %) traten etwas häufiger auf. Die Geschlechterverteilung liegt bei 71,7 % Patientinnen und 28,3 % Patienten und ist damit etwas mehr in die Richtung der Frauen verschoben im Vergleich zum Verhältnis der beiden Geschlechter in der gesamten Studie (67,7 % weiblich; 32,3 % männlich). Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 56,2 Jahre (SD: 12,3 Jahre). Genau wie bei den respiratorischen Erkrankungen liegt der Anteil der Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung bei den unter 50-jährigen Personen bei ca. 5,5 %. Bei den 332 Patienten, die älter als 50 Jahre alt sind, sind etwas weniger Menschen an einer Komorbidität des Gastrointestinaltraktes erkrankt als an einer respiratorischen Erkrankung (14,2 % zu 16,6 %). Beinahe die Hälfte der Personen mit einer gastrointestinalen Erkrankung haben eine schubförmig remittierende Multiple Sklerose (46,7 %), 38,3 % einen

sekundär chronisch-progredienten Verlauf und 6,7% eine primär chronisch-progrediente MS. Die am häufigsten vertretene Teilgruppe unter den 60 Personen sind 10 Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren mit einem schuförmig remittierenden Verlauf (16,7 %).

Von einem Viertel der 60 Patienten konnten durch die Akten im Archiv der Poliklinik für Neurologie auch Informationen zum Zeitpunkt der Diagnose der gastrointestinalen Komorbiditäten erhalten werden. Im Durchschnitt liegt dieser bei 45,6 Jahren (SD: 11,4 Jahre). Von den 15 Betroffenen erhielten drei Personen ihre Diagnose zu ihrer Erkrankung des Magen-Darm-Traktes schon vor der Multiplen Sklerose und eine Person im selben Jahr. Auffällig ist, dass die gastrointestinale Krankheit bei über der Hälfte der 15 Patienten zwischen dem zehnten und zwanzigsten Jahr nach der MS diagnostiziert wurde. Jeweils bei einer Person wurde die zusätzliche Erkrankung innerhalb der ersten fünf Jahre, zwischen 20 und 30 Jahren und erst nach 30 Jahre erkannt. Folglich waren 73,3 % von einer gastrointestinalen Diagnose nach der Diagnose der Multiplen Sklerose betroffen. Für eine genaue Aussage zum Zusammenhang zwischen den beiden Diagnosezeitpunkten wäre eine größere Fallzahl an gastrointestinalen Komorbiditäten nötig.

Tabelle 33: Verteilungen bei den häufigsten gastrointestinalen Begleiterkrankungen

Analyse der Erkrankungen Gastritis und Hepatitis hinsichtlich des Geschlechts, des Patientenalters und der häufigsten MS-Verlaufsform

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Gastritis (n = 14)	64,3 % weiblich	92,9 % mindestens 50	Sekundär chronisch-progredient (57,1 %)
	35,7 % männlich	42,9 % zwischen 50 und 59	
Hepatitis (n = 8)	50,0 % weiblich	62,5 % mindestens 50	Sekundär chronisch-progredient (62,5 %)
	50,0 % männlich	37,5 % zwischen 40 und 49	

Im Vergleich der beiden Entzündungen im Gastrointestinaltrakt ist ersichtlich, dass sich die Geschlechterverteilung bei den Patienten mit Gastritis an dem Verhältnis der gesamten Studie von 2 : 1 (weiblich zu männlich) orientiert. Von den acht Personen mit Hepatitis sind genauso viele Männer wie Frauen betroffen. Beide Entzündungen sind am häufigsten bei Patienten mit einem sekundär chronisch-progredienten MS-Verlauf vorhanden. Ferner sind bei der Entzündung des Magens mehr Menschen über 50 Jahre alt als bei der Entzündung der Leber. Um aussagekräftige Aussagen bezüglich dieser Zusammenhänge zu machen, bräuchte man mehr Fallzahlen bei diesen Komorbiditäten.

4.11 Tumorerkrankungen

Tabelle 34: Häufigkeiten der Tumorerkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	62	10,9
Brust (z.B. Mammakarzinom)	12	2,1
ZNS/ PNS (z.B. Meningeom)	11	1,9
Weibliche Genitale (z.B. Ovarialkarzinom)	10	1,8
Knochen, Muskelgewebe, Bindegewebe (z.B. Fibrom)	6	1,1
Hämatologie (z.B. Leukämie)	5	0,9
Haut (z.B. Melanom)	5	0,9
Lunge (z.B. Bronchialkarzinom)	4	0,7
Magen-Darm-Trakt (z.B. Kolonkarzinom)	3	0,5

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Männliche Genitale (z.B. Prostatakarzinom)	2	0,4
Niere (z.B. Nierenzellkarzinom)	2	0,4
Schilddrüse (z.B. Schilddrüsenkarzinom)	2	0,4
Leber (z.B. Hepatozelluläres Karzinom)	1	0,2
Nebenniere (z.B. Adenom)	1	0,2
Blase (z.B. Blasenkarzinom)	1	0,2
Thymus (z.B. Thymom)	-	0,0

Mehr als jeder zehnte MS-Patient der durchgeführten, retrospektiven Studie hatte in seiner Krankengeschichte schon einmal eine maligne Erkrankung. Von den 62 Menschen mit Multipler Sklerose und einer Tumorerkrankung sind 19,3 % von einem Geschwulst in der Brust wie zum Beispiel von einem Mammakarzinom und 17,1 % von einem Tumor im zentralen oder peripheren Nervensystem wie beispielsweise von einem Meningeom betroffen. Der Anteil der dritthäufigsten malignen Erkrankung, einem Tumor in den weiblichen Genitalen, an allen Tumorpatienten liegt bei 16,1 %. Weitere maligne Erkrankungen wie hämatologische Tumoren oder Geschwülste in Lunge, Haut, Magen-Darm-Trakt oder in den männlichen Genitalen sind vergleichsweise selten. Der Frauenanteil der Tumorpatienten liegt bei 85,5 %. Im Vergleich zum Geschlechterverhältnis (67,7 % weiblich, 32,3 % männlich) der gesamten Studie sind also deutlich mehr Frauen als Männer zusätzlich zur Multiplen Sklerose auch noch an einer malignen Komorbidität erkrankt. Bei allen weiblichen Personen der Studie beträgt der Anteil der Patientinnen, die neben der MS auch noch eine maligne Erkrankung haben oder hatten, 13,7 %. Bei den Männern liegt die Prävalenz vergleichsweise niedriger bei 4,9 %. Die Patienten mit Multipler Sklerose und einer bösartigen Krankheit sind im Durchschnitt 57,2 Jahre alt (SD: 13,0 Jahre). Von allen Personen unter 50 Jahren waren nur 5,5 % von einer malignen

Erkrankung betroffen, bei den Studienteilnehmern, die älter als 50 Jahre sind sind es 14,8 %. 18,8 % der Menschen zwischen 60 und 69 Jahren haben neben der MS zusätzlich auch einen Tumor, bei den neun 80- bis 89-Jährigen sind es 33,3 %, was wahrscheinlich mit der steigenden Inzidenz von Tumorerkrankungen im Alter zusammenhängt. Die häufigste MS-Verlaufsform ist der schubförmig remittierende Typ (41,9 %), gefolgt von den Patienten mit der Diagnose einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose (37,1 %). Der Anteil der Patienten mit einer primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose liegt bei 16,1 %. Unter allen Patienten mit einem schubförmigen Verlauf sind 8,6 % von einer malignen Komorbidität betroffen, bei den Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose liegt die Prävalenz im Vergleich dazu bei 14,6 % und bei der primär chronisch-progredienten MS ähnlich bei 14,7 %. Folglich liegen die Prävalenzwerte bei den beiden chronisch verlaufenden MS-Typen über der gesamten Prävalenz von Tumorerkrankungen unter allen 570 MS-Patienten (10,9 %). Bei der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose treten hingegen die malignen Krankheiten seltener auf als unter allen 570 MS-Patienten. Da die malignen Erkrankungen in den 62 Patientenakten sehr gut dokumentiert wurden, konnten von 40 Personen die Jahreangaben der Diagnose in die Analyse aufgenommen werden. Die Auswertung ist in der nächsten Tabelle zu sehen.

Tabelle 35: Verhältnis des Zeitpunktes der Tumorerkrankung zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt der malignen Erkrankung	Absolute Anzahl	Relative Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	8	20,0
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	3	7,5
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	8	20,0
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	8	20,0
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	6	15,0
Innerhalb der Jahre 21 bis 30 nach der Diagnose der MS	6	15,0
Später als 30 Jahre nach der Diagnose der MS	1	2,5
Gesamte Patientenzahl	40	100

Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten der MS-Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose liegt bei 44,9 Jahren (SD: 13,4 Jahre). Im Vergleich zu den kardiovaskulären Erkrankungen und den respiratorischen Komorbiditäten fällt bei Betrachtung der in Tabelle 35 dargestellten Häufigkeiten auf, dass die Diagnosezeitpunkte über die Jahre vor und nach der Diagnose der MS gleichmäßiger verteilt sind. So ist Anteil der Patienten, deren Tumor schon vor der Multiplen Sklerose entdeckt wurde, genauso groß wie die relative Häufigkeit der

Personen, bei denen die maligne Erkrankung innerhalb der ersten fünf Jahre beziehungsweise zwischen den Jahren sechs und zehn diagnostiziert wurde (20,0 %). Ferner sind auch die prozentualen Werte der Betroffenen, die ihre Diagnose zwischen 11 und 20 und zwischen 20 und 30 Jahren erhalten haben, identisch (15,0 %). Von allen 40 betrachteten Patienten bekamen 72,5 % ihre zusätzliche Diagnose erst nach der Multitplen Sklerose.

Tabelle 36: Verteilungen bei den häufigsten Tumorerkrankungen

In der nächsten Tabelle sind die Verteilungen der häufigsten malignen Komorbiditäten hinsichtlich des Geschlechts, des Patientenalters und der häufigsten MS-Verlaufsform dargestellt.

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Brust (z.B. Mammakarzinom) (n = 12)	100 % weiblich	91,7 % mindestens 50	Schubförmig und sekundär progredient (jeweils 41,7 %)
ZNS/ PNS (z.B. Meningeom) (n = 11)	90,9 % weiblich 9,1 % männlich	81,8 % mindestens 50	Sekundär chronisch- progredient (36,4 %)
Weibliche Genitale (z.B. Ovarialkazinom) (n = 10)	100% weiblich	70,0 % mindestens 50	Schubförmig und sekundär progredient (jeweils 41,7%)

In Tabelle 36 ist vor allem auffällig, dass die häufigsten Tumoren vor allem bei Frauen auftreten. So ist kein Mann von einem Mammakarzinom betroffen, wohl Männer auch an Brustkrebs erkranken können (81). Aufgrund der geringen Prävalenz von Brustkrebs bei männlichen Personen ist es aber unwahrscheinlich, dass unter zwölf Studienteilnehmern ein Mann betroffen ist. Auch bei den malignen Erkrankungen im zentralen und peripheren Nervensystem sind die Frauen verhältnismäßig stark vertreten. Dies stimmt aber mit der bereits auf Seite 68 erwähnten Beobachtung auf, dass die Frauen bei allen MS-Patienten mit einem zusätzlichen Tumor häufiger vertreten sind (85,5 %) als in der gesamten Studie (67,7 %).

4.12 Hauterkrankungen

Tabelle 37: Häufigkeiten der Hauterkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	27	4,7	Acne (conglobata oder rosacea)	2	0,4
Neurodermitis	11	1,9	Intertrigo	1	0,2
Pityriasis mit Unterformen Pityriasis rosea oder alba	3	0,5	Prurigo nodularis	1	0,2
Exanthem	3	0,5	Lichen ruber planus (Knötchenflechte)	1	0,2
Ekzem	2	0,4	Dermatitis rosacea	1	0,2
Erythem	2	0,4			

Im Vergleich zu den bisherigen, beschriebenen Komorbiditäten wie kardiovaskuläre, respiratorische oder gastrointestinale Erkrankungen treten die Hauterkrankungen bei den 570 Patienten verhältnismäßig eher selten auf: Ungefähr nur jede zwanzigste Person ist neben der MS auch noch von einer Hauterkrankung betroffen (4,7 %). Mit 40,7 % ist der Anteil der Begleiterkrankung Neurodermitis an allen 27 Fällen der Hauterkrankung am größten. Dahinter folgt mit drei betroffenen MS-Patienten die Pityriasis mit deren Unterformen Pityriasis rosea und Pityriasis alba. Auch die Gruppe der Ekzeme tritt verhältnismäßig selten auf (0,4 %). Allgemeine Symptombeschreibungen aus der Dermatologie wie Exanthem oder das Erythem kommen bei drei beziehungsweise zwei Patienten mit Multipler Sklerose vor. Weitere Hauterkrankungen wie Prurigo nodularis oder Lichen ruber planus treten nur bei einer Person auf. Von den 27 Patienten mit MS und einer dermatologischen Komorbidität sind 26 weiblich (81,3 %) und 6 männlich (18,9 %). Verglichen mit der Verteilung der beiden Geschlechter in der gesamten Studie (67,7 % Frauen) sind also mehr Studienteilnehmerinnen von einer Hauterkrankung betroffen. Unter allen weiblichen Personen beträgt der Anteil der Betroffenen 6,7 %, bei den Männern sind es nur ungefähr halb so viel (3,3 %). Das Durchschnittsalter der 27 Patienten liegt bei 51,2 Jahren (SD: 12,7 Jahre), also beinahe genauso wie in der gesamten Studie (51,0 Jahre). Fast die Hälfte der 27 MS-Patienten mit einer dermatologischen Komorbidität sind unter 50 Jahre alt (46,9 %). Der Anteil der unter 50-Jährigen mit einer Hauterkrankung liegt bei 6,3 %, bei den Studienteilnehmern, die mindestens 50 Jahre alt sind, sind 5,1 % von einer Krankheit der Haut betroffen. Mehr als die Hälfte der 32 Personen hat eine schubförmig remittierende Multiple Sklerose 53,1 %, dieser Wert ist fast identisch mit der prozentualen Anteil des schubförmigen Verlaufs in der gesamten Studie (53,2 %).

Auch die Häufigkeiten der beiden chronischen MS-Typen (sekundär: 31,3 %; primär: 9,4 % stimmen in etwa mit der Verteilung in der gesamten durchgeführten Studie mit 570 Patienten überein. Die Anteile der Patienten mit einer dermatologischen Komorbidität in den einzelnen MS-Verläufen nehmen Werte zwischen 4,4 % (primär chronisch-progredient) und 6,4 % (sekundär chronisch-progredient) an. Bei der am häufigsten vorkommenden Hauterkrankung Neurodermitis haben neun von elf Patienten einen schubförmig remittierenden Verlauf (81,8 %), alle elf Patienten weiblich und unter 60 Jahre alt.

Beinahe die Hälfte der 27 Patienten kann aufgrund der Dokumentation in den Akten auf das Verhältnis zwischen dem Diagnosezeitpunkt der Multiplen Sklerose und der Diagnose der Hauterkrankung analysiert werden. Im Schnitt wurde die dermatologische Komorbidität im Alter von 35,4 Jahren (SD: 9,3 Jahre) diagnostiziert. Auffällig ist des Weiteren, dass zwei Drittel der Patienten (10 von 15) ihre Diagnose der dermatologischen Komorbidität zwischen den Jahren 6 und 20 nach der MS-Diagnose erhalten haben. Bei einer Person wurde die Hauterkrankung schon innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Multiplen Sklerose diagnostiziert, bei drei Patienten schon vor der MS und bei einer weiteren Person im selben Jahr, als die Multiple Sklerose bekannt wurde.

4.13 Autoimmunerkrankungen

Tabelle 38: Häufigkeiten der Autoimmunerkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	21	3,7	Rheumatoide Arthritis	3	0,5
Thyreoide Autoimmunerkrankung z.B. Hashimoto-Thyreoiditis	13	2,3	Sonstige Autoimmunerkrankung	2	0,4
Psoriasis	6	1,1	Vaskulitis	1	0,2

Bei Betrachtung der Häufigkeiten der Autoimmunerkrankungen ist ersichtlich, dass diese im Vergleich zu anderen Komorbiditäten wie kardiovaskuläre, neurologische oder psychiatrische Begleiterkrankungen oder einzelne Krankheiten wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus verhältnismäßig seltener auftreten. So sind die thyreoidalen Krankheiten, allen voran die Hashimoto-Thyreoiditis die häufigste unter den Autoimmunerkrankungen: ihr Anteil an den 21 Patienten mit MS und einer Autoimmunerkrankung liegt bei 61,9 %.

Weitere Autoimmunerkrankungen wie die Rheumatoide Arthritis oder die Psoriasis treten bei jeweils drei Patienten auf (0,5 %). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung wurde ausgewertet, dass 85,7 % der 21 Personen weiblich sind. Somit ist wie bei den vorher beschriebenen Hauterkrankungen das Verhältnis von Frauen und Männern in Richtung der weiblichen Patientinnen verschoben. Von allen 386 Studienteilnehmerinnen sind 4,7 % von einer Autoimmunerkrankung betroffen, bei den männlichen Studienteilnehmern sind es nur 1,6 %.

Genau wie bei den dermatologischen Komorbiditäten liegt auch das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Autoimmunerkrankung mit 51,4 Jahren (SD: 13,2 Jahre) fast auf demselben Niveau wie in der gesamten durchgeführten Studie (51,0 Jahre). Ferner sind 61,9 % der 21 Personen mindestens 50 Jahre alt und 38,1 % jünger als 50 Jahre. Bei allen Studienteilnehmern mit dem Mindestalter von 50 Lebensjahren sind 4,0 % von einer Autoimmunerkrankung betroffen, bei den Personen, die jünger als 50 sind, sind es 3,4 %. In beiden Altersgruppen liegt der Anteil der betroffenen MS-Patienten also auf einem vergleichbaren Niveau. Mit deutlichem Abstand ist der schubförmig remittierende Verlauf der häufigste Typ (66,7 %), die beiden chronischen MS-Formen sind verhältnismäßig seltener vertreten (sekundär: 19,0 %; primär: 4,8 %). Bei der häufigsten Autoimmunerkrankung, der Hashimoto- Thyreoiditis, sind 84,6 % der 13 betroffenen Personen weiblich und 15,4 % männlich. Acht Patienten haben eine schubförmig remittierende Multiple Sklerose (61,5 %) und drei einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf. 46,2 % sind jünger als 50 Jahre, 53,8 % sind älter als 50 Jahre. Wie bei den vorherigen Komorbiditäten konnte bei fast der Hälfte der 21 Patienten auch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der weiteren Autoimmunerkrankung ermittelt werden: So wurde die zusätzliche Komorbidität im Durchschnittsalter von 36,8 Jahren (SD: 15,7 Jahre) entdeckt. Von den neun betroffenen Personen erhielten drei Studienteilnehmer ihre Diagnose im selben Jahr wie die MS-Diagnose und vier Patienten innerhalb von 6 bis 20 Jahren nach der Bekanntgabe der Multiplen Sklerose.

4.14 Urologische Erkrankungen

Tabelle 39: Häufigkeiten der urologischen Begleiterkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	86	15,1	Urosepsis	2	0,4
Harnwegsinfekt	71	12,5	Harnblasenfistel	2	0,4
Prostatahyperplasie	5	0,9	Überlaufblase	1	0,2
Epididymitis	3	0,5	Hodentorsion	1	0,2

Bei den urologischen Komorbiditäten von Multipler Sklerose ist vor allem auffällig, dass ein Großteil der 86 Patienten einen stattgefundenen Harnwegsinfekt in ihrer Krankengeschichte hatten (82,6 %). Bezüglich der gesamten Patientenanzahl der durchgeführten Studie von 570 MS-Patienten kann man sagen, dass jeder achte Patient in seinem Leben schon einmal eine Infektion in seinen Harnwegen wie Harnleiter- und Harnröhre hatte. Weitere Komorbiditäten wie eine Prostatahyperplasie treten vergleichsweise eher wenig auf. Auch die Entzündung der Nebenhoden oder eine Urosepsis sind eher als seltene urologische Komorbiditäten bei MS zu bezeichnen. Bezüglich der Geschlechterverteilung kann erwähnt werden, dass ca. drei Viertel der 86 Patienten Frauen sind (75,6 %) und dass 24,4 % männlich sind. Von allen Patientinnen der Studie waren 16,8 % schon einmal in ihrem Leben von einer Krankheit in den ableitenden Harnwegen betroffen. Bei den Männern beträgt der Anteil im Vergleich nur 11,4 %. Das Durchschnittsalter der 86 Patienten liegt bei 58,5 Jahren (SD: 11,8 Jahre) und damit um 7,5 Jahre höher als das durchschnittliche Alter in der gesamten Studie (51,0). Nur 18,6 % der Personen, die bereits eine urologische Erkrankung hatten, sind jünger als 50 Jahre. Im Vergleich dazu sind allein 43,0 % aller Personen zwischen 50 und 59 Jahre alt, der Anteil der über 50-Jährigen beträgt in der Summe 81,4 %. Hinsichtlich der MS-Verlaufsformen ist vor allem auffällig, dass mit einigem Abstand die sekundär chronisch-progrediente MS am häufigsten vertreten ist (54,7 %). Dahinter folgt der schubförmig remittierende Typ (30,2 %) und der primär chronisch-progrediente Verlauf (11,6 %). Von allen 157 Patienten mit einer sekundär chronischen Multiplen Sklerose sind 29,9 % von einer urologischen Komorbidität betroffen. Bei den 68 Personen mit einer primär chronischen MS liegt die relative Häufigkeit im Gegensatz dazu bei 16,2 %, bei den 303 Patienten mit einem schubförmigen MS-Typ nur bei 8,6 %.

Bei den 86 MS-Patienten mit einer urologischen Komorbidität konnten 45 Diagnosezeitpunkte anhand der Akten im Archiv der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg in die Auswertung der Studie aufgenommen werden. Das Durchschnittsalter bei der

Diagnose lag bei 49,4 Jahren (SD: 12,1 Jahre). Im Vergleich zu den bisherigen, angesprochenen Begleiterkrankungen wie die kardiovaskulären oder respiratorischen Komorbiditäten lag der Anteil der Patienten, welche die Diagnose der urologischen Krankheit vor der Multiplen Sklerose erhalten hatten, nur bei 2,2 % (1 von 45 Betroffenen). 37,8 % der 45 Studienteilnehmer erhielten die Diagnose innerhalb des ersten Jahrzehnts nach der festgestellten MS, 22,2 % in den darauffolgenden zehn Jahren und 31,4 % erst zwischen 20 und 30 Jahren nach der MS-Diagnose. Aufgrund der Tatsache, dass der Harnwegsinfekt im Vergleich zu Diabetes mellitus oder Migräne bei den 570 MS-Patienten der Studie häufiger auftritt, wird dieser als spezielle Komorbidität im nächsten Punkt analysiert.

4.14.1 Harnwegsinfekte bei Multipler Sklerose

Tabelle 40: Verteilung von Geschlecht, Alter und Verlaufsform

Patientenalter	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Gesamt
Schubförmig remittierende Verlaufsform	m: 0 w: 1	m: 0 w: 2	m: 2 w: 2	m: 0 w: 7	m: 1 w: 1	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 3 w: 13 gesamt: 16
Primär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 1 w: 4	m: 0 w: 1	m: 2 w: 6 gesamt: 8
Sekundär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0 ^f	m: 0 w: 0	m: 0 w: 5	m: 4 w: 14	m: 3 w: 6	m: 1 w: 10	m: 0 w: 2	m: 8 w: 37 gesamt: 45
Keine Angaben	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 1 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 1 gesamt: 2 ^f
Männlich und weiblich gesamt	m: 0 w: 1	m: 0 w: 2	m: 3 w: 8	m: 5 w: 21	m: 3 w: 8	m: 2 w: 14	m: 0 w: 3 ^g	m: 14 w: 57
Gesamt	1	2	11	26	12	16	3	gesamt: 71

In der Tabelle 40 ist erkennbar, dass der Anteil der weiblichen Personen unter den Personen mit einem Harnwegsinfekt 80,3 % beträgt. Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten liegt bei 59,6 Jahren (SD: 12,3 Jahre). Von den 57 Frauen waren 46 Studienteilnehmerinnen älter als 50 Jahre alt (80,7 %). 26,7 % der Patienten haben schon ein Lebensalter von mindestens 70 Jahren erreicht. Mit fast zwei Drittel aller Personen, die schon einmal von einer Infektion in den ableitenden Harnwegen betroffen waren, stellt der sekundär chronisch-progrediente Verlaufstyp die häufigste MS-Form dar (63,4 %). Von den 71 Patienten mit einem stattgefundenen Harnwegsinfekt konnte bei 41 Personen anhand ihrer Akten der Diagnosezeitpunkt der Infektion in die Auswertung einbezogen werden:

Tabelle 41: Verhältnis des Zeitpunktes Harnwegsinfekts zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt des Harnwegsinfektes	Absolute Anzahl	Häufigkeit in [%]
Vor der Diagnose der MS	0	0,0
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	1	2,4
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	6	14,6
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	12	29,3
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	7	17,1
Innerhalb der Jahre 21 bis 30 nach der Diagnose der MS	13	31,7
Später als 30 Jahre nach der Diagnose der MS	2	4,9
Gesamte Patientenzahl	41	100

In der Tabelle 41 ist vor allem auffällig, dass keine der 41 betroffenen MS-Patienten die Diagnose des Harnwegsinfekts vor der MS-Diagnose erhalten hat, nur bei einer Person wurde die Infektion im selben Jahr wie die Multiple Sklerose diagnostiziert. Am häufigsten wurde ein Harnwegsinfekt erst zwischen den Jahren 20 und 30 nach der MS festgestellt und am zweithäufigsten zwischen den Jahren 6 und 10 nach der Diagnose der Multiplen Sklerose. In diesem Zusammenhang ist aber auch zu erwähnen, dass manche stattgefundenen Infekte eventuell nicht dokumentiert wurden, da Harnwegsinfekte primär in der allgemeinmedizinischen Versorgung behandelt werden. Auf Grund dessen liegen die tatsächlichen Häufigkeiten vermutlich höher.

4.15 Endokrinologische Erkrankungen

Tabelle 42: Häufigkeiten der endokrinologischen Begleiterkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl mit Diabetes mellitus	107	18,8
Gesamte Anzahl ohne Diabetes mellitus	72	12,6
Hypothyreose	41	7,2
Struma	22	3,9
Hyperthyreose	12	2,1
Cushing-Syndrom	1	0,2

Die Volkskrankheit Diabetes mellitus bei MS wurde in 5.2.2 ausführlich analysiert und diskutiert. In der durchgeführten Studie haben sechs der 35 Diabetes-Patienten zusätzlich eine endokrinologische Begleiterkrankung. 29 Personen haben nur Diabetes und 72 Studienteilnehmer leiden unter einer weiteren endokrinologischen Komorbidität (12,6 %).

Somit kann man sagen, dass ca. jeder achte Patient eine Krankheit hat, die das Hormonsystem des Körpers betrifft. Hinsichtlich ihrer Häufigkeit tritt die Hypothyreose in der durchgeführten Studie häufiger auf (7,2 %) als Diabetes mellitus (6,1 %). Die weiteren endokrinologischen Komorbiditäten von MS gehören auch zu Erkrankungen der Schilddrüse: Die Prävalenzen von Struma und Hyperthyreose sind aber im Vergleich zur Häufigkeit der Schilddrüsenunterfunktion aber geringer. Zu erwähnen ist auch, dass die Struma der Schilddrüse in ihrer Ätiopathogenese in geringem Anteil auch mit einer Hyperthyreose oder einer Hypothyreose zusammenhängen kann (82). Bei einer vorhanden Struma kann folglich auch eine Überfunktion der Schilddrüse vorhanden sein, es wurde aber nur eine Struma dokumentiert. Deshalb können die tatsächlichen Häufigkeiten minimal von den angegebenen Prävalenzwerten in der Tabelle 42 abweichen. Von den 72 Patienten, die neben der Multiplen Sklerose auch an einer endokrinologischen Krankheit leiden, sind 79,2 % weiblich und 20,8 % männlich. Damit ist die Geschlechterverteilung im Vergleich zu dem Verhältnis von Frauen zu Männern in der gesamten Studie (~ 2 : 1) auch bei den endokrinologischen Komorbiditäten in Richtung der weiblichen Personen verschoben. Der Anteil der betroffenen Studienteilnehmerinnen an allen Patientinnen liegt bei 14,8 %, bei den Männern nur bei 8,2 % im Vergleich. Das durchschnittliche Alter aller 72 Personen beträgt 55,2 Jahre (SD: 12,7 Jahre). Fast drei Viertel der Patienten haben mindestens schon das Lebensalter von 50 Jahren erreicht (73,6 %). In dieser Altersgruppe haben 16,0 % aller über 50-Jährigen eine Erkrankung, die das Hormonsystem betrifft. Bei den Personen, die jünger als 50 Jahre sind, sind es hingegen nur 8,0 % und damit ist der Anteil nur halb so groß.

Bezüglich der MS-Verlaufsform kann angeführt werden, dass der häufigste Typ die schubförmig remittierende Multiple Sklerose ist (47,2 %).

Dahinter folgt wieder der sekundär chronisch-progrediente Verlauf mit 29,2 % und die primär chronische MS mit 13,9 %. Bei allen 303 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose liegt der Anteil der MS-Patienten, die von einer endokrinen Komorbidität betroffen sind, bei 11,2 %, bei der sekundär chronischen MS bei 13,4 % und bei der primär chronischen MS bei 14,7 %. Bei 20 Patientenakten konnte der Zeitpunkt der Diagnose der endokrinen Erkrankung mithilfe der dokumentierten Informationen in die Auswertung mit einbezogen werden. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 43: Verhältnis des Diagnosezeitpunktes zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt der endokrinen Erkrankung	Absolute Anzahl	Relative Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	5	25,0
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	5	25,0
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	6	30,0
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	2	10,0
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	2	10,0
Gesamte Patientenzahl	20	100

Im Durchschnitt wurde die endokrine Begleiterkrankung im Patientenalter von 41,6 Jahren (SD: 9,3 Jahre) diagnostiziert. Genau 50 % der 20 Personen erhielten ihre Diagnose der endokrinen Komorbidität erst nach der Diagnose der Multipler Sklerose. Jeweils ein Viertel schon vor der MS beziehungsweise im selben Jahr wie die neurologische Autoimmunerkrankung. Da die Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion in der durchgeführten Studie häufiger auftreten als Personen mit Diabetes mellitus wird die Hypothyreose bei MS in 4.15.1 gesondert analysiert. Die weiteren einzelnen Komorbiditäten sind in der nachfolgenden Tabelle 44 dargestellt.

Tabelle 44: Verteilungen bei den häufigsten endokrinen Begleiterkrankungen

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Struma (n = 22)	63,6 % weiblich 36,4 % männlich	81,8 % mindestens 50	schubförmig remittierend (50 %)
Hyperthyreose (n = 12)	58,3 % weiblich 41,7 % männlich	91,7 % Mindestens 50 und zwischen 50 und 69 Jahren	schubförmig remittierend und sekundär chronisch- progredient (jeweils 41,7 %)

Bei den 22 Patienten mit einer Struma liegt das Verhältnis der Geschlechter eher auf dem Niveau der gesamten Studie (weiblich zu männlich 2 : 1). Bei der Schilddrüsenüberfunktion ist die Verteilung in Richtung der Männer verschoben. Bei beiden Erkrankung gehört der schubförmig remittierende Verlauf zu der häufigsten MS-Form.

4.15.1 Hypothyreose bei Multipler Sklerose

Tabelle 45: Verteilung von Geschlecht, Alter und Verlaufsform

Patientenalter in Jahren	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Gesamt
Schubförmig remittierende Verlaufsform	m: 0 w: 3	m: 0 w: 1	m: 0 w: 3	m: 1 w: 8	m: 1 w: 2	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 2 w: 17 gesamt: 19
Primär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 0 w: 1	m: 0 w: 1	m: 0 w: 2	m: 0 w: 2	m: 0 w: 0	m: 0 w: 7 gesamt: 7
Sekundär Chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 0 w: 2	m: 1 w: 3	m: 0 w: 2	m: 0 w: 0	m: 1 w: 8 gesamt: 9
Keine Angaben	m: 0 w: 0	m: 0 w: 3	m: 1 w: 1	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 1 w: 5 gesamt: 6
Männlich/ weiblich gesamt	m: 0 w: 3	m: 0 w: 5	m: 1 w: 6	m: 1 w: 11	m: 2 w: 8	m: 0 w: 4	m: 0 w: 0	m: 4 w: 37
Gesamt	3	5 _f	7	12	10	4	0	gesamt: 41

Bei der Schilddrüsenunterfunktion ist auffällig, dass von den 41 betroffenen Studienteilnehmern 90,2 % weiblich sind. Fast jede zehnte Frau aller weiblichen Personen in der Studie hat neben der Multiplen Sklerose auch noch eine Hypothyreose (9,6 %). Bei den Männern hingegen beträgt die relative Häufigkeit der Patienten, die zusätzlich auch noch eine Unterfunktion der Schilddrüse haben, im Vergleich nur bei 2,2 %. Das durchschnittliche Lebensalter der 41 Patienten mit einer Hypothyreose liegt bei 52,7 Jahren (SD: 13,7 Jahre). 63,4 % der betroffenen Personen sind mindestens 50 Jahre alt und 36,6 % sind jünger als 50 Jahre. Mit deutlichem Abstand ist der häufigste MS-Verlaufstyp die schubförmig remittierende Multiple Sklerose (46,3 %).

4.16 Psychiatrische Erkrankungen

Tabelle 46: Häufigkeiten der psychiatrischen Begleiterkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	155	27,2	Persönlichkeitsstörung	4	0,7
Depression	113	19,8	Aufmerksamkeitsstörung	2	0,4
Organisch affektive Störung	13	2,3	Zwangsstörung	2	0,4
Angst-/ Panikstörung	8	1,4	Schizophrenie	2	0,4
Anpassungsstörung	7	1,2	Dissoziative Störung	1	0,2
Bipolar affektive Störung	5	0,9	Essstörung	1	0,2

Bei der Analyse der in Tabelle 46 dargestellten Häufigkeiten sticht hervor, dass die Depression bei den 570 Patienten mit Multipler Sklerose mit großem Abstand die häufigste Begleiterkrankung ist. Fast jede fünfte Person der durchgeführten Studie hat in seinem Leben schon die Diagnose einer depressiven Episode erhalten. Da diese psychiatrische Begleiterkrankung mit 19,8 % häufiger in der Analyse auftritt als beispielsweise die arterielle Hypertonie oder die kardiovaskuläre Komorbiditäten im Allgemeinen (jeweils < 19,0 %), wird sie im Punkt 4.16.1 gesondert betrachtet. Die zweithäufigste Komorbidität ist die organisch affektive Störung mit 2,3 %. Sie ist definiert als ein "psychiatrisches Krankheitsbild, welches durch eine Veränderung der Stimmung, der Affektivität und meist des Aktivitätsniveaus gekennzeichnet und die Folge einer zerebralen oder anderen körperlichen Erkrankung ist." Mögliche Ursachen sind zum Beispiel Schlaganfälle, Tumore oder Morbus Parkinson (83). Weitere Komorbiditäten wie die Angst- oder Panikstörungen, die Anpassungsstörungen, die bipolar affektiven Störungen, die Schizophrenien oder die Persönlichkeitsstörungen treten in der durchgeführten Studie relativ gesehen eher selten auf. Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung bei allen psychiatrischen Komorbiditäten kann erwähnt werden, dass von allen 386 Frauen 29,3 % von einer psychiatrischen Begleiterkrankung betroffen sind, bei den Männern liegt der Anteil vergleichsweise geringer bei 22,8 %. Im Durchschnitt sind die 155 MS-Patienten mit einer zusätzlichen psychiatrischen Krankheit 53,3 Jahre alt. Bei allen Patienten, die ein niedrigeres Lebensalter als 50 Jahre haben, sind 23,1 % an einer psychiatrischen Komorbidität erkrankt, bei den Personen, die älter als 50 Jahre sind, beträgt der Anteil im Vergleich dazu 30,1 %. Fast jeder dritte Studienteilnehmer über 50 Jahre leidet also unter einer psychiatrischen Erkrankung.

Hinsichtlich der MS-Verlaufsformen sind die schubförmig remittierende Multiple Sklerose (43,9 %) und der sekundär chronisch-progrediente Typ (43,2 %) prozentual fast genauso häufig vertreten, mit weitem Abstand kommt dahinter der primär chronische MS-Verlauf (8,4 %).

Tabelle 47: Verteilungen bei den häufigsten psychiatrischen Begleiterkrankungen

In der folgenden Tabelle werden die organisch affektive Störung und die Angst- oder Panikstörung hinsichtlich ihrer Verteilung bezüglich des Geschlechts, des Patientenalters und der häufigsten MS-Verlaufsform analysiert.

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigster MS-Typ
Organisch affektive Störung (n = 13)	46,2 % weiblich 53,8 % männlich	76,9 % mindestens 50	sekundär chronisch- progredient (53,8 %)
Angst- oder Panikstörung (n = 8)	75 % weiblich 25 % männlich	75 % mindestens 50 Jahre	schubförmig remittierend (62,5 %)

In der Darstellung von Tabelle 47 ist erkennbar, dass sich die organisch affektive Störung und die Angst-/Panikstörung sehr in ihrer Geschlechterverteilung und in ihrer häufigsten MS-Verlaufsform unterscheiden. Bei beiden psychiatrische Erkrankungen ist der Anteil der Personen, die jünger als 50 Jahre alt sind, jedoch in etwa gleich groß.

4.16.1 Depression als häufige Komorbidität von Multipler Sklerose

Tabelle 48: Verteilung von Geschlecht, Alter und Verlaufsform

Einteilung der MS-Patienten mit einer diagnostizierten Depression hinsichtlich des Patientenalters, des MS-Typs und des Geschlechts (männlich:m, weiblich:w)

Patientenalter in Jahren	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Gesamt
Schubförmig remittierende Verlaufsform	m: 1 w: 3	m: 2 w: 3	m: 2 w: 14	m: 2 w: 10	m: 1 w: 6	m: 1 w: 0	m: 0 w: 0	m: 9 w: 36 gesamt: 45
Primär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 1 w: 1	m: 0 w: 5	m: 2 w: 0	m: 0 w: 0	m: 3 w: 7 gesamt: 10
Sekundär chronischer Verlaufstyp	m: 0 w: 0	m: 0 w: 2	m: 2 w: 5	m: 4 w: 20	m: 5 w: 7	m: 0 w: 7	m: 0 w: 1	m: 11 w: 42 gesamt: 53
Keine Angaben	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 0 w: 1	m: 1 w: 0	m: 1 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 2 w: 2 gesamt: 4
Blander Verlauf	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 0	m: 0 w: 1 gesamt: 1
Männlich/ weiblich gesamt	m: 1 w: 3	m: 2 w: 6	m: 4 w: 21	m: 8 w: 32	m: 7 w: 18	m: 3 w: 7	m: 0 w: 1	m: 25 w: 88
Gesamt	4	8	25	40	25	10	1	gesamt: 113

Bei den häufig vorkommenden depressiven Episoden ist auffällig, dass ein Großteil der 113 betroffenen MS-Patienten weiblich ist (77,9 %). Die Prävalenz der Komorbidität Depression unter allen 386 Frauen der retrospektiven Studie liegt bei 22,8 %, das heißt mehr als jede fünfte Patientin hat in ihrer Krankenakte die zusätzliche Diagnose einer depressiven Episode. Bei den 184 Männern der durchgeführten Analyse beträgt die relative Häufigkeit im Gegensatz dazu nur 13,6 %. Dennoch ist die Tatsache, dass mehr als jeder zehnte MS-Patient der Studie über einen längerfristigen Zeitraum depressive Symptome hatte, nicht zu vernachlässigen. Im Durchschnitt sind die betroffenen Personen 54,3 Jahre alt (SD: 12,0 Jahre). Mehr als zwei Drittel der 113 Patienten ist älter als 50 Jahre (67,3 %). Am häufigsten haben die Studienteilnehmer ein Alter zwischen 50 und 59 Jahren (35,4 %). Der Anteil der unter 50-jährigen Patienten, die neben der MS auch noch unter einer Depression leiden oder gelitten haben, liegt bei 15,5%, bei den Personen, die älter als 50 Jahre sind, liegt er bei 22,9 %, also auf einem deutlich größeren prozentualen Wert.

Der Zusammenhang zwischen einer depressiven Episode und dem Alter der MS-Patienten wurde auch in einer kanadischen Studie von 2017 analysiert, die mithilfe von populationbasierten Daten 1.922 MS-Patienten und über 11.000 Kontrollpersonen einschloss und die Prävalenzen in bestimmten Altersgruppen untersuchte. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zu sehen (84).

Tabelle 49: Anteil der MS-Patienten mit Depression in den jeweiligen Altersgruppen

Altersgruppe in Jahren	MS-Studie	Kanadische Studie von 2017
Jünger als 25	9,5 %	12,1 %
25 - 44	13,5 %	13,0 %
45 - 64	22,3 %	11,7 %
mindestens 65	24,3 %	Nicht angegeben

Im Gegensatz zur kanadischen Studie von 2017 sind in der durchgeführten MS-Analyse die Häufigkeiten unter den Personen ab 45 Jahren deutlich höher, bei den unter 25-Jährigen aber niedriger.

Hinsichtlich der MS-Verlaufsform kann anhand der Daten in Tabelle 48 gesagt werden, dass der häufigste Typ die sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose ist (46,9 %). Auch der schubförmig remittierende Verlauf hat einen großen Anteil (39,8 %). Wenn man die verschiedenen MS-Typen im Einzelnen betrachtet, wird deutlich, dass sich die relativen Häufigkeiten in den Verlaufsformen stark unterscheiden: So beträgt die Prävalenz einer Depression unter den Patienten mit einer sekundär chronischen MS 33,8 %, jeder dritte Patient mit diesem MS-Typ ist oder war schon einmal zusätzlich von depressiven Symptomen betroffen. Bei der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose hingegen liegt der Anteil vergleichsweise niedriger bei 14,9 %. Auch bei der primär chronisch- progredient verlaufenen

MS liegt der Anteil der Patienten mit einer depressiven Episode auf ähnlichen Niveau bei 14,7 %. Wie bei den anderen Komorbiditäten ist ein weiterer, wichtiger Aspekt das Verhältnis der Diagnosezeitpunkte der Multiplen Sklerose und der depressive Episode: Bei über der Hälfte der 113 MS-Patienten konnten mithilfe der vorhandenen Akten Rückschlüsse auf diesen Zusammenhang gezogen werden:

Tabelle 50: Verhältnis des Diagnosezeitpunktes der Depression zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt der Depression	Absolute Anzahl	Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	5	8,6
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	12	20,0
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	12	20,0
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	7	11,7
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	15	25,0
Innerhalb der Jahre 21 bis 30 nach der Diagnose der MS	8	13,3
Später als 30 Jahre nach der Diagnose der MS	1	1,7
Gesamte Patientenzahl	60	100

Anhand der Werte in Tabelle 50 kann man sehen, dass vergleichsweise wenige Patienten ihre Diagnose der Depression schon vor der Multiplen Sklerose erhalten haben (8,6 %). Im Gegensatz dazu wurde bei fast drei Viertel der betroffenen Personen die Depression erst nach der MS diagnostiziert (71,4 %). Bei einem Fünftel der Patienten wurden die depressiven Symptome noch im selben Jahr der MS-Diagnose festgestellt. Das durchschnittliche Lebensalter des Diagnosezeitpunktes liegt bei 42,8 Jahren (SD: 11,4 Jahre).

Bezüglich dieses Zusammenhangs konnte in der Literatur eine populationbasierte Studie aus Kanada von 2016 gefunden werden, in welche über 23.000 MS-Patienten und über 116.000 Vergleichspersonen eingeschlossen wurden. Die Prävalenz einer Depression in der MS-Population stieg von 10,3 % zum Zeitpunkt von fünf Jahren vor der MS-Diagnose auf 17,6 % während dem Zeitpunkt der MS-Diagnose (85). Im Kontrast dazu steht das Ergebnis einer dänischen Kohortenstudie, die auch im Jahr 2016 veröffentlicht wurde. In diese wurden 5.084 MS-Patienten und über 24.700 Kontrollpersonen aufgenommen, um explizit das Risiko einer Depression vor und nach der MS-Diagnose zu vergleichen. Die Forscher aus Dänemark publizierten, dass sich die Risiken, neben der Multiplen Sklerose auch eine Depression zu entwickeln, nicht voneinander unterschieden (86).

4.17 Neurologische Erkrankungen

Tabelle 51: Häufigkeiten der neurologischen Begleiterkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl mit Migräne	145	27,4	Borreliose	5	0,9
Gesamte Anzahl ohne Migräne	95	16,7	Nervenläsion	5	0,9
Karpaltunnelsyndrom	17	3,0	Epilepsie	5	0,9
Chronisches Schmerzsyndrom	17	3,0	Clusterkopfschmerz	3	0,5
Restless-Legs-Syndrom	14	2,5	Tremor	3	0,5
Trigeminusneuralgie	9	1,6	Morbus Parkinson	3	0,5
Spannungskopfschmerz	8	1,4	Nervenparese (als gesonderte Diagnose beschrieben)	2	0,4
Herpes zoster	6	1,1	Meningitis	2	0,4
Angeborene Erkrankung (z.B. Spina bifida)	5	0,9	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel	2	0,4
			Guillain-Barré-Syndrom	1	0,2
			Arachnoidalzyste	1	0,2

Nachdem im Punkt 4.7.3 bereits die Ergebnisse der Migräne als Begleiterkrankung von Multipler Sklerose dargestellt wurden, werden im Folgenden weitere neurologische Komorbiditäten von MS analysiert: Bei Betrachtung der 570 Patientendaten wurde ersichtlich, dass mehr als jede vierte Person neben der neurologischen Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose entweder eine Migräne oder eine andere neurologische Krankheit aufweist (27,4 %). Ferner haben 6,8 % aller Patienten nur eine Migräne und elf Patienten (1,9 %) leiden sowohl unter einer Migräne als auch unter einer weiteren neurologischen Erkrankung. Andere Kopfschmerztypen wie Spannungskopfschmerz oder Clusterkopfschmerz treten im Vergleich zur Migräne viel seltener auf. Die häufigsten neurologischen Komorbiditäten nach der Migräne sind das Karpaltunnelsyndrom und das chronische Schmerzsyndrom. Dahinter folgt das Restless-Legs-Syndrom (RLS). Andere neurologische Krankheiten wie eine Borreliose, Morbus Parkinson, eine Meningitis oder der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel kommen verhältnismäßig selten vor. Bei der Epilepsie und der Trigeminusneuralgie wurden nur die eigenständigen Krankheitsbilder in die Studie einbezogen, die Patienten mit symptomatischer Epilepsie oder Trigeminusneuralgie im Rahmen der MS wurden nicht gewertet.

Die Geschlechterverteilung bei den neurologischen Begleiterkrankungen liegt bei 32,6 % männlichen und 67,4 % weiblichen Personen. Bei allen 386 Frauen beträgt der Anteil der Betroffenen 16,6 %, auch bei den 184 Männern ist ungefähr jeder sechste von einer neurologischen Komorbidität betroffen (16,8 %). Das Durchschnittsalter der 95 Personen liegt mit 54,4 Jahren (SD: 12,2 Jahre) mehr als drei Jahre über dem gesamten durchschnittlichen Lebensalter der 570 Patienten. Zudem ist auffällig, dass sich die Anteile von betroffenen Menschen in den jeweiligen Altersgruppen unterscheiden: So sind von allen 238 Personen, die jünger als 50 sind, 14,3 % auch an einer weiteren neurologischen Komorbidität erkrankt, bei den über 50-jährigen Patienten sind es genau 25,0 %.

Mit 49,5 % stellt die Patientengruppe mit einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose die größte dar, gefolgt von der Personengruppe mit einer sekundär chronisch-progredienten MS (30,5 %). Weniger als jeder fünfte der 303 schubförmig remittierenden MS-Patienten hat eine zusätzliche Komorbidität in der Neurologie (18,3 %); bei den 157 Studienteilnehmern mit einer sekundär chronisch-progredienten MS ist der Anteil fast genauso hoch (18,5 %). Bei 28 der 95 der Patienten konnten anhand der vorhandenen Informationen auch Rückschlüsse auf den Zeitpunkt gezogen werden, an dem die neurologische Begleiterkrankung festgestellt wurde. Im Durchschnitt wurde sie im Alter von 42,4 Jahren (SD: 13,6 Jahre) diagnostiziert. In der folgenden Tabelle finden sich die genauen Verteilungen. An diesen ist zu sehen, dass nur etwa zehn Prozent der Patienten ihre zusätzliche neurologische Diagnose schon vor der Multiplen Sklerose erhielten. Bei einem Großteil wurde die Begleiterkrankung erst nach der MS festgestellt (71,5 %). Fast jede dritte Person hatte den Diagnosezeitpunkt zwischen den Jahren 11 und 20 nach der neurologischen Autoimmunerkrankung (28,6 %).

Tabelle 52: Verhältnis des neurologischen Diagnosezeitpunktes zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt der neurologischen Komorbidität	Absolute Anzahl	Relative Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	3	10,7
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	5	17,9
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	5	17,9
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	4	14,3
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	8	28,6
Innerhalb der Jahre 21 bis 30 nach der Diagnose der MS	3	10,7
Gesamte Patientenzahl	28	100

Tabelle 53: Verteilungen bei den häufigsten neurologischen Begleiterkrankungen

Im Folgenden sind die Geschlechter- und Altersverteilung und die häufigsten MS-Verlaufsformen der neurologischen Begleiterkrankungen zu sehen, welche die höchste Prävalenz haben.

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Karpaltunnelsyndrom (n = 17)	82,4 % weiblich 17,6 % männlich	70,6 % mindestens 50	schubförmig remittierend (52,9 %)
Chronisches Schmerzsyndrom (n = 17)	88,2 % weiblich 11,8 % männlich	64,7 % mindestens 50	sekundär chronisch (47,1 %) schubförmig remittierend (41,2 %)
Restless-Legs-Syndrom (n = 14)	78,6 % weiblich 21,4 % männlich	92,9 % mindestens 50	sekundär chronisch und schubförmig (jeweils 35,7 %)
Trigeminusneuralgie (n = 9)	33,3 % weiblich 66,7 % männlich	100,0 % mindestens 50	Sekundär chronisch (55,6 %)

In der Tabelle 53 zeigt sich, dass sich die Geschlechterverteilungen bei den einzelnen neurologischen Komorbiditäten von MS unterscheiden: So sind beispielsweise beim chronischen Schmerzsyndrom und beim Karpaltunnelsyndrom die Frauen deutlich häufiger vertreten als die Männer. Im Gegensatz dazu leiden mehr männliche als weibliche Patienten zusätzlich auch noch unter einer Trigeminusneuralgie. Auch in der Altersverteilung sind Abweichungen vorhanden: Alle neun Personen mit einer Trigeminusneuralgie sind mindestens 50 Jahre alt, wohingegen beim chronischen Schmerzsyndrom 64,7 % der 17 Patienten das Alter von 50 Jahren erreicht haben. Hinsichtlich der MS-Verlaufsform fällt auf, dass sich der schubförmig remittierende und der sekundär chronisch-progredienten Typ als häufigste Form abwechseln.

4.18 Orthopädie/ Unfallchirurgie

Tabelle 54: Begleiterkrankungen aus dem Bereich Orthopädie/ Unfallchirurgie

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	116	20,4	Skoliose	3	0,5
Bandscheibenvorfall	25	4,4	Morbus Scheuermann	2	0,4
Lumbalgie/ LWS-Syndrom	21	3,7	Halux valgus	2	0,4
Fraktur	21	3,7	Luxation	2	0,4
Orthopädische/ unfallchirurgische Operation (z.B. Meniskus-OP)	12	2,1	Arthritis	2	0,4
Osteoporose	11	1,9	Hüftkopfnekrose	1	0,2
Arthrose	10	1,8	Fußdeformität	1	0,2
Bänderriss	7	1,2	Thoracic-Outlet- Syndrom	1	0,2
Osteochondrose	4	0,7	Osteomyelitis	1	0,2
BWS-Syndrom	4	0,7	Morbus Dupuytren	1	0,2

Von allen 570 Patienten hat ungefähr jede fünfte Person in ihrer Krankengeschichte schon einmal einen Eintrag im Bereich der Unfallchirurgie oder der Orthopädie erhalten. Die häufigsten Vorkommnisse waren Bandscheibenvorfälle, Lumbalgien beziehungsweise Syndrome der Lendenwirbelsäule und Frakturen. Jede fünfzigste Person wurde schon mal orthopädisch wie zum Beispiel am Meniskus oder unfallchirurgisch operiert. Auch die Osteoporose und die Arthrose traten vergleichsweise häufig auf. Andere Komorbiditäten wie eine Skoliose, eine Luxation, eine Fußdeformität oder eine Osteomyelitis kamen hingegen seltener vor. Von den 116 betroffenen Patienten sind 65,5 % weiblich und 34,5 % männlich. Somit liegt das Geschlechterverhältnis ungefähr auf dem Niveau der gesamten Studie (67,7 % weiblich und 32,3 % männlich). Mehr als jeder fünfte Mann (21,7 %) der 570 Personen konsultierte schon einmal wegen einer orthopädischen oder unfallchirurgischen Ursache einen Arzt. Bei den Frauen ist der Anteil fast genauso hoch (19,7 %).

Im Gegensatz zum ähnlichen Geschlechterverhältnis zur gesamten Studie befindet sich das durchschnittliche Lebensalter der 116 Personen mit 58,0 Jahren (SD: 10,8 Jahre) deutlich über dem Durchschnittsalter der 570 Studienteilnehmer (51,0 Jahre). Das liegt wahrscheinlich an der Tatsache, dass viele orthopädische Erkrankungen wie Osteoporose, Arthrose oder das LWS-

Syndrom im Alter häufiger werden (87), (88). Hinsichtlich der genauen Altersverteilung ist nur jede fünfte Person jünger als 50 Jahre alt (19,8 %). Von allen unter 50-jährigen Studienteilnehmern macht diese Patientengruppe folglich nur einen Anteil von 9,7 % aus. Im Vergleich dazu sind 28,0 % der über 50-Jährigen von einem Eintrag im Bereich der Orthopädie oder der Unfallchirurgie betroffen. Bei den unterschiedlichen MS-Verlaufsformen kann man erkennen, dass der schubförmig remittierende Typ mit 43,1 % häufiger vertreten ist als die sekundär chronisch-progrediente (34,5 %) oder die primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose (17,2 %).

Von den 116 Patientenakten konnten aus 37 Daten Informationen zu der Frage gewonnen werden, ob die Komorbidität aus dem Bereich der Unfallchirurgie und Orthopädie vor der Diagnose der Multiplen Sklerose auftrat oder danach. Unter diesen 37 Personen liegt das durchschnittliche Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose der orthopädischen oder unfallchirurgischen Pathologie bei 43,8 Jahren (SD: 13,8 Jahre). Anhand der in Tabelle 55 dargestellten Werte lässt sich erschließen, dass sich die orthopädischen oder unfallchirurgischen Krankheitsfälle (35,1 %) im Gegensatz zu den kardiovaskulären (19,0 %), respiratorischen (13,2 %) oder neurologischen Komorbiditäten (10,7 %) verhältnismäßig häufiger vor der Diagnose der MS ereigneten. Zusammengerechnet sind verhältnismäßig nur 59,5 % der unfallchirurgischen oder orthopädischen Fälle erst nach der Multiplen Sklerose diagnostiziert wurden. Im Vergleich dazu sind beispielsweise die Werte bei den respiratorischen Komorbiditäten (76,4 %, Seite 65) oder bei den Tumorerkrankungen (72,5 %, Seite 69) wesentlich höher.

Tabelle 55: Verhältnis des Diagnosezeitpunktes zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt der Komorbidität aus dem Bereich der Unfallchirurgie/ Orthopädie	Absolute Anzahl	Relative Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	13	35,1
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	2	5,4
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	4	10,8
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	2	5,4
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	11	29,7
Innerhalb der Jahre 21 bis 30 nach der Diagnose der MS	3	8,1
Später als 30 Jahren nach der Diagnose der MS	2	5,4
Gesamte Patientenzahl	37	100

Wenn man sich die Geschlechter, Alters- und Verlaufsverteilung bei den einzelnen orthopädischen beziehungsweise unfallchirurgischen Komorbiditäten ansieht (Tabelle 56), fällt auf, dass sowohl bei den Patienten mit stattgefundenen Bandscheibenvorfällen und LWS-Syndromen als auch bei den Personen mit Frakturen ein Großteil über 50 Jahre alt ist.

Tabelle 56: Verteilungen bei den häufigsten Begleiterkrankungen

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Bandscheibenvorfall (n = 25)	52,0 % weiblich 48,0 % männlich	88,0 % mindestens 50	sekundär chronisch (48,0 %) schubförmig remittierend (28,0 %)
Lumbalgie/ LWS-Syndrom (n = 21)	52,4 % weiblich 47,6 % männlich	71,4 % mindestens 50	schubförmig remittierend (38,1 %) sekundär chronisch (28,6 %)
Frakturen (n = 21)	71,4 % weiblich 28,6 % männlich	76,2 % mindestens 50	schubförmig (38,1 %) sekundär chronisch (33,3 %)

Darüber hinaus liegt das Geschlechterverhältnis unter den 25 Studienteilnehmern, die in ihrer Krankengeschichte bereits einen Lumbago hatten, in etwa bei 1 : 1. Auch bei den 21 Personen, mit einem LWS-Syndrom sind in etwa genauso viele Männer wie Frauen betroffen. Im Gegensatz dazu, sind bei den MS-Patienten mit geschehenen Frakturen deutlich mehr weibliche Teilnehmer als männliche betroffen. Hinsichtlich der Verlaufsform von Multipler Sklerose kann man sagen, dass prozentual am häufigsten Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten MS schon einmal einen Bandscheibenvorfall hatten. Im Vergleich zu anderen Komorbiditäten wie das Karpaltunnelsyndrom (schubförmig remittierende MS mit 52,9 %) oder die Hepatitis (sekundär chronisch-progrediente MS mit 62,5 %) sind die Verhältnisse der Verlaufsformen bei den Frakturen und Lumbalgien ausgeglichener.

4.19 Allgemein Chirurgie/ Viszeralchirurgie

Tabelle 57: Begleiterkrankungen aus dem Bereich Allgemein- und Viszeralchirurgie

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Gesamte Anzahl	91	16,0	Ovarektomie	4	0,7
Appendektomie	26	4,6	Erweiterung der Harnröhre	3	0,5
Tonsillektomie	25	4,4	Darm-OP	2	0,4
Hysterektomie	16	2,8	Polypektomie	2	0,4
Thyreoidektomie	12	2,1	OP an Bauchwand	1	0,2
Cholezystektomie	9	1,6	Tumorentfernung	1	0,2
Leistenhernien-OP	7	1,2	Nephroektomie	1	0,2
Nasen-(nebenhöhlen)-OP	4	0,7	Bursektomie	1	0,2

Bei Betrachtung der verschiedenen Operationen in Tabelle 57 ist ersichtlich, dass fast jeder sechste Patient der 570 Patienten der Studie schon mal in der Allgemein- oder Viszeralchirurgie operiert wurde (16,0 %). Die häufigsten Eingriffe waren Entfernungen des Appendix, der Tonsillen, des Uterus, der Schilddrüse und der Gallenblase. Weitere Operationen wie eine Entfernung der Eierstöcke oder einer Niere oder eine Leistenhernien-OP fanden vergleichsweise eher selten statt. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist das Verhältnis mit 78,0 % weiblichen und 22,0 % männlichen Personen im Vergleich zur Verteilung in der gesamten Studie in Richtung der Frauen verschoben. Von allen 184 Männern hatten nur 10,9 % schon einen operativen Eingriff, bei den Frauen liegt der Anteil hingegen bei 18,4 %. Folglich wurde beinahe jede fünfte Frau der Studie schon einmal operiert. Das Durchschnittsalter unter den 91 Personen liegt mit 54,3 Jahren um drei Jahre höher als in der gesamten retrospektiven Studie. Unter allen über 50-Jährigen der Studie liegt der Anteil der bereits operierten Patienten bei 19,0 %. Im Gegensatz dazu wurden nur bei 11,8 % der 238 Studienteilnehmern, die jünger als 50 Jahre alt sind, ein Eingriff vollzogen. Des Weiteren stellt die Patientengruppe mit einem schubförmig remittierenden MS-Typ die größte Teilgruppe dar (52,7 %), ihr Anteil ist insofern fast genauso groß wie unter allen 570 Personen (53,1 %). Nach dem schubförmigen Verlauf (52,7 %) folgen die Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten (29,7 %) und einer primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose (14,3 %). Auch diese beiden Werte befinden sich ungefähr im Rahmen der Prozentangabe der 570 Personen (sekundär: 27,5 %; primär: 11,9 %). Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt gestaltet sich in der Frage, ob der operative Eingriff vor der Multiplen Sklerose vollzogen wurde oder nach der MS-Diagnose.

Bei 25 der 91 operierten MS-Patienten konnte dieser Zusammenhang ermittelt werden, die Ergebnisse sind in Tabelle 58 dargestellt. Ähnlich wie bei den Komorbiditäten aus der Unfallchirurgie und Orthopädie fanden auch bei den Eingriffen der Viszeral- und Allgemein Chirurgie viele Operationen schon vor der Multiplen Sklerose statt (60,0 %). Mit 32,0 % ist die prozentuale Anzahl der Patienten, die einen Eingriff erst nach der Diagnose ihrer Multiplen Sklerose erhalten haben, aber deutlich geringer als der Anteil der unfallchirurgischen oder orthopädischen Fälle nach der MS (59,5 %). Zudem sind die bereits erwähnten Werte bei anderen Begleiterkrankungen wie bei den respiratorischen Komorbiditäten (76,4 %, Seite 65) oder bei den Tumorerkrankungen (72,5 %, Seite 69) noch viel höher als bei den Eingriffen der Viszeral- und Allgemein Chirurgie.

Tabelle 58: Verhältnis des Diagnosezeitpunktes zum MS-Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt der Komorbidität aus dem Bereich der Allgemein- und Viszeralchirurgie	Absolute Anzahl	Relative Häufigkeit in %
Vor der Diagnose der MS	15	60
Zum Zeitpunkt der Diagnose der MS	2	8,0
Innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose der MS	1	4,0
Innerhalb der Jahre 6 bis 10 nach der Diagnose der MS	4	16,0
Innerhalb der Jahre 11 bis 20 nach der Diagnose der MS	3	12,0
Gesamte Patientenzahl	25	100

Im Nachfolgenden werden die häufigsten operativen Eingriffe noch genauer auf ihre Alters- und Geschlechterverteilung und auf die häufigsten MS-Verlaufsformen analysiert. Die zugehörigen Werte sind in Tabelle 59 dargestellt. Besonders auffällig ist, dass sowohl bei der Appendektomie als auch bei der Tonsillektomie deutlich mehr Frauen betroffen sind als Männer. Bei der Hysterektomie ist der prozentuale Anteil der über 50-Jährigen an höchsten. Ferner haben alle drei Operationen gemeinsam, dass die schubförmig remittierende Verlaufsform am häufigsten auftritt.

Tabelle 59: Verteilungen bei den häufigsten Operationen

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Appendektomie (n = 26)	88,5 % weiblich 11,5 % männlich	73,1 % mindestens 50	schubförmig remittierend (50,0 %) sekundär chronisch (30,8 %)
Tonsillektomie (n = 25)	88,0 % weiblich 12,0 % männlich	64,0 % mindestens 50	schubförmig remittierend (44,0 %) sekundär chronisch (40,0 %)
Hysterektomie (n = 16)	100 % weiblich	81,3 % mindestens 50	schubförmig remittierend (68,8 %)

4.20 Sonstige Erkrankungen

Tabelle 60: Häufigkeiten sonstiger Begleiterkrankungen

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]	Komorbidität	Absolute Häufigkeit	In Prozent [%]
Hämatologie			Auge		
Anämie davon Eisenmangelanämie	20 12	3,5 2,1	Katarakt	7	1,2
Antikörper/ -Mangel davon IgA-Mangel	3 2	0,5 0,4	Glaukom	5	0,9
Protein C-/S-Mangel	2	0,4	Uveitis	3	0,5
APC-Resistenz	1	0,2	Amaurosis fugax	2	0,4
Thalassämia minor	1	0,2	Blindheit	2	0,4
Stoffwechsel			Diplopie	2	0,4
Hyperurikämie	10	1,8	Strabismus	2	0,4
Morbus Meulengracht	3	0,5	Iridozyklitis	1	0,2
Hämochromatose	1	0,2	Rhinokonjunktivitis	1	0,2
Lactoseintoleranz	1	0,2	Glaskörperblutung	1	0,2
Morbus Niemann-Pick Typ C	1	0,2	HNO		
Marfan-Syndrom	1	0,2	Tinnitus	5	0,9
Nephrologie			Sinusitis	3	0,5 5
Renale Erkrankung	13	2,3	Hörsturz	2	0,4
Akutes Nierenversagen	3	0,5	Anakusis/ Hypakusis	2	0,4
Pyelonephritis	3	0,5	Labyrinthitis	1	0,2
Nephrolithiasis	3	0,5	Mastoiditis	1	0,2
Nierenkolik	2	0,4	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	1	0,2
Nierenstein	1	0,2	Alopecia totalis	1	0,2
Nierenzyste	1	0,2	Infektionen		
Gynäkologie			Sepsis davon Urosepsis	4 2	0,7 0,4
Ovarialzyste	2	0,4	Mononukleose	1	0,2
Endometriose	1	0,2	Phlegmone	1	0,2
			Sonstiges		
			Demenz	9	1,6

Mammazyste	1	0,2
(Vulvo)vaginitis	1	0,2

Sarkoidose	3	0,5
------------	---	-----

In der Tabelle 60 ist zu erkennen, dass die 570 Patienten neben den bereits analysierten Komorbiditäten noch zahlreiche weitere Begleiterkrankungen haben. Insgesamt sind 119 Personen von einer sonstigen Erkrankung betroffen (20,9 %). Die häufigsten zusätzlichen Krankheiten sind die Anämie, im Speziellen die Eisenmangelanämie und die Hyperurikämie. Auch ophtalmologische Komorbiditäten wie ein Katarakt oder ein Glaukom kommen vergleichsweise häufiger vor. Begleiterkrankungen aus den Bereichen der Nephrologie (Akutes Nierenversagen, Pyelonephritis, Nephrolithiasis) oder der Hals-Nasen-Ohrenkunde (Tinnitus, Hypakusis) treten hingegen eher weniger auf. Zudem kommen gynäkologische Komorbiditäten wie eine Endometriose oder eine Ovarialzyste und Stoffwechselerkrankungen wie eine Hämatochromatose auch nur vereinzelt vor.

Tabelle 61: Verteilungen bei den häufigsten Nebenerkrankungen

Zur exemplarischen Verdeutlichung sind in der vorliegenden Tabelle die Geschlechter- und Altersverteilung und die häufigste MS-Verlaufsformen der Komorbiditäten Anämie und Hyperurikämie dargestellt, die von allen sonstigen Erkrankungen am zahlreichsten auftreten.

Komorbidität	Geschlecht	Patientenalter	Häufigste MS-Verlaufsform
Anämie (n = 20)	85,0 % weiblich 15,0 % männlich	65,0 % mindestens 50	sekundär chronisch (40,0 %) schubförmig remittierend (35,0 %)
Hyperurikämie (n = 10)	30,0 % weiblich 70,0 % männlich	90,0 % mindestens 50	sekundär chronisch (60,0 %) schubförmig remittierend (30,0 %)

Der häufigste MS-Typ ist bei beiden abgebildeten Komorbiditäten die sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose. Im Gegensatz dazu sind unter den Personen mit einer Hyperurikämie mehr Patienten über 50 Jahre alt als bei den 20 MS-Patienten mit einer Blutarmut. Auffällig ist zudem, dass ein Großteil der Studienteilnehmer mit einer Anämie weiblich ist. Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass Frauen im Allgemeinen häufiger von Blutarmut betroffen sind als Männer (89). Bei den Patienten mit einer Hyperurikämie sind hingegen größtenteils männliche Personen betroffen. Auch dieser Zusammenhang stimmt mit Erkenntnissen aus der Literatur überein, dass Männer häufiger von einem erhöhten Harnsäuregehalt im Blut betroffen sind (90).

4.21 Klinisch Isoliertes Syndrom und weitere Erkrankungen

Wie bereits im Punkt 2 oder 3 erwähnt, wurden neben den 570 Patienten im Archiv der Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg auch die Daten von 15 Personen mit einem klinisch-isolierten Syndrom (KIS) dokumentiert. Im Gegensatz zum Geschlechterverhältnis von ungefähr zwei weiblichen Patientinnen zu einem männlichen Patienten unter den 570 Personen mit Multipler Sklerose liegt der Anteil der Männer mit einem KIS bei 60 % und die Häufigkeit der Frauen dementsprechend bei 40 %. Der Altersdurchschnitt der 15 betroffenen Personen liegt bei 34,53 Jahren (SD: 8,43 Jahre). Demnach sind die 15 Studienteilnehmer mit einem klinisch-isolierten Syndrom im Vergleich zum mittleren Alter von 51,0 Jahren unter den 570 MS-Patienten im Durchschnitt viel jünger. Hinsichtlich weiterer Begleiterkrankungen ist auffällig, dass 11 von 15 Personen keine zusätzlichen Komorbiditäten haben (73,3 %). Von den übrigen vier Personen haben drei Betroffene jeweils nur eine Begleiterkrankung (Migräne, Meningeom und Tinnitus). Die letzte Person hatte in der Vergangenheit schon mehrere Bandscheibenvorfälle und ein Karpaltunnelsyndrom. Bezüglich des Verhaltens gegenüber Noxen wie Rauchen oder Alkoholkonsum kann keine Aussage gemacht werden, da in 10 der 15 Patientenakten keine Angaben zum Tabakkonsum und zum Trinkverhalten gemacht wurden. Die Prävalenz der Hypercholesterinämie liegt unter den 15 Patienten bei 33,3 % und damit niedriger als unter den 570 Personen mit Multipler Sklerose (46,1 %). Im Kontrast dazu ist der Anteil der Personen mit einem Vitamin-D-Mangel (20,0 %) fast auf demselben Niveau wie in der großen Studie (21,6 %). Außerdem sind mit 20,0 % prozentual gesehen mehr Patienten von Allergien betroffen als bei den MS-Patienten (14,0 %). Des Weiteren wurde bei keinem der 15 Personen eine Adipositas dokumentiert. Zusammengerechnet sind 20,0 % der 15 Personen demnach keinen Risikofaktoren exponiert. Ferner leben sieben Personen (46,6 %) mit einem und vier KIS-Patienten (26,7 %) mit zwei Risikofaktoren. Die Verteilung der Risikofaktoren entspricht also fast dem Verhältnis in der gesamten Studie. Neben den 15 Patienten mit einem klinischen-isolierten Syndrom fanden sich im Archiv der Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg auch zwei Personen, die von einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) betroffen sind. Bei diesen beiden Patienten wurden aber außer einem gelegentlichen Alkoholkonsum keine weiteren Erkrankungen dokumentiert. Auch die einzige Person mit einer diagnostizierten Neuromyelitis optica hat außer einem Vitamin-D-Mangel keine weiteren Komorbiditäten. Darüber hinaus konnten die Patientenakten von zwei Personen mit einer Anti-MOG-Enzephalitis eingesehen werden. In deren Krankengeschichten fanden sich bis auf einen Vitamin-D-Mangel und einer Operation an den Bandscheiben keine weiteren Auffälligkeiten.

5 Vergleich mit der Literatur und Diskussion der Ergebnisse

Im Hauptteil der vorliegenden Arbeit werden nun die Ergebnisse aus der durchgeführten Studie mit Daten aus der Literatur verglichen. Hierbei erscheint es sinnvoll, dass die Subgruppen der Begleiterkrankungen einzeln mithilfe der Literatur beurteilt werden: Die in Hauptteil 4 dieser Arbeit bereits dargestellten Ergebnisse werden nach Möglichkeit mit den Erkenntnissen von systematischen Reviews aus der Literatur verglichen, da diese einen sehr hohen Grad an Evidenz aufweisen (91). Zudem wird bei jeder Komorbidität versucht, aktuelle Prävalenzwerte der bayerischen Normalbevölkerung anzugeben, um diese dann mit den Häufigkeiten der durchgeführten, retrospektiven Studie vergleichen zu können.

5.1 Allgemeine Informationen

5.1.1 Geschlechterverteilung

Im Vergleich zu der Geschlechterverteilung von 67,7 % weiblichen und 32,3 % männlichen Patienten in der durchgeführten Studie waren in der bereits in 1.2.4 („Epidemiologie in Bayern“) und 1.2.5 („Geschlechter- und Altersverteilung“) erwähnten bayerischen Studie 73,1 % von 30.400 MS-Patienten weiblich und 26,8 % männlich (22). Die Häufigkeiten der beiden Geschlechter unterscheidet sich in beiden Studien also ein wenig: In der vorliegenden Analyse mit 570 MS-Patienten waren Frauen ungefähr um den Faktor 2,1 häufiger erkrankt als Männer, bei der zwischen 2005 und 2009 durchgeführten Studie der kassenärztlichen Vereinigung Bayerns mit 30.400 MS-Betroffenen lag der Faktor bei ca. 2,7. In Frankreich wurden im Rahmen einer weiteren retrospektiven Studie die Daten von 567 MS-Patienten zwischen 1995 und 2004 erhoben, die Probandenzahl der Analyse lag also fast in der selben Größenordnung wie bei der vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten. Die Geschlechterverteilung der französischen Studienteilnehmer nahm mit 66,8 % weiblichen und 33,2 % männlichen beinahe identische Werte an (92). Auch in einer spanischen Studie von 2017 mit 222 Teilnehmern lag die Verteilung der Frauen und Männer in einem ähnlichen Bereich (64,4 % weibliche zu 35,6 % männlichen Personen) (93). Darüber hinaus wurden auch in einer über 25 Jahre dauernden, dänischen Kohortenstudie mit einer wesentlich größeren Probandenzahl von 8.947 Patienten mit Multipler Sklerose ähnliche Werte erhoben: 66,4 % der fast 9.000 Betroffenen waren weiblich, 33,6 % waren männlich (94). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Geschlechterverteilung der vorliegenden retrospektiven Studie mit 570 MS-Patienten ähnliche Werte von vergleichbaren europäischen Studien zu Komorbiditäten von Multipler Sklerose annimmt. Im Vergleich dazu waren in einer großen Studie des „North American Research Committee on Multiple Sclerosis“ (NARCOMS) Registry mit 8.983 Teilnehmern 75,8 % der fast 9.000 MS-Patienten weiblich und 24,2 % waren männlich (95).

5.1.2 Altersverteilung

Beim Vergleich der Daten aus 4.1.2 auf Seite 34 und den Ergebnissen aus der Analyse durch die kassenärztliche Vereinigung Bayerns lassen sich folgenden Unterschiede feststellen: Bei der bayernweiten Studie mit 30.400 MS-Patienten waren 44,0 % der gesamten Probanden zwischen 30 und 44 Jahre und 28,5 % zwischen 45 und 59 Jahre alt (22). Somit hatten die meisten Personen ein Alter zwischen 30 und 44 Jahre, wohingegen bei der vorliegenden Studie mit 570 Patienten die meisten Menschen zwischen 45 und 59 Jahre alt sind (43,3 %, siehe Seite 34).

5.1.3 Verteilung der MS-Verlaufstypen

Im Punkt 4.1.3 dieser Arbeit wurden bereits die Häufigkeiten der verschiedenen MS-Verlaufsformen unter den 570 Studienteilnehmern beschrieben. Mit 53,3 % der 570 Patienten hat mehr als die Hälfte einen schubförmig remittierenden Verlauf, mehr als ein Viertel einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf (27,5 %) und mehr als ein Zehntel der 570 Studienteilnehmer einen primär chronisch-progredienten MS-Verlaufstyp (11,9 %). Im Vergleich dazu konnte durch die Analyse der kassenärztlichen Vereinigung folgende Verteilung der MS-Verläufe in Bayern im Jahr 2009 herausgearbeitet werden: 36,3 % der 30.400 Patienten hatten einen schubförmig remittierenden Verlaufstyp, bei 10,2% trat die Multiple Sklerose als Erstmanifestation auf. Daneben waren 3,9 % vom primär chronisch-progredienten Verlauf und 7,5 % der Patienten vom sekundär chronisch-progredienten Verlauf betroffen. Ein unspezifischer MS-Typ war bei 38,9 % der Betroffenen vorhanden, bei 3,2 % der 30.400 Studienteilnehmer wurde die Multiple Sklerose noch nicht genau diagnostiziert (22). Wenn man die Häufigkeiten für die Verlaufsformen beider Studien miteinander vergleicht, ist vor allem auffällig, dass die Werte für den primär und sekundär chronisch-progredienten Verlauf mit 11,9 bzw. 27,5 % bei der durchgeführten, retrospektiven Studie wesentlich höher sind als bei der bayernweiten Analyse. Darüber hinaus gibt es die Diagnose eines unspezifischen Typs in der vorliegenden Untersuchung mit 570 MS-Patienten nicht. Das liegt daran, dass die MS-Verlaufsformen der 570 Personen sehr genau bestimmt wurden und in den vorhandenen Patientenakten sehr gut dokumentiert sind. In der bereits genannten, spanischen Studie zu Komorbiditäten von Multipler Sklerose aus dem Jahr 2017 ergab sich folgende Verteilung der unterschiedlichen Verlaufsformen von MS: 138 von 222 Studienteilnehmern weisen einen schubförmig remittierenden Verlauf auf (62,2 %), etwa ein Viertel leidet unter einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose (25,2 %) und fast ein Zehntel unter primär chronisch-progredienter MS. Im Vergleich zur durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten haben die Werte der spanischen Studie folglich erkennbare Parallelen (siehe 5.1.3, Anfang).

Ferner haben sieben von 222 Studienteilnehmern ein klinisch isoliertes Syndrom (3,2 %) (93). Die 15 Patienten, die bei der vorliegenden Analyse ein klinisch isoliertes Syndrom haben, wurden bereits getrennt von den 570 Patienten mit klar diagnostizierter Multipler Sklerose im Punkt 4.21 betrachtet. Im Anbetracht der Verteilung der verschiedenen MS-Verlaufstypen in den einzelnen dargelegten Studien kann man abschließend sagen, dass die oben beschriebenen Häufigkeiten in der vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten repräsentative Werte für die MS-Verlaufsformen darstellen.

Darüber hinaus konnte in 4.1.3 auf Seite 35 festgestellt werden, dass die Geschlechterverhältnisse bei den einzelnen MS-Verlaufsformen unter den 570 MS-Patienten unterschiedlich sind: So sind 72,0 % der Studienteilnehmer mit schubförmig remittierenden Verlauf weiblich, wohingegen das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten beim primär chronisch-progredienten Verlauf fast bei fünfzig zu fünfzig Prozent liegt. Mit 35 Männern zu 33 Frauen sind bei diesem MS-Typ die Männer sogar häufiger vertreten (siehe Tabelle 7 auf Seite 36). Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur überprüft: In einer bereits in 1.2.5. („Geschlechter und Altersverteilung“) erwähnten Studie mit über 15.000 MS-Patienten aus 25 Ländern aus dem MSBase Registry wurde folgende Geschlechterverteilung festgestellt: In der Patientengruppe mit dem Verlaufstyp einer schubförmig remittierenden MS oder einer sekundär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose lag das Verhältnis bei 28,0 % männlichen und 71,3 % weiblichen Studienteilnehmern. Im Kontrast dazu waren 45,1 % der Patienten mit einem primär chronisch-progredienten Verlaufstyp männlich und 54,4 % waren weiblich (96). Folglich liegt auch in dieser Studie die Geschlechterverteilung zwischen Männern und Frauen bei primär chronisch-progredienter Multipler Sklerose fast bei eins zu eins. Auch in einer norwegischen Studie von 2013 mit fast 5.500 Patienten mit Multipler Sklerose kam man zu dem Ergebnis, dass Frauen bei der schubförmig remittierenden Verlaufsform um den Mittelwert 2,4 häufiger auftreten als männliche Patienten. Im Unterschied dazu stehen die Häufigkeiten von Männer und Frauen bei der primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose im Verhältnis von 1 zu 1,1 (97). Anhand der beiden Analysen mit großen Patientenzahlen wird deutlich, dass das Ergebnis der mit 570 Patienten durchgeführten Studie von 35 männlichen zu 33 weiblichen Patienten mit einem primär chronisch-progredienten MS-Verlauf aussagekräftigen Daten aus der Literatur entspricht.

5.1.4 Zeitpunkt der Diagnose Multiple Sklerose

Wie bereits in 4.1.4 auf Seite 38 angesprochen, liegt das durchschnittliche Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose „Multiple Sklerose“ im Mittel bei 35,4 Jahren (SD: 12,0 Jahre) und bezieht sich auf 560 MS-Patienten, bei denen der Zeitpunkt der MS-Diagnose in den Patientenakten angegeben war. In den bereits genannten Studien mit jeweils über 8.900 Patienten lag das durchschnittliche Alter bei Diagnosezeitpunkt zum einen bei 34,7 Jahren bei der dänischen Analyse (94) und zum anderen bei 38,2 Jahren bei der Studie des NARCOMS Registry (95). Im Vergleich zu den beiden Analysen befindet sich das Lebensalter bei der vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten folglich zwischen den beiden angegebenen Werten.

5.1.5 Anzahl der Komorbiditäten

In der Tabelle 9 im Punkt 4.1.5 auf Seite 38 ist dargestellt, wie sich die Anzahl der Komorbiditäten bei den 570 MS-Patienten der retrospektiven Studie unterscheidet: So haben 24,0 % keine Begleiterkrankung, 18,6 % eine und 16,7 % zwei Komorbiditäten (s. Seite 39). Im Vergleich dazu hatte in der in 1.8.2.1 beschriebenen, australischen Studie mit fast 2.400 Teilnehmern fast ein Drittel der Befragten keine Begleiterkrankung (32,8 %) und mehr als ein Viertel eine weitere Komorbidität (26,0 %). Ungefähr ein Fünftel (20,3 %) der Befragten besitzt noch zwei zusätzliche Begleiterkrankungen und 20,9 % der Studienteilnehmer litten unter mindestens drei weiteren Krankheiten (67). Im Kontrast zu diesen beschriebenen Werten sind die in der Tabelle 9 dargestellten Prozentangaben, die in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten für die Möglichkeiten „keine Begleiterkrankung“, „eine Komorbidität“ oder „zwei weitere Krankheiten“ errechnet werden konnten, demzufolge geringer. Die Anzahl der Patienten mit mindestens drei weiteren Begleiterkrankungen ist hingegen fast doppelt so groß wie bei der australischen Studie. In der großen, internationalen Studie von 2006 mit über 8.900 Teilnehmern des NARCOMS Registry wurden die physische Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen etc. auch zusammengefasst und es wurde ausgewertet, wie viele Begleiterkrankungen die Patienten jeweils zusätzlich haben: Den Ergebnissen zufolge sind 22,9 % der fast 9.000 Menschen an keiner weiteren Komorbidität erkrankt und 2.097 von 8.958 Befragten haben eine zusätzliche Krankheit (23,4 %). Des Weiteren leidet beinahe genau ein Fünftel der Studienteilnehmer unter zwei Komorbiditäten (19,7 %) und 34,0 % der von Multipler Sklerose Betroffenen haben mindestens drei weitere Begleiterkrankungen (95). Folglich ähneln die Resultate der durchgeführten, vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten den beschriebenen Ergebnissen der großen Studie mit Daten des NARCOMS Registry vor allem in den relativen Häufigkeiten der Patienten ohne Begleiterkrankung (24 % zu 22,9 %) und der Gruppe der Personen mit zwei Komorbiditäten

(16,7 % zu 19,7 %). Die Häufigkeiten der MS-Betroffenen mit einer weiteren Krankheit (18,6 % zu 23,4 %) und der Menschen mit mindestens drei Begleiterkrankungen (40,7 % zu 34,0 %) unterschieden sich in größerem Ausmaß, aber immer noch in vergleichbaren Bereichen. Bezüglich der angeführten Werte der Studie mit Daten aus dem NARCOMS Registry ist anzumerken, dass die Häufigkeiten von mentalen Komorbiditäten wie Depressionen (17,2 %), Angststörungen (6,2 %), bipolaren Störungen (1,0 %) und Schizophrenien (0,1 %) nicht eingeschlossen wurden (95), (98). Dennoch kann man sagen, dass die Angaben aus der vorliegenden Studien in die Nähe der Ergebnisse aus dem NARCOMS Registry kommen.

5.2 Häufig in der Literatur beschriebene Komorbiditäten

5.2.1 Arterielle Hypertonie

In 4.7.1 auf Seite 57 wurde darlegt, dass das Geschlechterverhältnis der 119 Patienten bei 60,0 % weiblichen und 40,0 % männlichen Studienteilnehmern liegt. Von allen 386 haben 18,4 % zusätzlich einen Bluthochdruck, bei den 184 Männern sind es 26,1 %. In einer populationsbasierten kanadischen Studie von 2016, die sich auch mit den Unterschieden der Geschlechter bei den Komorbiditäten von Multipler Sklerose beschäftigte, wurden über 23.000 MS-Patienten befragt. Der gesamte Anteil von arterieller Hypertonie lag bei 15,2 %, bei den über 16.800 weiblichen Studienteilnehmern lag er bei 14,2 % und bei den männlichen Teilnehmern bei 21,5 % (85). Auch in dieser Studie war der Anteil der Männer mit Bluthochdruck um mehr als sieben Prozentpunkte größer als die prozentuale Häufigkeit der Frauen. Im weiteren Vergleich der beiden Studien fällt auf, dass die Prävalenz in der durchgeführten Analyse mit 570 MS-Patienten bei beiden Geschlechtern um drei bis vier Prozentpunkte höher als bei der Studie aus Kanada aus dem Jahr 2016 (weiblich: 18,4 % zu 14,2 %; männlich: 26,1 % zu 21,5 %). In der durchgeführten, retrospektiven Studie beträgt das Durchschnittsalter aller 119 Patienten mit Bluthochdruck und Multipler Sklerose 60,4 Jahre (SD: 12,7 Jahre). Wie bereits in 4.7.1 erwähnt, sind die Häufigkeiten von Personen mit beiden Erkrankungen in den einzelnen Altersgruppen unterschiedlich: So sind unter den 50-Jährigen immer weniger als 10 % aller Personen von arterieller Hypertonie betroffen. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz aber überproportional zu: 23,8 % aller 185 Patienten zwischen 50 und 59 Jahren haben ein Bluthochdruck, bei den 60- bis 69-Jährigen sind es schon 42,9 %.

In einer weiteren populationsbasierten, kanadischen Studie von 2012 mit 430 MS-Patienten lag die Prävalenz bei den Personen zwischen 20 und 44 Jahren bei 7,7 %, in der Kontrollgruppe der Studie bei 6,9 %. In der Gruppe der Patienten zwischen 45 und 59 Jahren hatten 24,7 % eine arterielle Hypertonie neben Multipler Sklerose; in der zugehörigen Vergleichsgruppe lag der Anteil auch bei 24,7 %. Bei den Studienteilnehmern, die mindestens 60 Jahre alt waren, waren 46,0 % von dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten betroffen, in der Kontrollgruppe der Studie waren es 55,5% (99). An diesen Zahlen erkennt man, dass sich die Prävalenzen in der Teilnehmergruppe mit Multipler Sklerose zwischen 20 und 60 Jahren auf ähnlichem Niveau wie in der Vergleichsgruppe bewegen, nur bei den älteren Personen ist die Häufigkeit von Bluthochdruck in der Kontrollgruppe höher. In der durchgeführten vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten waren 6,9 % der unter 45-Jährigen von arterielle Hypertonie betroffen. Diese Häufigkeit ist also vergleichbar mit den 7,7 % in der kanadischen Studie. Ferner haben 20,2 % der Patienten mit einem Lebensalter von 45 bis 60 Jahren einen Bluthochdruck. Im Vergleich zu der Analyse aus Kanada im Jahr 2012 waren somit etwas weniger Personen dieser Altersgruppe von arterieller Hypertonie betroffen (20,2 % zu 24,7 %). Bei der Gruppe der Personen, die mindestens 60 Jahre alt sind, haben 62,6 % der Patienten konstant hohe Blutdruckwerte und somit eine um mehr als 16 Prozentpunkte erhöhte, relative Häufigkeit (62,2 % zu 46,0 %) wie in der kanadischen Studie. Ein möglicher Grund für diese Abweichung ist die Tatsache, dass das Durchschnittsalter der vorliegenden durchgeführten Studie mit ungefähr 51 Jahren höher ist als das durchschnittliche Patientenalter der Analyse aus Kanada von 47,5 Jahren und arterielle Hypertonie, wie schon erwähnt, mit steigendem Lebensalter in der Prävalenz zunimmt.

Hinsichtlich der MS-Verlaufsformen ist die schubförmig remittierende Verlaufsform mit 40,3 % aller 119 Personen der häufigste Verlaufstyp. Zudem ist auffällig, dass der Anteil der Patienten mit primär chronisch-progredienter MS an allen Personen mit Bluthochdruck mit 22,7 % fast doppelt so hoch ist wie die relative Häufigkeit des primär chronisch-progredienten Verlaufs in der gesamten Anzahl von 570 MS-Patienten (11,9 %). Das liegt vermutlich an der Tatsache, dass sich der primär chronisch-progrediente Verlaufstyp meistens später im Leben der Patienten zwischen 50 und 60 Jahren entwickelt (100) und mit der steigenden Prävalenz von arterieller Hypertonie im Alter (101) dann vermehrt auftritt. Wie schon in der Einleitung des Hauptteils 5 auf Seite 95 erwähnt, wird beim Vergleich der Häufigkeiten der vorliegenden Studie mit Ergebnissen in der Literatur vor allem Wert auf die Resultate in systematischen Reviews gelegt: In einem systematischen Review von 2015 zur Inzidenz und Prävalenz von kardialen, zerebrovaskulären, und peripher vaskulären Erkrankungen bei Multipler Sklerose

wurden 20 Studien aus den Jahren 1997 bis 2009 analysiert, von denen zehn aus Nordamerika und drei aus Europa stammten. Da die Studien in ihrer Analyse sehr heterogen waren, schwankten die Prävalenzwerte laut dem Review zwischen 0 % und 47,8 % der gesamten Studienteilnehmer. Im systematischen Review wird aber auch erwähnt, dass am aussagekräftigsten populations-basierte Studien sind, in denen die Prävalenz mit Werten aus einer Kontrollgruppe mit Personen aus der Normalbevölkerung verglichen wird. Zwei der zwanzig im Review analysierten Studien waren populationsbasierte Studien (102): Dies war zum einen eine Studie aus Taiwan von 2010 mit 898 Personen mit Multipler Sklerose. Unter diesen fast 900 Patienten hatten 16,0 % einen erhöhten Blutdruck. In der Vergleichskohorte, die aus 4.490 zufällig ausgewählten Menschen aus der Normalbevölkerung bestand, lag die relative Häufigkeit von arterieller Hypertonie bei 12,8 %. Die Prävalenz von Bluthochdruck in der Allgemeinbevölkerung (n = 711.605) lag laut der Populations-basierten Studie bei 14,2 % (103). Die Häufigkeit von arterieller Hypertonie bei Multipler Sklerose war bei dieser Studie also etwas höher als die Prävalenz in der Normalbevölkerung. Zum anderen wurde im systematischen Review auch die bereits genannte kanadische Studie von 2012 mit 430 MS-Patienten erwähnt: In dieser lag die altersangepasste Prävalenz von arterieller Hypertonie bei 20,8 % der Studienteilnehmer. Somit ist die Prävalenz von Bluthochdruck in der durchgeführten, vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten mit 20,9 % fast auf einem identischen Niveau wie in der Studie aus Kanada. In der Vergleichsgruppe der Analyse von 2012 ergab sich eine relative Häufigkeit von 22,5 %. Die Autoren der Analyse kamen zu dem Schluss, dass die Prävalenz von arterieller Hypertonie in der MS-Kohorte und in der kanadischen Allgemeinbevölkerung ähnlich sind, wobei bei den MS-Patienten prozentual etwas weniger Personen von Bluthochdruck betroffen waren (20,8 % zu 22,5 %) (99). Dieses Ergebnis erhielt man auch in einer neueren Studie von 2015 mit mehr als zehnfach so vielen MS-Patienten: In dieser Analyse wurden die Häufigkeiten zahlreicher Komorbiditäten von 4.875 Patienten mit Multipler Sklerose und über 24.500 Menschen in einer Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung miteinander verglichen. Dabei kam heraus, dass der Anteil der Personen mit arterieller Hypertonie bei der Gruppe mit MS mit 34,9 % etwas niedriger war als der in der Kontrollgruppe der Allgemeinbevölkerung mit 37,8 % (104). In diesem Kontext muss auch eine große amerikanische Studie aus dem Jahr 2020 erwähnt werden. In diese populationsbasierte Studien wurden über 122.660 MS-Patienten aufgenommen, die Kontrollgruppe ohne Multiple Sklerose bestand aus 37.075.350 Personen. Als Resultat kam heraus, dass die arterielle Hypertonie in der MS-Kohorte signifikant höher lag (41,5 %) als in der Personengruppe ohne MS (22,7 %) unabhängig von Geschlecht und Alter (105).

Tabelle 62: Übersicht verschiedener Studien zu arterieller Hypertonie und MS

Weitere Studien zu der Häufigkeit von arterieller Hypertonie bei Multipler Sklerose finden sich in der folgenden Tabelle..

Autor und Jahr	Titel der Arbeit	Studien- teilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Marrie, Horwitz et al. 2008	Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis	8844 NARCOMS Registry	30,1 %	(95)
Warren, Karen et al. 2009	Comorbidity and Health-Related Quality of Life in People with Multiple Sclerosis	335	17,0 %	(106)
Kowalec, McKay et al. 2017	Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study	885	17,7 %	(66)
Allen, Lichtman et al. 2008	Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients	MS Patienten: 9.949 Kontrollgruppe: 19.898	28,3 % 29,3 %	(107)
Tettey, Siejka et al. 2016	Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis	198 mit Kontrolle n ~ 20.600.000	21,2 % 9,43 %	(108)
Marie, Cohen et al. 2015	A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview (ECTRIMS)	Systematischer Review mit 249 betrachteten Studien	18,6 % (95 % CI: 13.9–23.2)	(65)
Al-Sakran, Marrie et al. 2020	Impact of comorbidity on hospitalizations in individuals newly diagnosed with multiple sclerosis: A longitudinal population-based study	2.275	31,3 %	(109)
Kern, Cepeda et al. 2020	Treatment patterns and comorbid burden of patients newly diagnosed with multiple sclerosis in the United States	5.691	41,3 %	(110)
Briggs, Hill et al. 2020	The prevalence of hypertension in multiple sclerosis based on 37 million electronic health records from the United States	122.660 mit Kontrolle n = 37.075.350	41,5 % 22,7 %	(105)
Ciampi, Uribe-San-Martin et al. 2020	Prevalence of comorbidities in Multiple Sclerosis and impact on physical disability according to disease phenotypes	453	11,3 %	(111)
Kapica-Topczewska, Tarasiuk et al. 2020	The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland	815	8,0 %	(112)

Maric, Pekmezovic et al. 2020	The prevalence of comorbidities in patients with multiple sclerosis: population-based registry data	2.725	11,41 %	(113)
Lo, Taylor et al. 2020	Change and onset-type differences in the prevalence of comorbidities in people with multiple sclerosis	1.518 Symptom onset Time of study	8,3 % 30,2 %	(114)

Zusammenfassend kann man sagen, dass die relative Häufigkeit von arterielle Hypertonie von 20,9 % in der vorliegenden Arbeit mit 570 MS-Patienten mit den Ergebnissen aus der Literatur übereinstimmend ist. Wie schon genannt, ist beispielsweise die relative Häufigkeit von 20,9 % der 570 MS-Patienten der durchgeführten Studie fast identisch mit der Prävalenz von 20,8 % in der kanadischen Studie von 2012.

Um in dieser Arbeit auch einen Vergleich zwischen der erhaltenen Prävalenz von 20,9 % und der Häufigkeit von arterieller Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland beziehungsweise in Bayern zu erhalten, wird das Ergebnis auch noch aktuellen Prävalenzwerten für Bluthochdruck in der Normalbevölkerung aus der Literatur gegenübergestellt: Im Rahmen der Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) von 2008 bis 2011 konnten zum ersten Mal seit dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BSG98) Daten von ganz Deutschland zur Verteilung von arterieller Hypertonie bei 18- bis 79-jährigen Erwachsenen gewonnen werden. Dabei lag die Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie bei 31,6 % unter allen 7.096 Studienteilnehmern, im Speziellen bei den Frauen bei 29,9 % bei den Männern bei 33,3 % (115). Nach dieser Studie zur Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland konnten durch die bundesweite Befragung "Gesundheit in Deutschland aktuell" (GEDA) im Jahr 2014 und 2015 zahlreiche epidemiologische Daten zu verschiedensten Krankheiten wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Arthrose, Asthma bronchiale oder Depressionen für Deutschland und Europa gewonnen werden. Die Studie beinhaltet unter anderem den europäischen Fragebogen EHIS ("European Health Interview Survey") und wurde vom Robert Koch-Institut im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit mit dem Ziel durchgeführt, zuverlässige Informationen über den Gesundheitszustand und die gesundheitliche Versorgung der deutschen Bevölkerung zu erhalten (116). In dieser Analyse mit fast 24.000 Teilnehmern lag die Prävalenz von arterieller Hypertonie bei den Frauen bei 30,9 % und bei den Männern bei 32,8 %. Fast jeder dritte Erwachsene hatte in Deutschland einen bekannten, ärztlich diagnostizierten Bluthochdruck (31,8 %). In Bayern waren 27,5 % aller Frauen und 30,1% aller Männer betroffen (117).

Sowohl die Studie DEGS1 als auch die Analyse der GEDA stimmen folglich in ihren Resultaten überein, dass fast ein Drittel aller deutschen Erwachsenen unter arterieller Hypertonie leiden. Im Vergleich dazu ist die Prävalenz von Bluthochdruck mit 20,9 % in der vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten deutlich niedriger. Darüber hinaus haben die beiden bundesweiten Studien auch noch die Häufigkeiten in den einzelnen Altersgruppen untersucht. In der Tabelle 63 auf der nächsten Seite finden sich die Prävalenzen von arterieller Hypertonie in Prozent, bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten beziehungsweise Befragten in der jeweiligen Altersgruppe. Der Buchstabe „A“ in der Spalte „Anteil in der vorliegenden MS-Studie“ steht für absolute Häufigkeit, in der Klammer steht die gesamte Zahl der Personen in der entsprechenden Altersgruppe.

Tabelle 63: Vergleich der beiden Studien

Altersgruppe in Jahren	Anteil in der vorliegenden MS-Studie	Anteil in der Altersgruppe (DEGS1-Studie)
18 - 29	A: 3 (42) 7,1 %	4,9 %
30 - 39	A: 4 (86) 4,7 %	8,2 %
40 - 49	A: 11 (119) 10,0 %	21,8 %
50 - 59	A: 44 (185) 23,8 %	38,1 %
60 - 69	A: 30 (96) 31,3 %	59,8 %
70 - 79	A: 18 (42) 42,9 %	74,2 %
80 - 89	A: 9 (9) 100 %	Nicht genannt

An den in Tabelle 63 dargestellten Häufigkeiten ist vor allem auffällig, dass bis auf die Altersgruppe der 18 bis 29-jährigen der Anteil der Patienten mit MS und arterieller Hypertonie in den folgenden Teilgruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung kleiner ist. Darüber hinaus wird die prozentuale Differenz zwischen dem Anteil in der vorliegenden Studie und der Häufigkeit in der

DEGS1-Studie mit steigendem Lebensalter immer größer (31,3 zu 59,8 % und 42,9 zu 74,2 %). Aufgrund dieses beschriebenen Phänomens kann man vermuten, dass die Multiple Sklerose mit einer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verminderten Häufigkeit von arterieller Hypertonie einhergeht. Zudem stimmt diese Beobachtung auch mit den Ergebnissen der bereits genannten Studien überein, in denen die Prävalenz von Bluthochdruck in den MS-Populationen kleiner als in den Vergleichsgruppen war (99), (104). Es ist aber trotzdem weiterhin erforderlich, den genauen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Multipler Sklerose in weiteren populations-basierten Studien wie beispielsweise der bereits genannten Studie aus Kanada aus dem Jahr 2012 mit 430 MS-Patienten zu untersuchen.

Weitere Gründe, die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Multipler Sklerose und arterieller Hypertonie zu verstärken, sind die Auswirkungen von Bluthochdruck auf den Krankheitsverlauf und das Leben der MS-Patienten: Wie bereits in 1.8.2.2 erwähnt, soll arterielle Hypertonie beispielsweise eine langsamere Schrittgeschwindigkeit bei Personen mit Multipler Sklerose hervorrufen (72). Zudem ist bei Patienten mit MS und Bluthochdruck ein erhöhtes Risiko für eine schnellere Progression im Krankheitsverlauf zu beobachten, so erreichen sie höhere Werte in der EDSS früher als MS-Patienten ohne arterielle Hypertonie (118). Ferner soll eine arterielle Hypertonie bei Multipler Sklerose auch Auswirkungen auf die Gehirnstruktur haben: Laut einer fünf Jahre andauerenden Längsschnittstudie aus New York von 2019 soll das Volumen der Seitenventrikel bei MS-Patienten mit Bluthochdruck mehr zunehmen als bei MS-Patienten mit normalen Blutdruckwerten (119). Des Weiteren wurde in einer amerikanischen Studie von 2018 herausgefunden, dass ein hoher systolischer Blutdruck mit einem Schaden der posterioren weißen Substanz im Gehirn und mit einer vermehrten Atrophie der grauen Substanz assoziiert ist (120).

Zusammenfassend zur arteriellen Hypertonie bei Multipler Sklerose kann gesagt werden, dass die Häufigkeit von Bluthochdruck in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten (20,9 %) einigen wichtigen Ergebnissen aus der Literatur entspricht. Im Vergleich zu Daten aus der Normalbevölkerung tritt sie aber seltener auf. Dies steht im Kontrast zu anderen Studienergebnissen wie beispielsweise der großen, populationsbasierten Studie aus Amerika von 2020, in der die Prävalenz von arterieller Hypertonie in der MS-Kohorte signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe lag (siehe S.101). Nichtsdestotrotz kann Bluthochdruck erhebliche Auswirkungen auf Patienten mit Multipler Sklerose haben (siehe oben). Aufgrund dessen besteht immer noch der Bedarf, die Bemühungen zu intensivieren, mehr über die Beziehung zwischen arterieller Hypertonie und Multipler Sklerose zu erfahren.

5.2.2 Diabetes mellitus

Im Hinblick auf den Literaturvergleich von Diabetes mellitus bei Multipler Sklerose muss die bereits in 5.2.1 zitierte Studie von 2016 mit über 23.000 MS-Patienten genannt werden. In dieser lag die gesamte Prävalenz von Diabetes mellitus bei 5,69 % (85). Die Häufigkeit der Zuckerkrankheit in der durchgeführten MS-Studie mit 570 Patienten ist mit 6,1 % also fast identisch. Daneben beträgt die Prävalenz von Diabetes bei den über 16.800 weiblichen Teilnehmern in der kanadischen Studie 4,83 %, bei den über 6.500 männlichen Patienten liegt sie bei 7,87 %. Auch in dieser Studie war der Prävalenzwert für die Männer also beinahe zweifach so groß wie bei den Frauen.

Tabelle 64: Prävalenz von Diabetes mellitus in Abhängigkeit vom Patientenalter

In der folgenden Tabelle ist auf der linken Seite die relative Häufigkeit von Diabetes mellitus in den jeweiligen Altersgruppen dargestellt. In der Spalte „Absolute Anzahl“ steht die gesamte Zahl der Patienten jeweils in Klammern. An den prozentualen Werten ist erkennbar, dass die Prävalenz von Diabetes mit steigendem Alter überproportional zunimmt. In der rechten Tabelle werden die Häufigkeiten mit der bereits in 5.2.1 genannten Studie von 2012 verglichen. Die Intervalle der Altersgruppen wurden an die Analyse aus Kanada angepasst.

Lebensalter in Jahren	Absolute Anzahl	Häufigkeit in Prozent	Lebensalter in Jahren	Häufigkeit in Prozent	Vergleichsstudie in Prozent (99)
18 - 29	1 (42)	2,4 %	<30	2,4 % (42)	20 - 44 Jahre
30 - 39	1 (86)	1,2 %	30 - 44	1,5 % (133)	3,46 %
40 - 49	2 (110)	1,8 %	<44	1,7 % (175)	3,67 % (Kontrolle)
50 - 59	12 (185)	6,5 %	45 - 59	5,3 % (247)	7,53 %
60 - 69	10 (96)	10,4 %			8,38 % (Kontrolle)
70 - 79	8 (42)	19,0 %	>60	12,8 % (148)	17,1 %
80 - 89	1 (9)	11,1 %			18,8 % (Kontrolle)

Beim Vergleich der beiden Studien ist ersichtlich, dass beide Analysen die gemeinsame Eigenschaft haben, dass die Prävalenz von Diabetes mellitus bei Multipler Sklerose mit zunehmenden Lebensalter überproportional ansteigt. In der populationsbasierten, kanadischen Studie sind die prozentualen Werte aber in jeder Altersgruppe der MS-Kohorte und auch der Kontrollgruppe der Studie um ein bis fünf Prozentpunkte höher als in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten. Bezüglich des Vergleichs mit Prävalenzwerten aus der Literatur ist der bereits erwähnte Review zur Inzidenz und Prävalenz von kardialen, zerebrovaskulären, und peripher vaskulären Erkrankungen bei Multipler Sklerose zu nennen: In diesem wurden 39 Studien analysiert, die sich mit der Komorbiditäten Diabetes mellitus Typ I, Typ II oder mit beiden Typen bei MS befassen. Die Autoren des Reviews konnten feststellen, dass die

Häufigkeiten der Zuckerkrankheit bei Multipler Sklerose Werte in einem großen Bereich zwischen 0 % und 27,1 % annahmen. Laut den Verfassern des Reviews liegt das wahrscheinlich an der Tatsache, dass oftmals andere Definitionen von Diabetes mellitus in den einzelnen Studien verwendet wurden. Die Autoren des systematischen Review nennen zwei Studien zur Prävalenz von Diabetes bei MS (102): In der bereits erwähnten populationsbasierten Studie aus Taiwan lag die Prävalenz der Zuckerkrankheit bei 8,6 % der 898 Studienteilnehmer im Vergleich zu 6,1 % in der Normalbevölkerung, die Häufigkeit in der MS-Kohorte war als etwas höher (103). In einer zweiten genannten Studie mit über 1.200 Patienten lag die Prävalenz von Diabetes mellitus bei 7,7 %. Ca 1 % der 1.206 Personen hatten den Typ 1, was sich nicht signifikant von der Allgemeinbevölkerung unterschied, wohingegen die Prävalenz des zweiten Typs von Diabetes mellitus mit 6,75 % höher war als in der Normalbevölkerung zur Zeit der Studie. Das Geschlechterverhältnis zwischen Frauen und Männern betrug 1,79, 35 % der Patienten entwickelten die Zuckerkrankheit vor der MS (121). Ferner erwähnt der Review auch, dass sieben Studien über die Prävalenz von Diabetes zum oder vor dem Zeitpunkt der MS berichten: bezüglich dessen schwanken die Angaben zwischen 0,85 % und 5,65 % (102). Im schon vielfach zitierten systematischen Review des ECTRIMS von 2015 wurde die gesamte geschätzte Häufigkeit für Diabetes mellitus Typ 1 mit 0,02 % und für den Typ 2 mit 8,57 % angegeben.

Tabelle 65: Übersicht weiterer Studien zu Diabetes mellitus und MS

Autor und Jahr	Titel der Arbeit	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Marrie, Horwitz et al. 2008	Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis	8.785 NARCOMS Registry	6,1 %	(95)
Sicras-Mainar, Ruiz-Beato et al. 2017	Comorbidity and metabolic syndrome in patients with multiple sclerosis from Asturias and Catalonia, Spain	222	7,7 %	(93)
Marrie, Elliott et al. 2015	Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis	4.875 Kontrolle n = 24.553	12,8 % 13,9 %	(104)
Fiest, Fisk et al. 2015	Comorbidity is associated with pain-related activity limitations in multiple sclerosis	949	4,0 %	(122)
Kowalec, McKay et al. 2017	Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study	764	3,4 % bzw. 2,8 %	(66)

Allen, Lichtman et al. 2008	Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients	9.949 Kontrolle n = 19.898	10,6 % 19,0 %	(107)
Christiansen, Christensen et al. 2010	Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study	13.963 Populationsbasiert Kontrolle n = 66.407	2,3 % 3,1 %	(123)
Conway, Thompson et al. 2017	Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course	2.083	4,3 %	(72)
Al-Sakran, Marrie et al. 2020	Impact of comorbidity on hospitalizations in individuals newly diagnosed with multiple sclerosis: A longitudinal population-based study	2.275	12,0 %	(109)
Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	Non-infectious comorbidity in patients with multiple sclerosis: A national cohort study in Sweden	6.602 Kontrolle n = 61.828	2,6 % 2,7 %	(124)
Kern, Cepeda et al. 2020	Treatment patterns and comorbid burden of patients newly diagnosed with multiple sclerosis in the United States	5.691	12,2 %	(110)
Kapica-Topczewska, Tarasiuk et al. 2020	The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland	815	2,0 %	(112)
Lo, Taylor et al. 2020	Change and onset-type differences in the prevalence of comorbidities in people with multiple sclerosis	1.518 Symptom onset Time of study	1,2 % 5,9 %	(114)

Anhand der dargestellten Häufigkeiten von Diabetes mellitus bei Multipler Sklerose in der Tabelle 65 ist ersichtlich, dass die Prävalenzen in der Literatur von einander abweichen. Viele Werte befinden sich aber im Bereich zwischen drei und zehn Prozent. Die Häufigkeit der Zuckerkrankheit von 6,1 % in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten befindet sich also auch in diesem Rahmen. In der Tabelle 65 ist zudem auffällig, dass in den drei genannten, populationsbasierten Studien die Häufigkeiten von Diabetes mellitus in der MS-Kohorte jeweils kleiner sind als in der Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung (104), (107), (123). Um zu überprüfen, wie sich die Häufigkeit von 6,1 % in der vorliegenden Studie von Prävalenzwerten in der Normalbevölkerung in Deutschland beziehungsweise in Bayern unterscheidet, wird im Folgenden ein Vergleich mit Daten des Robert-Koch-Instituts durchgeführt: In den Jahren 2014 und 2015 berichteten insgesamt 7,0 % aller volljährigen Frauen und 8,6 % aller Männer ab 18 Jahren in Deutschland, dass bei ihnen Diabetes mellitus vorlag; insgesamt waren 7,7 % der deutschen Bevölkerung von der Zuckerkrankheit betroffen.

In Bayern lag die Prävalenz bei den weiblichen Befragten bei 5,6 % und bei den männlichen Studienteilnehmern bei 7,9 % (125). Wie bereits erwähnt, liegt in der durchgeführten Studie der Anteil der Frauen mit Diabetes und Multipler Sklerose bei 4,9 % und bei den Männern bei 8,7 %. Folglich ist die Häufigkeit von Diabetes bei den weiblichen Personen wie bei den oben drei genannten Studien auch bei der vorliegenden Analyse mit 570 MS-Patienten geringer als in der Normalbevölkerung. Bei den männlichen Patienten hingegen ist die Häufigkeit in der MS-Studie minimal größer als die angegebene Prävalenz in der bayerischen Normalbevölkerung. In der folgenden Tabelle 66 werden die Häufigkeiten in den einzelnen Altersgruppen miteinander verglichen, die Daten entstammen der Studie des Robert-Koch-Instituts (125).

Tabelle 66: Vergleich der Häufigkeiten von Diabetes in den Altersgruppen

Weibliche Patienten (n = 386)			Männliche Patienten (n = 184)		
Lebensalter in Jahren/	Mit Diabetes/ insgesamt	Normalbevölkerung	Lebensalter in Jahren/	Mit Diabetes/ insgesamt	Normalbevölkerung
<30	1/30 3,3 %	1,1 %	<30	0/12 0,0 %	0,5 %
30 - 44	0/92 0,0 %	1,4 %	30 - 44	2/41 4,9 %	2,0 %
45 - 59	8/173 4,6 %	45 - 64 Jahre 5,2 %	45 - 59	5/74 6,8 %	45 - 64 Jahre 9,3 %
>60	10/91 11,0 %	>65 17,6 %	>60	9/57 15,8 %	>65 21,1 %

In der Tabelle 66 kann man erkennen, dass zwischen den Jahren 18 und 44 die Häufigkeiten bei beiden Geschlechtern sowohl in der MS-Studie als auch in der Normalbevölkerung bei Werten zwischen 0,5 % und 5,0 % liegen. Ab dem 45. Lebensjahr nimmt die Häufigkeit von Diabetes mellitus bei Männern und Frauen vergleichsweise überproportional zu und erreicht in der Personengruppe der über 60-Jährigen ihre höchsten Werte. Außerdem fällt auf, dass die Prävalenzwerte in der durchgeführten MS-Studie mit 570 Patienten ab dem 45. Lebensjahr geringer sind als die angegebenen Häufigkeiten in der Normalbevölkerung.

Bezüglich der Prävalenzen von Diabetes mellitus bei den unterschiedlichen MS-Verlaufsformen konnte im Kapitel 4.5 in Tabelle 20 auf Seite 54 kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. In der vorliegenden Studie mit 570 MS-Personen bestand nur ein statistischer Unterschied bei den kardiovaskulären, psychiatrischen und urologischen Begleiterkrankungen. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zum Resultat einer Studie von 2020 aus Serbien mit über 2.700 MS-Patienten, in der die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2

beim primär chronisch-progredienten Typ statistisch signifikant höher lag (4,7 %) als beim schubförmig remittierenden MS-Typ (1,5 %) (113).

Ein weiterer interessanter Aspekt besteht auch in der Frage, ob ein bestehender Diabetes mellitus auch einen Einfluss auf die Entstehung von Multipler Sklerose hat: So wurde in einer populationsbasierten Studie von 2017 aus Taiwan mit über 600.000 Diabetes-Typ-2-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko, an MS zu erkranken, sowohl bei Frauen als auch bei Männern bewiesen. Vor allem bei den weiblichen Zuckerpatienten unter 50 Jahren war das Risiko sehr hoch (126). Auch in einer weiteren, populationsbasierten Studie aus Dänemark konnte gezeigt werden, dass sowohl bei bestehender MS ein erhöhtes Risiko für Diabetes als auch bei bestehender Zuckerkrankheit ein gestiegenes Risiko für Multiple Sklerose vorhanden ist (127). Zudem besteht der Verdacht, dass Diabetes mellitus im Sinne einer additiven autoimmunen Dysfunktion einen Einfluss auf die Progression der körperlichen Behinderung bei Multipler Sklerose hat: Wie bereits in 1.8.2.2 erwähnt, konnte in einer dreijährigen Kohortenstudie aufgedeckt werden, dass die Zuckerkrankheit wie die arterielle Hypertonie für eine langsamere Schrittgeschwindigkeit der Patienten beispielsweise verantwortlich ist (72). Ferner soll Diabetes in Kombination mit MS zur Beeinträchtigung des Nervensystems mit neuropathischen Schmerzen, verringerter Sensibilität und vermindertem Visus beitragen (128).

Abschließend kann zum Zusammenhang von Multipler Sklerose und der Komorbidität Diabetes mellitus gesagt werden, dass die Häufigkeit von 6,1 % in der durchgeführten MS-Studie mit 570 Patienten durchaus Prävalenzen in der Literatur wie beispielsweise der Prävalenz von 5,69 % in der kanadischen Studie (85) oder der Häufigkeit von 6,1 % in der Analyse der NARCOMS Registry mit über 8.700 MS-Patienten (95) entspricht. Ein Kontrast besteht aber in der Literatur hinsichtlich der Frage, ob Diabetes bei Multipler Sklerose häufiger oder seltener als in der Normalbevölkerung auftritt. Auf der einen Seite konnten populationsbasierten Studie eine erhöhte Prävalenz in der MS-Kohorte zeigen (103), (121); auf der anderen Seite ist in anderen populationsbasierten Analysen die Häufigkeit bei MS-Patienten geringer als unter gesunden Personen (104), (107), (123). Auch in der vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten kann dazu keine eindeutige Aussage gemacht werden: Bei den Frauen ist die Prävalenz niedriger, bei den Männern etwas höher als in der Allgemeinbevölkerung Bayerns.

5.2.3 Migräne

In 4.7.3 wurde bereits genannt, dass ein Großteil der 50 Personen mit Multipler Sklerose und der Nebendiagnose Migräne Frauen sind (86,0 %). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung von Migräne besteht im Allgemeinen die Erkenntnis, dass Frauen dreimal häufiger erkranken als Männer (129). Im Vergleich dazu ist der Frauenanteil der Patientinnen mit MS und Migräne mit 86 % in der durchgeführten Analyse also noch größer. Der Altersdurchschnitt der Patienten liegt bei 43,7 Jahren (SD: 12,7 Jahre). Über die Hälfte der Patienten mit Multipler Sklerose und Migräne sind unter 50 Jahre alt (56,0 %). Anders als auf der Webseite der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft beschrieben, treten die spezifischen Kopfschmerzen aber nicht bei Personen zwischen 20 und 30 Jahren am häufigsten auf (130), sondern zwischen 50 und 59 Jahren (36,0 %). Auffällig ist zudem, dass der Anteil der MS-Patienten mit einem Alter von mindestens 60 Jahren nur 8,0 % beträgt. Dies stimmt mit der Beobachtung bei Migräne in der deutschen Allgemeinbevölkerung überein, dass die spezifischen Kopfschmerzen im höheren Alter seltener auftreten (130). In einer norwegischen Fallkontrollstudie von 2016 mit 510 MS-Patienten wurde der Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und den Kopfschmerztypen Migräne und Spannungskopfschmerz mithilfe einer Kontrollgruppe von 914 Personen untersucht. In dieser Analyse lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 50,7 Jahren und der Frauenanteil betrug 73,6 % (131). In Anbetracht der Patientenzahl in der durchgeführten MS-Studie von 570 Personen, des durchschnittlichen Alters von 51,0 Jahren und des Frauenanteils von 61,7 %, kann man sagen, dass ein Vergleich der beiden Studien aussagekräftig ist. Darüber hinaus hatten 436 der 510 Patienten einen schubförmig remittierenden Verlauf (85,5%) und 55 Personen eine primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose (10,8 %) (131).

Tabelle 67: Vergleich der Häufigkeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

MS-Studie mit 570 Patienten	Norwegische Fallkontrollstudie
Gesamt: 8,8 %	MS: 18,2 % Kontrolle: 16,3 %
Männer: 3,8 %	MS: 7,5 % Kontrolle: 8,4 %
Frauen: 11,1 %	MS: 21,9 % Kontrolle: 22,0 %

Anhand des Vergleichs in Tabelle 67 ist ersichtlich, dass sowohl in der Betrachtung der gesamten Studie (8,8 % zu 18,2 %) als auch bei beiden Geschlechtern (3,8 % zu 7,5 %, 11,1 % zu 21,9 %) die Anteile der Personen mit MS und Migräne in der durchgeführten Analyse mit 570 Patienten deutlich niedriger sind als in der Fallkontrollstudie aus Norwegen.

Tabelle 68: In Abhängigkeit vom MS-Verlauf

MS-Studie mit 570 Patienten	Norwegische Fallkontrollstudie
Schubförmig emittierend Gesamt: 11,6 % Männer: 7,1 % Frauen: 13,3 %	RRMS Total: 18,6 % Men: 7,6 % Women: 22,1 %
Primär- progredient Gesamt: 4,4 % Männer: 0,0 % Frauen: 9,1 %	PPMS Total: 16,4 % Men: 7,7 % Women: 24,1 %

Auch an den Häufigkeiten in der Tabelle 68 kann man erkennen, dass die Anteile der Personen mit Multipler Sklerose und den spezifischen Kopfschmerzen in der linken Spalten deutlich kleiner sind als in der Fallkontrollstudie in der rechten Spalte (4,4 % zu 16,4 %, 13,3 % zu 22,1%, 11,6% zu 18,6%). Einzig bei den Männern mit schubförmig remittierenden Verlauf ist die Prävalenz ungefähr so groß wie in der Kontrollstudie.

Darüber hinaus zeigen beide Tabellen, dass Frauen im Vergleich zu Männern prozentual meistens höhere Anteile an Personen aufweisen, die neben der MS auch an einer Migräne leiden. Dies liegt am ehesten an der bereits erwähnten Tatsache, dass Frauen auch in der Allgemeinbevölkerung dreimal so häufig an den spezifischen Kopfschmerzen leiden wie die Männer. Aufgrund der in der Tabelle 67 dargestellten Werte in der Personengruppe aus der Normalbevölkerung kamen die Autoren der norwegischen Fallkontrollstudie zum dem Schluss, dass keine Assoziation zwischen Multipler Sklerose und Migräne besteht.

Sie wiesen aber auch auf eine weitere populationsbasierten Studie aus Amerika hin, die einen möglichen Zusammenhang zwischen MS und Migräne veröffentlichte (131): Im Rahmen der prospektiven "Nurses' Health Study II (NHS-II) wurden über 116.000 amerikanische Krankenschwestern im Alter zwischen 25 und 42 Jahren über ihren Gesundheitszustand befragt. Dabei stellte sich heraus, dass 140 Frauen eine Multiple Sklerose hatten, von denen 26 % zusätzlich auch eine Migräne hatten. Im Vergleich dazu lag die Häufigkeit der spezifischen Kopfschmerzen bei den Krankenpflegerinnen ohne MS bei 21 %. Die Prävalenz von Frauen mit Migräne war also in der MS-Kohorte größer (132).

Bei der weiteren Recherche von Studien in der Literatur stellte sich heraus, dass es zum Zusammenhang von MS und Migräne tatsächlich viele heterogene Aussagen von Experten gibt. Eine Metaanalyse aus London von 2012 analysierte acht Studien, die den Zusammenhang zwischen Multiple Sklerose und Migräne mithilfe von MS-Kohorten und Kontrollgruppen untersuchten. Die Autoren der Metaanalyse kamen zu dem Schluss, dass eine signifikante Assoziation zwischen Migräne auf der einen Seite und MS auf der anderen Seite wahrscheinlich ist. Zudem sollen MS-Patienten wahrscheinlich ein doppelt so hohes Risiko wie die Personen in den Kontrollgruppe haben, auch eine Migräne zu entwickeln (133). Bei der bereits in den

Punkten 5.2.1 und 5.2.2 erwähnten, populationsbasierten Studie aus Taiwan wurde auch die Prävalenz von Migräne bei MS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung analysiert. Man kam zu dem Ergebnis, dass von den fast 900 Personen mit Multipler Sklerose 6,1 % zusätzlich die spezifischen Kopfschmerzen angaben. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz von Migräne in der Vergleichskohorte von 4.490 Personen ohne MS bei 1,4 % (103). Im Gegensatz dazu wurde in einer deutschen, populationsbasierten Studie von 2009 mit 491 MS-Patienten festgestellt, dass die Prävalenz von Migräne von 24,6 % im Vergleich zu der Häufigkeit in der Normalbevölkerung von 39,9 % deutlich geringer war (134).

Tabelle 69: Übersicht verschiedener Studien zu Migräne und MS

In der nächsten Tabelle werden weitere relevante Studien dargestellt, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und Migräne beschäftigen.

Autor und Jahr	Titel der Arbeit	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Marrie, Yu et al. 2013	The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study	4.192 mit Kontrolle n = 20.940 Männlich weiblich	23,0 % 15,7 % 4,68 % 29,4 %	(135)
Fiest, Fisk et al. 2015	Comorbidity is associated with pain-related activity limitations in multiple sclerosis	949	17,3 %	(122)
Kowalec, McKay et al. 2017	Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study	885	18,1 %	(66)
Doi, Matsushita et al. 2009	Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis	127	20,4 %	(136)
Marrie, Elliott et al. 2015	Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis	4.875 mit Kontrolle n = 24553	30,9 % 22,1 %	(104)
Sahai-Srivastava, Soma; Wang et al. 2016	Headaches in multiple sclerosis: Cross-sectional study of a multiethnic population	233	36 %	(137)
Al-Sakran, Marrie et al. 2020	Impact of comorbidity on hospitalizations in individuals	2.275	23,3 %	(109)

	newly diagnosed with multiple sclerosis: A longitudinal population-based study			
Ciampi, Uribe-San-Martin et al. 2020	Prevalence of comorbidities in Multiple Sclerosis and impact on physical disability according to disease phenotypes	453	7,9 %	(111)
Lo, Taylor et al. 2020	Change and onset-type differences in the prevalence of comorbidities in people with multiple sclerosis	1.518 Symptom onset Time of study	20,2 % 28,1 %	(114)

Wenn man die Häufigkeit von 8,8 % für Migräne in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten mit den in der Tabelle 69 angegebenen Prävalenzen aus der Literatur vergleicht, fällt auf, dass viele Studien höhere Werten haben (15,7 % bis zu 36 %). Dies entspricht auch dem Ergebnis eines systematischen Reviews aus dem Jahr 2020, der zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen MS und Migräne über 1.500 Studien analysierte und final über 20 Studien einschloss. Als Endprävalenz für die Migräne bei MS gaben die Autoren des Reviews eine Häufigkeit von 31 % (138). Auch in einem weiteren systematischen Review von 2020 wurde der Prävalenzbereich der Migräne bei Multipler Sklerose analysiert: Mithilfe von über 120 eingeschlossenen Studien wurde ein Häufigkeitsbereich für Migräne von 4,7 bis 49,8 % angegeben (139). Mit 8,8 % lag die vorliegende Studien mit 570 Personen demzufolge im unteren Bereich. Im Vergleich dazu wurde in einer deutschen Querschnittsstudie von 2011 festgestellt, dass von 101 Patienten mit einer demyelinisierenden Erkrankung 15 Personen zusätzlich noch eine Migräne haben (140), die Prävalenz also bei 14,9 % lag. Laut der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. haben 10 % bis 15 % der deutschen Bevölkerung eine Migräne (130). Folglich spricht die Prävalenz von 8,8 % in der retrospektiven Analyse dafür, dass im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung bei den 570 MS-Patienten kein erhöhtes Risiko für eine Migräne besteht. Bei den weiblichen Bürgern soll die Häufigkeit der spezifischen Kopfschmerzen zwischen 12 % und 15 % liegen und bei den Männern zwischen 6 % und 8 % (141). Auch in einem Artikel des deutschen Ärzteblattes wurde die Prävalenz der Migräne mit etwa 14 % bei den Frauen und 8 % bei Männern angegeben (142). Im Vergleich zu diesen Daten hinsichtlich der Prävalenzen bei den beiden Geschlechtern sind die Häufigkeiten in der durchgeführten Studie auch geringer (männlich: 3,8 % zu 8 %; weiblich: 11,1 % zu 14 %). Zusammenfassend kann man sagen, dass in der durchgeführten Studie die Häufigkeit von Migräne unter den 570 MS-Patienten niedriger ist als in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Diese Beobachtung würde demzufolge die bereits genannten Ergebnisse der norwegischen Fallkontrollstudie von 2016 (131) und der deutschen

populationsbasierten Studie von 2009 (134) unterstreichen, dass die Prävalenz von Migräne bei MS-Patienten geringer ist als zu Bürgern in der Normalbevölkerung.

In der vorangegangenen Diskussion wurde aber auch deutlich, dass es auch einige Studien gibt, die eine mögliche Assoziation zwischen MS und Migräne feststellen konnten (132), (103), (133). Es ist also immer noch unklar, ob Migräne bei Multipler Sklerose nun häufiger oder seltener auftritt. Aufgrund dieser Tatsache, sind weitere populationsbasierte Studien erforderlich, um den Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und den spezifischen Kopfschmerzen zu erforschen. Weitere Gründe, die Untersuchung der Beziehung zwischen den beiden neurologischen Erkrankungen zu intensivieren, ist zum einen die Möglichkeit, eventuell auch Rückschlüsse auf mögliche pathophysiologische Mechanismen von MS und Migräne zu erhalten (140). Zum anderen konnte auch schon ein Einfluss von Migräne auf die Lebensqualität von MS-Patienten gezeigt werden. So wurde in einer italienischen Studie von 2011 beobachtet, dass die Befragten mit einer zusätzlichen Migräne in den Frageskalen der Studie hinsichtlich körperlicher Probleme und der eigenen Gesundheitswahrnehmung schlechtere Werte erzielt hatten als Personen ohne Migräne (143). Darüberhinaus wiesen die Ergebnisse einer türkischen Studie aus dem Jahr 2020 darauf hin, dass die Komorbidität Migräne bei MS mit erhöhtem oxidativen Stress, einem erhöhten Entzündungswert hs-CRP und einem verminderten Vitamin-D-Level einhergeht (144). Aus den genannten Gründen sind weitere Studien nötig, die den Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und Migräne analysieren.

5.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

In dem in 5.2.1 schon genannten systematischen Review zur Inzidenz und Prävalenz von kardialen, zerebrovaskulären, und peripher vaskulären Erkrankungen bei Multipler Sklerose wird erwähnt, dass relativ wenige populationsbasierte Studien zu kardiovaskulären Erkrankungen gefunden werden konnten (102). Eine große Studie mit 10.791 MS-Patienten wurde in Schweden auf Basis der Bevölkerung durchgeführt: In dieser lag die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei MS-Patienten bei 24,8 %. In der Allgemeinbevölkerung mit über fünf Millionen schwedischen Bürgern zwischen 18 und 64 Jahren zum Zeitpunkt der Studie lag die Prävalenz im Vergleich dazu nur bei 14,6 %. Kardiovaskuläre Erkrankungen traten also bei den Personen mit MS häufiger auf als in der Normalbevölkerung (145). Hinsichtlich von kardialen Herzrhythmusstörungen kamen bei der Recherche des kanadischen Review von 2015 zuerst 41 Zitate zu Studien in Frage, von denen dann aber nur vier in die

Analyse des Reviews eingeschlossen wurden. Von diesen vier Studien war nur eine populationsbasiert (102): In der Arbeit lag die Prävalenz von kardialen Arrhythmien bei 4,5 % in der MS-Kohorte im Vergleich zu 1,9 % in der Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung (103). Die Häufigkeit der Herzrhythmusstörungen von 5,1% in der durchgeführten, retrospektiven Studie mit 570 MS-Patienten befindet sich demzufolge auf einem ähnlichen Niveau wie die prozentuale Angabe von 4,5 % in der genannten Studie. Für eine Aussage zu den Häufigkeiten von Herzklappenerkrankungen bei Multipler Sklerose waren laut dem Review zwei skandinavische, populationsbasierte Studien relevant: Sowohl in einer dänischen Studie mit fast 14.000 MS-Patienten (Prävalenz von 0,7 % im Vergleich zu 1,1 % der Kontrollkohorte aus der Normalbevölkerung) (123) als auch in einer schwedischen Studien mit 7.664 MS-Patienten (Prävalenz von 0,14 % in der MS-Kohorte zu 0,27 % in der Normalbevölkerung) (146) lagen die Häufigkeiten der Herzklappenerkrankungen im Bereich von 0,14 % bis 0,7 %. Im Vergleich dazu treten die Erkrankungen der Herzklappen in der durchgeführten MS-Studie mit 1,9 % mehr als doppelt so häufig auf. Das liegt wahrscheinlich an der Tatsache, dass ältere Patienten in der dänischen (3,8 % zu 8,9 % über 70-Jährige) und in der schwedischen Studie (13,6 % zu 25,8 % über 60-Jährige) im Vergleich zu vorliegenden Studie mit 570 Personen weniger vertreten waren.

In der populationsbasierten Studie aus Dänemark mit beinahe 14.000 MS-Patienten wurden auch die Prävalenzen von weiteren kardiovaskulären Erkrankungen untersucht: So waren in dem betrachteten Zeitraum der Studie über 30 Jahre 329 Patienten der 13.963 Studienteilnehmer von einem Myokardinfarkt betroffen (2,4 %), 398 Personen erlitten einen Schlaganfall (2,9 %), 399 Menschen eine akute Herzinsuffizienz (2,9 %) und bei 317 Patienten trat innerhalb der 30-jährigen Studie eine tiefe Beinvenenthrombose auf (2,3 %). Die Häufigkeiten in der Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung mit 66.407 Menschen waren im Vergleich dazu nur unwesentlich höher (Myokardinfarkt: 3,3 %; Apoplex 3,5 %; akute Herzinsuffizienz: 3,4 %), beziehungsweise niedriger (tiefe Beinvenenthrombose: 1,3 %) (123). Auch in der schwedischen, populationsbasierten Studie von 2013 war die Häufigkeit der Patienten mit Multipler Sklerose und tiefer Beinvenenthrombose (2,36 %) höher als in der Vergleichsgruppe aus der Normalbevölkerung (0,89 %) (146). Im systematischen Review des ECTRIMS von 2015 wurden die Prävalenzen für einen Myokardinfarkt mit 2,5 %, für einen stattgefundenen Schlaganfall mit 3,28 %, für eine Herzinsuffizienz („congestive heart failure“) mit 1,8 % und für eine arterielle Verschlusskrankheit wie einer pAVK mit 2,4 % angegeben. In der nachfolgenden Tabelle 70 auf dieser Seite werden weitere aktuelle Studien zu verschiedenen kardiovaskulären Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose dargestellt:

Tabelle 70: Übersicht verschiedener Studien zu kardiovaskulären Erkrankungen bei MS

Komorbidität	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Koronare Herzerkrankung (KHK) Ischaemic heart disease	Marrie, Patten et al. 2016	23.382	6,5 %	(85)
		16.803 weiblich 6.579 männlich	5,02 % 10,2 %	
	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 Kontrolle n = 4.490	0,8 % 0,2 %	(103)
	Marrie, Elliott et al. 2015	4.875 Kontrolle n = 24.553	11,3 % 11,5 %	(104)
	Puz, Lasek-Bal et al. 2018	138	6,5 %	(147)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	0,66 %	(113)
Herzinfarkt	Murtonen, Kurki et al. 2018	1.074	1,7 %	(148)
		Kontrolle	1,1 %	
	Marrie, Garland et al. 2019	14.565 Kontrolle n = 72.825	1,9 % 1,8 %	(149)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,5 % 0,6 %	(124)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	0,3 % 2,0 %	(114)
	Tavallei et al. 2021	Systematischer Review (19 Studien)	1,7 %	(150)
Apoplex	Sicras-Mainar, Ruíz-Beato et al. 2017	222	5,9 %	(93)
	Murtonen, Kurki et al. 2018	1.074 Kontrolle	2,3 % 1,5 %	(148)
	Tseng, Huang et al. 2015	1.174 Kontrolle 4.696	Erhöhtes Risiko	(151)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	2,0 % 0,6 %	(124)
Herzinsuffizienz	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 Kontrolle n = 4.490	1,8 % 0,9 %	(103)

	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,3 % 0,4 %	(124)
Venenthrombose	Puz, Lasek-Bal et al. 2018	138	4,3 %	(147)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	1,5 % 1,1 %	(124)
Arterielle Verschlusskrankheit (z.B. pAVK)	Marrie, Horwitz et al. 2008	8.797 NARCOMS Registry	2,4 %	(95)
	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 Kontrolle n = 4.490	3,8 % 0,6 %	(103)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,3 % 0,2 %	(124)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	0,7 % 2,3 %	(114)
Herzrhythmusstörungen	Murtonen, Kurki et al. 2018	1.074 Kontrolle	1,7 % 1,8 %	(148)

Beim Vergleich der in der Tabelle 70 dargestellten Häufigkeiten und der beschriebenen Prävalenzen auf Seite 115 aus der dänischen und schwedischen Studie mit den Werten aus der durchgeführten MS-Studie lässt sich Folgendes feststellen: Für den Myokardinfarkt bei Multipler Sklerose ergeben sich in der Literatur Werte zwischen 1,7 % und 3,3 %. Das bedeutet, dass in der vorliegenden Analyse mit 570 MS-Patienten prozentual etwas weniger Personen schon einmal einen Herzinfarkt hatten (1,2 %) als in anderen Studien. Des Weiteren befindet sich der Anteil von MS-Patienten mit einem stattgefundenen Apoplex mit 3,3 % im Bereich zwischen 2,3 % und 5,9 %, der in der Literatur beschrieben ist. Im Vergleich zu der populationsbasierten Studie aus Taiwan von 2010 (1,8 %) kommt in der vorliegenden Studie die Herzinsuffizienz etwas weniger vor (1,2 %). Hinsichtlich der tiefen Beinvenenthrombose kann man sagen, dass sich die Prävalenz der durchgeführten Studie von 2,5 % auch wieder im Literaturbereich von 2,3 % bis 4,3 % befindet. Die Häufigkeit von 2,5 % liegt fast auf dem selben prozentualen Niveau wie die Ergebnisse der dänischen (2,3 %) und der schwedischen Studie (2,36 %). Im Gegensatz dazu liegt die Häufigkeit von einer arteriellen Verschlusskrankheit von 0,9 % unter den in weiteren Studien erwähnten Prävalenzwerten von 2,4 % bis 3,8 %. Eine weitere oft in der Literatur beschriebene, kardiovaskuläre Komorbidität von

Multipler Sklerose ist die Koronare Herzkrankheit (KHK) als eigenständige Erkrankung. Ihre Prävalenzangaben reichen in der Literatur von 0,8 % (103) bis zu 11,3 % (104). Im Kontrast dazu wurde bei keinem der 570 MS-Patienten der durchgeführten Studie eine KHK dokumentiert. Das bedeutet, dass die vorliegende Analyse mit ihrem Ergebnis von 0,0 % am ehesten auf dem Niveau von 0,8% der populationsbasierten Studie aus Taiwan liegt (103). Eine eher seltener erwähnte, kardiovaskuläre Komorbidität bei Multipler Sklerose ist die Gehirnblutung: In einer aktuellen retrospektiven Kohortenstudie von 2019, die in den USA mit knapp über 57.000 MS-Patienten durchgeführt wurde, lag die Prävalenz der zerebralen Hämorrhagie bei MS bei 0,2 % (152). Mit 0,7 % waren in der durchgeführten Studie mit 570 Personen prozentual gesehen mehr als dreifach so viele Patienten von einer Gehirnblutung betroffen, auch wenn die Differenz nur 0,5 % beträgt. Zu weiteren, in der retrospektiven Analyse aufgetretenen Komorbiditäten wie beispielsweise den angeborenen Herzerkrankungen oder Herzentzündungen wie eine Endokarditis oder eine Myokarditis ließen sich keine entsprechenden Analysen in der Literatur finden. Nach der Gegenüberstellung der erhaltenen Ergebnisse mit Resultaten aus der Literatur werden die errechneten Häufigkeiten der kardiovaskulären Komorbiditäten nun auch mit Daten aus der deutschen Normalbevölkerung verglichen: Bereits im Kapitel 5.2.1 wurde bei der arteriellen Hypertonie die bundesweite Befragung "Gesundheit in Deutschland aktuell" (GEDA) erwähnt. In einer ihrer ersten Versionen aus dem Jahr 2009 wurden zahlreiche Informationen auch zu weiteren kardiovaskulären Erkrankungen durch die telefonische Befragung von über 21.000 deutschen Bürgern (weiblich 56,9 %) (153) gewonnen: Bei den Frauen lag die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei 9,4 % und bei den Männern bei 11,3 % (154). Nach 2009 wurde die GEDA-Studie in den Jahren 2010 und 2012 wiederholt und die Ergebnisse wurden anschließend zusammengefasst: So hatten 12,0 % der über 62.000 Studienteilnehmer eine kardiovaskuläre Erkrankung (weibliche Personen: 10,7 %; männliche Personen: 13,3 %). Darüber hinaus wurden auch die Prävalenzen in den 16 Bundesländern analysiert. Laut der Studie lag die allgemeine Häufigkeit in Bayern bei 11,0 %, im Speziellen bei den Männern bei 11,8 % und bei den Frauen bei 10,1 % (155), (156). Somit sind in der durchgeführten retrospektiven Studie (Gesamt: 18,4 %; Frauen: 17,1 %; Männer 21,2 %) prozentual fast doppelt so viele Personen von einer Erkrankung des Herzens oder der Gefäße betroffen sind wie in der deutschen Allgemeinbevölkerung in den Jahren 2009 bis 2012. Darüber hinaus wurden in der GEDA-Studie von 2009 auch noch in die Prävalenzen in den verschiedenen Altersgruppen untersucht. So stiegen die Häufigkeiten bei den weiblichen Befragten von anfänglich 0,7 % bei den unter 29-Jährigen auf 35,1 % bei den Frauen, die älter als 75 Jahre

waren. Auch bei den männlichen Personen stieg die Prävalenz von 0,9 % (18 – 29 Jahre) auf 40,0 % (+ 75 Jahre) (154). Diese Zunahme mit höherem Patientenalter stimmt mit den Ergebnissen der durchgeführten Analyse überein, dass sich die Häufigkeit kardiovaskulärer Komorbiditäten bei MS von 4,8 % bei den unter 29-Jährigen auf 45,2 % bei den Patienten zwischen 70 und 79 Jahren erhöht. Nachdem nun die Prävalenzen von kardiovaskulären Erkrankungen im Allgemeinen betrachtet wurden, werden ein paar einzelne Krankheiten im Folgenden noch genauer besprochen. Hinsichtlich der Koronaren Herzkrankheit konnte in Deutschland festgestellt werden, dass die Lebenszeitprävalenz der KHK bei Frauen zwischen den Jahren 2003 und 2012 unverändert bei etwa 7 % lag, bei Männern hingegen ein Anstieg der Prävalenz von knapp 8 % im Jahr 2003 auf 10 % in den Jahren 2010 und 2012 festgestellt werden konnte (157). In einer vom Robert-Koch-Institut neu initiierten Auflage der Studie GEDA 2014/2015-EHIS wurde die Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit in den Jahren 2014 und 2015 untersucht, wobei die Koronare Herzkrankheit hierbei die kardiovaskulären Begriffe Herzinfarkt, chronische Beschwerden infolge eines Herzinfarktes oder Angina pectoris umfasste. Bei beiden Geschlechtern lag die Prävalenz in den Altersgruppen unter 45 Jahren noch deutlich unter 1 %, stieg danach aber mit steigendem Lebensalter überproportional an und betrug bei den Befragten über 75 Jahren bei den weiblichen Personen 16,0 % und bei den männlichen Personen bei 24,1 %. Im Schnitt waren 3,7 % aller Frauen von einer Koronaren Herzkrankheit in Deutschland betroffen, bei den Männer waren es 6,0 %. Insgesamt lag der Prävalenzwert bei 4,8 % in der deutschen Allgemeinbevölkerung (158). Die erzielte Prävalenz von 0,0 % in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten liegt folglich deutlich unter den angegebenen Häufigkeiten.

In der bereits erwähnten Version der Studie GEDA von 2009 wurde der Herzinfarkt beziehungsweise Myokardinfarkt auch als einzelne Erkrankung analysiert: Bei den Frauen lag die Prävalenz in einem Zeitraum von zwölf Monaten bei insgesamt 2,2 %, bei den Männern waren mit 4,5 % mehr als doppelt viele Personen wie weiblichen Befragte betroffen (154). Folglich sind in der durchgeführten Studie mit 1,2 % prozentual weniger Personen von einem Myokardinfarkt betroffen wie in der Allgemeinbevölkerung allein in den Jahren 2008 und 2009. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer Studie aus Kanada, die im März 2019 publiziert wurde und die populationsbasiert mit über 14.500 MS-Patienten und über 72.800 Kontrollpersonen durchgeführt wurde: In dieser aktuellen Analyse konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz eines akuten Myokardinfarkts in der MS-Population höher ist als in der Vergleichspopulation (149). Neben dem Herzinfarkt wurde in der GEDA-Studie von 2009 auch der Schlaganfall als einzelne kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet: Bei den weiblichen

Befragten lag die Häufigkeit bei 2,2 %, bei den männlichen Befragten bei 2,5 % (154). Laut den Ergebnissen der aktuellsten Version der GEDA-Studie „GEDA 2014/2015-EHIS“ erlitten insgesamt 1,6 % der deutschen Erwachsenen in den Jahren 2014 und 2015 einen Apoplex (1,7 % der Frauen und 1,5 % der Männer) (159). Die Prävalenz von 3,3 % in der durchgeführten MS-Studie mit 570 Personen liegt folglich höher als der angegebene Wertebereich von 1,6 % bis 2,5 % in der deutschen Normalbevölkerung in den Jahren 2008 und 2009. Hierbei ist aber auch zu erwähnen, dass sich die angegebenen Werte wieder auf einen Zeitraum von zwölf Monaten beziehen und nicht die gesamte Prävalenz aller Personen abbilden, die jemals in ihrem Leben schon einmal einen Schlaganfall erlitten haben. Aufgrund dessen ist der Vergleich nur bedingt möglich (159). Somit lässt sich nicht sicher feststellen, ob unter den 570 MS-Patienten prozentual gesehen mehr Personen einen Apoplex hatten als in deutschen Allgemeinbevölkerung. Zu den weiteren, häufigen kardiovaskulären Komorbiditäten Venenthrombose und Herzrhythmusstörungen konnten keine richtigen Vergleichsdaten in der deutschen Bevölkerung gefunden werden: In der Literatur wurde bei den Herzrhythmusstörungen oftmals nur auf das Vorhofflimmern eingegangen, bei Daten zur tiefen Beinvenenthrombose wurde meistens nur die jährliche Inzidenzrate genannt. Dennoch kann man zusammenfassend sagen, dass die kardiovaskulären Komorbiditäten bei MS unterschiedliche Häufigkeiten im Vergleich zur Normalbevölkerung haben.

5.4 Respiratorische Erkrankungen

In der Literatur gibt es im Vergleich zu den vorherigen Begleiterkrankungen weniger Studien, die sich mit der Prävalenz von respiratorischen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose im Allgemeinen beschäftigen. Vielmehr gibt es zahlreiche Arbeiten, die respiratorische Begleiterkrankungen wie chronische Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale im Einzelnen untersuchen. Dennoch konnte mithilfe der Daten von 8.900 MS-Patienten aus dem schon genannten NARCOMS-Registry eine Prävalenz von 13,0 % für Lungenerkrankungen errechnet werden (95). Demgegenüber stehen die angegebenen Häufigkeiten in einer anderen Studie, die sich mit der Assoziation zwischen den Komorbiditäten und den Auswirkungen auf das klinische Krankheitsbild von Multipler Sklerose beschäftigte. Von 8.731 MS-Patienten waren 6,7 % zusätzlich auch von einer Lungenerkrankung betroffen (98). Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Häufigkeit von 11,9 % in der durchgeführten, retrospektiven Studie genau zwischen den beiden Prävalenzangaben liegt.

Wie schon erwähnt, liegt der Schwerpunkt vieler Studien in der Literatur bezüglich respiratorischer Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose auf chronischen Lungenerkrankungen wie COPD oder Asthma bronchiale: In dem bereits mehrfach angeführten, systematischen Review von 2015 beispielsweise wurde die geschätzte Prävalenz von Asthma bei MS mit 7,46 % und die Häufigkeit einer chronischen Lungenerkrankung mit 10,0 % angegeben (65). Ferner ergab sich für die chronischen Lungenerkrankungen in einer kanadischen Studie aus dem Jahr 2013 mit 4.192 MS-Patienten eine Prävalenz von 15,6 % (135). Drei Jahre später im Jahr 2016 wurde eine große populationsbasierte Studie wiederum in Kanada publiziert, in die über 44.000 Patienten mit Multipler Sklerose und über 220.000 weitere Menschen als Vergleichspersonen aufgenommen wurden. Die Prävalenz einer chronischen Lungenerkrankung, COPD und Asthma bronchiale einschließlich, lag in der MS-Population bei 13,5 %. Die Häufigkeit in der Vergleichspopulation lag mit 12,4 % nur unwesentlich darunter. Bei Betrachtung verschiedener Altersgruppen konnte errechnet werden, dass die Prävalenz in der Personengruppe der 20- bis 44-Jährigen um 27 % höher lag als in der Vergleichskohorte. In den anderen beiden Altersgruppen (45 - 59 Jahre, > 60 Jahre) unterschieden sich die Häufigkeiten in den beiden Populationen jedoch nicht (160). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer dänischen Studie von 2016: In dieser Kohortenstudie mit über 8.900 MS-Fällen ergab sich bei Multipler Sklerose ein verringertes Risiko für respiratorische Erkrankungen: So lag die Prävalenz einer chronischen Lungenerkrankung (Asthma bronchiale und COPD) für die MS-Patienten bei 10,1 %. Der Anteil in der Vergleichspopulation aus der Normalbevölkerung betrug hingegen 12,8 %. Bei den Männern mit Multipler Sklerose waren 8,1 % auch von einer chronischen, respiratorischen Krankheit betroffen, in der Allgemeinbevölkerung lag der Anteil bei 9,5%. Unter den Frauen mit MS waren in der dänischen Studie 11,2 % zusätzlich an einer chronischen Komorbidität der Atemwege erkrankt und unter den weiblichen Personen in der Normalbevölkerung litten 14,4 % der fast 28.000 Frauen an einer chronischen Lungenerkrankung (94). Zusammengefasst kann man also sagen, dass in der populationsbasierten Kohortenstudie aus Dänemark in allen Teilbereichen niedrigere Prävalenzen für chronische, respiratorische Krankheiten auftraten als in der Allgemeinbevölkerung. Dieses Ergebnis steht folglich im Kontrast zu den Resultaten der oben genannten, kanadischen Studie aus dem Jahr 2016. Bei Betrachtung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) im Speziellen fällt in der Literatur auf, dass die angegebenen Prävalenzen sehr unterschiedlich sind: So erkrankten zum einen in der bereits mehrfach genannten, populationsbasierten Studie aus Taiwan von 898 MS-Patienten 1,2 % an einer

COPD. Die Häufigkeit in der Vergleichsgruppe mit 4.490 Personen lag bei 0,7 % (103). Das bedeutet, dass in dieser Analyse prozentual etwas mehr MS-Patienten an COPD erkrankten als Personen aus der Normalbevölkerung. Zum anderen wird die Prävalenz von COPD unter 949 MS-Patienten in einer anderen, kanadischen Studie von 2015 mit 9,8 % angegeben (122). Ein weiterer, interessanter Zusammenhang zwischen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und Multipler Sklerose besteht in der anderen Richtung der Betrachtungsweise: So konnte in einer populationsbasierten Studie aus Schweden ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, als COPD-Patient zusätzlich auch noch eine Multiple Sklerose zu entwickeln (161). Bei Betrachtung der Prävalenzen von Asthma bronchiale bei MS ist die sehr aktuelle, populationsbasierte Studie von 2019 zu nennen, in der in den USA 141.000 Patienten mit MS und über 56 Millionen Menschen ohne MS als Vergleichsgruppe eingeschlossen wurden. In dieser sehr großen Analyse konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Asthma in der MS-Kohorte (16,5 %) fast 2,5-fach höher war als in der Kohorte, die keine Multiple Sklerose hatte (6,7 %) (162). Demgegenüber steht die im 2002 veröffentlichte Fallkontrollstudie aus Wales mit 346 MS-Patienten, in der sich herausstellte, dass die Patienten mit Multipler Sklerose mit geringerer Wahrscheinlichkeit als die Kontrollpersonen der Studie auch ein Asthma bronchiale haben (163). Auch wenn diese Analyse schon etwas länger zurückliegt und deutlich weniger Studienteilnehmer hat als die amerikanische Studie von 2019, muss sie dennoch genannt werden, um auf den Kontrast in der Literatur bezüglich der Prävalenzen von Asthma bronchiale bei MS hinzuweisen. Ungeachtet dessen kann die aktuelle Studie aus Amerika aufgrund ihrer großen Teilnehmerzahl als sehr aussagekräftig angesehen werden. In dieser Analyse wurden darüber hinaus auch die Prävalenzen in den verschiedenen Altersgruppen der Patienten untersucht. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle 71 sichtbar, in der die zugehörigen Prozentangaben neben den Ergebnissen von Asthma bronchiale in der vorliegenden, durchgeführten MS-Studie mit 570 MS-Patienten zu sehen sind (162).

Tabelle 71: Vergleich der Prävalenzen von Asthma bronchiale in den Altersgruppen

Altersgruppe	Vorliegende MS-Studie	Amerikanische Studie von 2019	Altersgruppe	Vorliegende MS-Studie	Amerikanische Studie von 2019
18 - 29 Jahre	2,4 %	26,3 % (8,2 %)	60 - 69 Jahre	3,1 %	15,2 % (6,6 %)
30 - 39 Jahre	2,3 %	17,8 % (6,4 %)	70 - 79 Jahre	0,0 %	15,8 % (6,4 %)
40 - 49 Jahre	2,7 %	15,4 % (6,2 %)	80 - 89 Jahre	0,0 %	22,7 % (5,4 %)
50 - 59 Jahre	4,3 %	15,0 % (6,5 %)	Gesamt	3,0 %	16,5 % (6,7 %)

Beim Vergleich der beiden Studien in Tabelle 71 ist vor allem auffällig, dass sich die Prävalenzen im Gesamten deutlich unterscheiden (3,0 % in der MS-Studie zu 16,5 % in der

amerikanischen Studie). Ferner sind die Häufigkeiten in den spezifischen Altersgruppen in der amerikanischen Studie wesentlich höher als in der durchgeführten Analyse mit 570 MS-Patienten. Auch die in Klammern angegebenen Prävalenzen der Vergleichspopulation aus der Normalbevölkerung sind fast dreifach so hoch wie die Häufigkeiten von Asthma bronchiale unter den 570 Personen. Zudem sind bei der vorliegenden MS-Studie am häufigsten Patienten zwischen 50 und 59 Jahren auch von einem Asthma betroffen. Im Gegensatz dazu haben in der populationsbasierten, amerikanischen Studie die Altersgruppen der 18- und 29-Jährigen und der 80- und 89-Jährigen die höchsten Prävalenzen. Folglich besteht eine große Diskrepanz zwischen der amerikanischen Analyse und der vorliegenden Arbeit.

Tabelle 72: Übersicht verschiedener Studien zu respiratorischen Erkrankungen bei MS

Weitere Studien zu respiratorischen Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose werden in der nächsten Tabelle aufgelistet. Die respiratorischen Begleiterkrankungen COPD und Asthma bronchiale werden in der Literatur sehr oft analysiert. Zu anderen Komorbiditäten der Atemwege wie Lungenembolie, Pneumonien oder Tuberkulose gibt es vergleichsweise wenige Studien.

Komorbidität	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Asthma bronchiale	Manouchehrinia, Edwards et al. 2015	680	12,9%	(164)
	Tetty, Siejka et al. 2016	198 mit Kontrolle n = ~ 20.600.000	18,7 % 9,9 %	(108)
	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 Kontrolle n = 4.490	4,5 % 2,2 %	(103)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	3,2 % 3,0 %	(124)
COPD	Marrie, Patten et al. 2016	23.382 16.803 weiblich 6.579 männlich 5 Jahre vor MS zur MS-Diagnose	12,1 % 13,5 % 9,9 % 10,0 % 14,2 %	(85)
	Sicras-Mainar, Ruíz-Beato et al. 2017	222	9,0 %	(93)
	Christiansen, Christensen et al. 2010 Populationsbasiert	13.963 Kontrolle n = 66.407	2,5 % 3,8 %	(123)
	Jadidi, Mohammadi, et al. 2013	7.664 Kontrolle 66.214	0,77 % 0,64%	(146)
	Conway, Thompson et al. 2017	2.083	7,3%	(72)

	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,4 % 0,4 %	(124)
Akute Bronchitis	Murtonen, Kurki et al. 2018	1.074 Kontrolle	2,3% 0,95%	(148)
Tuberkulose	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 Kontrolle n = 4.490	0,9 % 0,3 %	(103)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,0 % 0,0 %	(165)
Pneumonie	Murtonen, Kurki et al. 2018	1.074 Kontrolle	9,3 % 2,8 %	(148)
Zustand nach Lungenembolie	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 Kontrolle n = 4.490	10,1 % 4,5 %	(103)

Für die Häufigkeit der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bei MS wird folglich ein Bereich von 0,5 % bis 13,5 % in der Literatur angegeben. Mit einer Prävalenz von 1,0 % befindet sich die durchgeführte Studie mit 570 MS-Patienten somit im unteren Bereich auf dem Niveau der populationsbasierten Arbeit aus Taiwan (1,2 %) (103) und einer schwedischen Studie von 2013 mit über 7.500 MS-Patienten (0,77 %) (146). Im Vergleich zu den angegebenen Häufigkeiten in der Literatur von 4,5 % über 16,5 % in der bereits erwähnten, großen amerikanischen Studie bis hin zu 18,7 % in einer prospektiven Kohortenstudie aus Australien (108) hat die Prävalenz von 3,0 % für Asthma bronchiale in der vorliegenden MS-Studie einen zum Teil deutlich niedrigeren Wert. Am ehesten liegt sie wieder im Bereich der populationsbasierten Studie aus Taiwan, in welcher Asthma bronchiale bei MS mit einer Häufigkeit von 4,5% vorkam (103). Zu der in dieser Arbeit am häufigsten, vorkommenden respiratorischen Komorbidität, der Pneumonie, (3,0 %) konnten in der Literatur nicht viele Studien gefunden werden. Eine aktuelle Studie von 2018 aus Finnland analysierte mehrere Infektionen bei Multipler Sklerose. Von den 1074 MS-Patienten waren 9,3 % an einer Lungenentzündung erkrankt, die Prävalenz in der Kontrollgruppe lag mit 2,8 % deutlich niedriger (148). Mit einer Häufigkeit von 3,7 % für die Pneumonie lag auch die durchgeführte Studie mit 570 MS-Patienten auf einem niedrigeren Niveau wie in der finnischen Arbeit. Darüber hinaus konnten ein paar Untersuchungsergebnisse zur Assoziation zwischen MS und einer Lungenentzündung mit Chlamydia pneumoniae in der Literatur gefunden werden. Nach der sogenannten „Infektionshypothese“, die bereits in der Einleitung in 1.3.1.2 erwähnt wurde, besteht die Theorie, dass auch Chlamydien pneumoniae als potenzielle Erreger für die Multiple Sklerose verantwortlich sind (3). Eine prospektive, amerikanische Studie von 2004 zeigte

jedoch, dass weder eine Seropositivität für *Chlamydia pneumoniae* noch IgG-Antikörper-Titer gegen die Chlamydien im Serum mit einem Risiko verbunden ist, eine Multiple Sklerose zu entwickeln (166). Aufgrund der geringen Anzahl an Studien herrscht also immer noch ein großer Bedarf, mehr über den Zusammenhang zwischen Lungenentzündungen und Multipler Sklerose zu erfahren. Neben der Pneumonie bei MS analysierte die soeben genannte Studie aus Finnland auch die Prävalenz einer akuten Bronchitis bei Multipler Sklerose. Von den 1.074 Patienten waren 2,3 % davon betroffen, die Häufigkeit in der Kontrollgruppe lag bei etwa 1,0 % und damit nur halb so hoch (148). Auch in der durchgeführten Analyse waren mit 1,0 % nur ein kleiner Teil der 570 Studienteilnehmer von einer Entzündung der Bronchien betroffen. Anzumerken ist aber hierzu, dass die tatsächliche Häufigkeit wahrscheinlich höher als 1,0 % liegt, da vermutlich nicht alle Bronchitiden in den Patientenakten dokumentiert wurden, weil eine akute Bronchitis ein nicht so schwerwiegendes, öfter vorkommendes Krankheitsbild darstellt und nicht unbedingt in einem Krankenhaus behandelt werden muss. Neben Entzündungen in den Atemwegen konnte die bereits erwähnte populationsbasierte Studie aus Taiwan auch Daten zur Lungenembolie und zur Tuberkulose bei MS gewinnen. Die Prävalenz einer „Krankheit in der pulmonalen Blutzirkulation“, wie es in der taiwanesischen Arbeit heißt, liegt mit 10,1 % (103) deutlich über dem Ergebnis der durchgeführten MS-Studie (0,5 %). Die Häufigkeit der Tuberkulose von 0,9 % in der Arbeit aus Taiwan hat hingegen denselben Wert wie in der vorliegenden Studie (0,9 %). Nach der Pneumonie und dem Asthma bronchiale trat das Schlafapnoe-Syndrom als dritthäufigste Komorbidität bei MS auf (1,6 %). In einem Kurzkommentar im *Journal of Clinical Sleep Medicine* wird für die obstruktive Schlafapnoe (OSA) bei Multipler Sklerose ein weiter Prävalenzbereich von 0,0 % bis 58,0 % angegeben. Als denkbaren Grund für die große Spannweite gaben die Autoren an, dass möglicherweise nicht alle Studien ursprünglich dafür konstruiert wurden, die Prävalenz von OSA bei MS zu ermitteln (167). So wurden in einer kanadischen Studie von 2011 über 60 MS-Patienten eingeschlossen, um den Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und Schläfrigkeit bei Multipler Sklerose zu untersuchen. Von den 62 Betroffenen litten 36 Studienteilnehmer unter einer obstruktiven Schlafapnoe (58,1 %), in der Kontrollgruppe mit 32 Personen lag der Anteil mit 46,9 % in einem ähnlich hohen Bereich. Zudem konnte in der Analyse gezeigt werden, dass das Erschöpfungs- und Müdigkeitssyndrom bei MS, mit Fachausdruck *Fatigue*, mit OSA assoziiert ist (168). In einer weiteren Studie aus Amerika waren 41 von 195 MS-Patienten von obstruktiver Schlafapnoe betroffen (21,0%) (169). Mit 1,6 % haben in der durchgeführten, vorliegenden Analyse von 570 MS-Patienten verhältnismäßig sehr wenige Personen zusätzlich ein Schlafapnoe-Syndrom. Das könnte daran liegen, dass eine OSA oftmals nicht so leicht

bemerkt wird. Die Verfasser des Kommentars kamen zu dem Schluss, dass die obstruktive Schlafapnoe bei MS weiterhin eine unterdiagnostizierte Komorbidität darstellt (167). Für die weiteren, respiratorischen Komorbiditäten wie die interstitiellen Lungenerkrankungen oder die respiratorische Insuffizienz konnten in der Literatur keine Studien zum Vergleich gefunden werden. Zu guter Letzt werden die Prävalenzen in der retrospektiven Studie mit 570 MS-Patienten den Häufigkeiten in der Normalbevölkerung gegenübergestellt. Die bereits bei den kardio-vaskulären Komorbiditäten genannte GEDA-Studie zur „akutellen Gesundheit in Deutschland“ analysierte in ihrer neuesten Version Studie GEDA 2014/2015-EHIS auch die Prävalenzen von Asthma bronchiale und Chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung unter den deutschen Bürgern. Unter den über 22.000 Studienteilnehmern lag die Prävalenz von Asthma bronchiale bei 6,2 %. Bei Betrachtung der beiden Geschlechtergruppen waren 5,4 % aller Männer von der funktionellen Lungenerkrankung betroffen, bei den Frauen waren es 7,1 %. In Bayern leiden 5,9 % aller weiblichen Bürger und 6,1 % aller männlichen Bürger an Asthma bronchiale (170). Im Vergleich dazu haben 3,4 % der 386 Frauen in der retrospektiven MS-Studie ein Asthma (14 Teilnehmerinnen). Das bedeutet, dass der Anteil unter den weiblichen MS-Patienten geringer ist als in der Allgemeinbevölkerung. Unter den 184 männlichen Studienteilnehmern liegt die Prävalenz bei 2,4 % (vier Männer). Auch beim männlichen Geschlecht sind also weniger Patienten zusätzlich von einem Asthma bronchiale betroffen als in der Normalbevölkerung. In der deutschlandweiten GEDA-Studie wurden auch die Häufigkeiten in der verschiedenen Altersgruppen untersucht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 73 zu sehen (170).

Tabelle 73: Vergleich der Prävalenzen von Asthma bronchiale zur Allgemeinbevölkerung

Altersgruppe in Jahren	MS-Studie in [%]	Deutsche Bevölkerung
Unter 30	2,4	
	0,0 (m)	3,6 (m)
	3,3 (w)	7,8 (w)
31 – 44	3,0	
	4,9 (m)	5,1 (m)
	2,2 (w)	6,4 (w)
45 – 64	3,5	
	2,0 (m)	6,3 (m)
	4,3 (w)	7,1 (w)
Mindestens 65	1,1	
	0,0 (m)	5,5 (m)
	1,8 (w)	7,1 (w)

Wenn man die Prävalenzen in der MS-Studie und der deutschen Bevölkerung vergleicht, fällt hauptsächlich auf, dass die Häufigkeiten in der Studie bis auf eine Ausnahme in allen Altersgruppen deutlich unter den Prävalenzen in der Normalbevölkerung liegen.

Nur bei den Männern im Alter zwischen 30 und 45 Jahren ist der Anteil mit 4,9 % genauso hoch wie in der Vergleichsgruppe. Neben der funktionellen Krankheit Asthma bronchiale wurde in der GEDA 2014/2015-EHIS auch die Prävalenz der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) analysiert. Von allen Studienteilnehmern ab 18 Jahren waren 5,8 % an einer COPD erkrankt, wobei sowohl Frauen als auch Männer in ihrer Prävalenz fast übereinstimmten (5,8 % zu 5,7 %). Ferner stieg die Prävalenz mit zunehmenden Alter deutlich an auf 11,0 % bei den weiblichen Bürgerinnen und 12,5 % bei den männlichen Bürgern ab 65 Lebensjahren (siehe Tabelle 74 auf der nächsten Seite). Das Bundesland Bayern lag mit seinen Prävalenzwerten von 4,7 % bei den Frauen und 5,7 % bei den Männern etwas unter dem deutschen Durchschnitt von 5,8 % (171). Unter den 386 Patientinnen der retrospektiven MS-Studie sind hingegen nur 1,3 % von einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung betroffen. Die Prävalenz unter den weiblichen Befragten in Bayern ist also fast dreifach so hoch wie in der durchgeführten Arbeit. Bei den 184 Männern wurde nur bei einem Teilnehmer eine COPD in den Unterlagen dokumentiert. Das bedeutet, dass der Anteil unter den männlichen MS-Patienten 0,5 % beträgt und damit weniger als ein Zehntel der Häufigkeit unter den männlichen Befragten in Bayern ausmacht. Wie schon beim Asthma bronchiale auf der vorherigen Seite werden im Folgenden die Häufigkeiten in der verschiedenen Altersgruppen zwischen der MS-Studie und der GEDA-Studie miteinander verglichen (171). Bei Betrachtung der in Tabelle 74 dargestellten Häufigkeiten ist ersichtlich, dass sich die Prävalenzen unter den 570 MS-Patienten und in der Allgemeinbevölkerung sehr unterscheiden. Im Gegensatz zu den Häufigkeiten in der deutschen Normalbevölkerung nehmen die Prävalenzen nicht mit steigendem Alter zu wie in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

Tabelle 74: Vergleich der Prävalenzen von COPD zur Allgemeinbevölkerung

Altersgruppe in Jahren	MS-Studie in [%]	Deutsche Bevölkerung	Altersgruppe in Jahren	MS-Studie in [%]	Deutsche Bevölkerung
Unter 30	0,0		45 - 64	1,6	
	0,0 (m)	1,3 (m)		2,0 (m)	6,3 (m)
	0,0 (w)	2,4 (w)		1,4 (w)	5,1 (w)
31 – 44	0,0		Mindestens 65	1,1	
	0,0 (m)	2,0 (m)		0,0 (m)	12,5 (m)
	0,0 (w)	3,4 (w)		1,8 (w)	11,0 (w)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Asthma und COPD als Komorbiditäten bei Multipler Sklerose deutlich weniger auftreten als in der Vergleichsstudie mit Studienteilnehmern aus der deutschen Allgemeinbevölkerung.

5.5 Gastrointestinale Erkrankungen

Wie bei den kardiovaskulären Begleiterkrankungen wurde im Jahr 2015 ein umfangreicher, systematischer Review zur Inzidenz und Prävalenz von gastrointestinalen, renalen und muskuloskeletalen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose verfasst. In diesem zählen die Autoren zehn verschiedene Studien auf, welche über die Häufigkeiten von zusätzlichen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes bei MS berichten und vor allem in Nordamerika und Europa publiziert wurden. Darüber hinaus wurde im Review ersichtlich, dass die Verfasser, wie bei der arteriellen Hypertonie in 5.3.1 angesprochen, vor allem populationsbasierte Studien hervorhoben.

Laut den Autoren befassten sich vier Arbeiten unter anderem mit der Prävalenz der Ulcuskrankheit bei Multipler Sklerose, die Prävalenzwerte liegen im sehr weiten Bereich zwischen 1,83 % und 18,4 % (172). Die einzige populationsbasierte Studie unter diesen ist die schon mehrfach genannten Analyse aus Taiwan. In dieser lag die Häufigkeit der Ulcuskrankheit bei MS bei 18,4 % im Vergleich zu 7,3 % in der betrachteten Kontrollpopulation (103). Im Gegensatz wurde in einer japanischen Arbeit aus dem Jahr 2014 festgestellt, dass der Anteil eines Magengeschwürs unter den 235 Studienteilnehmern mit MS bei 36 % lag. In der Vergleichsgruppe, die aus fast drei Millionen Japanern bestand, waren hingegen nur 6 % von einem Ulcus im Magen betroffen.

Neben dem Ulcus wurden auch noch weitere Komorbiditäten von MS mit einer Lokalisation im Magen in der japanischen Studie analysiert: Die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) mit einer Ösophagitis lag wie beim Magengeschwür bei 36 % in der Patientengruppe mit Multipler Sklerose, in der Vergleichspopulation hingegen auch deutlich niedriger bei 7 %. Ferner war die Häufigkeiten der unspezifischen chronischen Gastritis mit 22 % um 13 Prozentpunkte höher als in der Personengruppe aus der Normalbevölkerung (9 %) (173). An dieser japanischen Studie sieht man, dass die gastrointestinalen Komorbiditäten im Vergleich deutlich häufiger unter den MS-Patienten vorkommen als in der Allgemeinbevölkerung.

Ein weiteres in der Literatur beschriebenes, gastrointestinales Krankheitsbild ist das Reizdarmsyndrom, im Englischen „irritable bowel syndrome“. Die publizierten Prävalenzen dieser Komorbidität bei Multipler Sklerose liegen zwischen 9,40 % und 19,3 %. Zudem hoben die Autoren des vorher genannten Reviews eine populationsbasierte Studie mit über 4.100 MS-Patienten hervor, die im Jahr 2013 veröffentlicht wurde (172). In dieser lag die Häufigkeit des Reizdarmsyndroms unter den Personen mit Multipler Sklerose bei 12,2 % und somit fast

doppelt so hoch wie in der allgemeinen Bevölkerung in der Studie (6,8 %) (135). Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen („inflammatory bowel diseases“, IBD) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei MS wurden in einem anderen systematischen Review diskutiert. In diesem Überblick zum Forschungsstand von Autoimmunerkrankungen bei Multipler Sklerose erwähnten die Autoren, dass zwölf Studien Häufigkeiten im Bereich von 0,36 % bis 4,66 % für die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bei MS angeben. Darüber hinaus berichten die meisten Analysen, dass die Prävalenzen der IBD vor und nach der Multiplen Sklerose in der MS-Population höher sind als in der Allgemeinbevölkerung (174). In einer populationbasierten Studie aus Kanada lag die Prävalenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei den über 4.100 MS-Patienten beispielsweise bei 0,78 % und bei den über 20.500 Personen in der Studie aus der Allgemeinbevölkerung bei 0,65 % (135). Auch in einer weiteren Metaanalyse zur Koexistenz von Multipler Sklerose und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen aus dem Jahr 2017 berichteten die Autoren, dass die erzielten Ergebnisse auf dem selben Niveau lagen wie in dem kanadischen Review von 2015.

Zudem hoben die Verfasser hervor, dass Patienten mit einer IBD oder einer MS ein um 50 % erhöhtes Risiko haben, als Komorbidität entweder zusätzlich eine Multiple Sklerose oder eine entzündlichen Darmerkrankung haben. Es bestand kein Unterschied zwischen Personen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (175). Der Zusammenhang zwischen den „inflammatory bowel diseases“ und Multipler Sklerose wurde darüber hinaus in einigen Studien auch in der anderen Richtung der Betrachtungsweise untersucht: Im Jahr 2013 stellten Forscher in einem im Multiple Sclerosis Journal publizierten Review die These auf, dass Patienten mit einer „inflammatory bowel disease“ ein höheres Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben, eine Multiple Sklerose zu entwickeln (176). Bereits im Jahr 2000 konnte eine populationsbasierte Studie mit über 470 Personen eine wahrscheinliche Assoziation zwischen MS und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zeigen (177). Fünf Jahre später wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie mit fast 8.000 Crohn-Patienten und über 12.000 Personen mit Colitis ulcerosa publiziert, dass die Inzidenz von Multipler Sklerose in diesen Populationen höher war als in den Kontrollgruppen der Studie (178). Im selben Jahr veröffentlichte eine weitere populationsbasierte Studie mit über 8.000 IBD-Patienten, dass ein erhöhtes Risiko für Multiple Sklerose bei Colitis ulcerosa besteht, aber nicht bei Patienten mit Morbus Crohn (179). Darüber hinaus kann sich das gemeinsame Auftreten von MS und einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auch auf das klinische Krankheitsbild der Multiplen Sklerose auswirken: In einer französischen Querschnittsstudie mit über 500 Studienteilnehmern aus dem Jahr 2014 wurde gezeigt, dass Personen mit MS und einer entzündlichen

Darmerkrankung einen milderen, neurologischen Krankheitsverlauf haben als Patienten, die nur unter der Multiplen Sklerose leiden (180).

Hinsichtlich der Lebererkrankungen bei Multipler Sklerose berichteten die Herausgeber des eingangs erwähnten systematischen Review zu gastrointestinalen Komorbiditäten, dass die Prävalenzen von hepatologischen Begleiterkrankungen bei MS nicht einfach zu bestimmen sind. Das liegt laut den Autoren daran, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Definitionen für Lebererkrankungen verwendet wurden. Diese reichen von chronischer Hepatitis, autoimmuner oder viraler Hepatitis, primärer biliärer Zirrhose bis hin zu unspezifischer Hepatitis. Zusammenfassend ergibt sich ein Bereich von 0,28 % bis 10,6 % für die Häufigkeiten von Lebererkrankungen bei Multipler Sklerose (172). In der populationsbasierten MS-Studie wurden Häufigkeiten von 10,6 % für die Lebererkrankungen und 3,5 % für die virale Hepatitis unter den MS-Patienten dokumentiert. In der Kontrollgruppen waren die Prävalenzen mit 5,4 % (Lebererkrankungen) und 1,8 % (Hepatitis) jeweils ungefähr nur halb so groß. Diese Ergebnisse suggerieren, dass hepatologische Komorbiditäten in der MS-Population gehäuft vorkommen (103).

Neben den bereits dargestellten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden im systematischen Review zu Autoimmunerkrankungen auch weitere gastrointestinale Komorbiditäten wie die Zöliakie und die Autoimmunhepatitis behandelt. Bezüglich der glutensensitiven Enteropathie wurde berichtet, dass die Prävalenz der Zöliakie laut sechs verschiedenen Studien Werte zwischen 0,0 % bis 11,1 % annimmt. Keine der Analysen wurde aber populationsbasiert durchgeführt (174). Die Häufigkeit der autoimmunen Hepatitis bei MS wurde in zwei Studien mit 0,06 % beziehungsweise 0,2 % angegeben (92), (181). Auch diese beiden Analysen wurden nicht auf der Basis einer Vergleichspopulation erarbeitet. Im Jahr 2010 hingegen wurde eine populationsbasierte Studie zum Thema Autoimmunerkrankungen bei MS publiziert, in der die Prävalenz in der MS-Population vor der Diagnose der Multiplen Sklerose mit der Häufigkeit in der Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung verglichen wurde. Die Analyse kam zu dem Ergebnis, dass zwischen den beiden Populationen kein Unterschied hinsichtlich der Prävalenz der Autoimmunhepatitis bei MS besteht (182). Im Folgenden werden nun weitere, wichtige Studien zu den gastrointestinalen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose tabellarisch auf der nächsten Seite vorgestellt:

Table 75: Übersicht verschiedener Studien zu gastrointestinalen Erkrankungen bei MS

Komorbidität	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Gastrointestinale Erkrankungen im Allgemeinen	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.983		(98)
		Affected at MS onset	6,9 %	
		Affected at MS diagnosis	9.9 %	
	Edwards, Munsell et al. 2018	Insgesamt 5 Millionen jährliche Kohorte zwischen ~ 23.600 und ~ 35.700	18,4 % bis 21,2 %	(183)
Lebererkrankungen im Allgemeinen („liver disease“)	Marrie, Horwitz et al. 2008	8.836 NARCOMS Registry	1,5 %	(95)
	Marck, Neate et al. 2016	2.399 In Europa 618	0,6 % 0,5 %	(67)
	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.827		(98)
		Affected at MS onset	0,3 %	
		Affected at MS diagnosis	0,48 %	
	Christiansen, Christensen et al. 2010	13.963 mit Kontrolle n = 66.407	0,3 % 0,2 %	(123)
	Jadidi, Mohammadi, et al. 2013	7.664 Kontrolle 66.214	0,54 % 0,44 %	(146)
Hepatitis	Marie, Cohen et al. 2015	Systematiccher Review mit 249 betrachteten Studien Virale Hepatitis	3,45 %	(65)
	Seze, Canva-Delcambre et al. 2005	1.800 mit Vergleichsgruppe Autoimmunhepatitis	0,17 % 0,017 %	(184)
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen („inflammatory bowel diseases“)	Marrie, Patten et al. 2016	23.382 16.803 weiblich 6.579 männlich 5 Jahre vor MS zur MS-Diagnose	0,56 % 0,59 % 0,49 % 0,39 % 0,57 %	(85)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	1,9%	(122)
	Marrie, Horwitz et al. 2008	8.812 NARCOMS Registry	3,15 %	(95)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	1,2 % 2,6 %	(114)

Morbus Crohn	Tettey, Siejka et al. 2016	198 mit Kontrolle n = ~ 2.600.000	0,51 % 0,14 %	(108)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,5 % 0,5 %	(124)
Colitis ulcerosa	Tettey, Siejka et al. 2016	198 mit Kontrolle n = ~ 20.600.000	0,51 % 0,17 %	(108)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,6 % 0,7 %	(124)
Gastrointestinale Ulzera/ Ulcerkrankheit	Marrie, Horwitz et al. 2008	8.801 NARCOMS Registry	7.2 %	(95)
	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.736 Affected at MS onset Affected at MS diagnosis	2,6 % 3,9 %	(98)
	Marck, Neate et al. 2016	2.399 In Europa 618	4,5 % 4,0 %	(67)
Reizdarmsyndrom („irritable bowel syndrome“)	Fiest, Fisk et al. 2015	949	7,9 %	(122)
	Marrie, Horwitz et al. 2008	8.772 NARCOMS Registry	13,2 %	(95)
Zöliakie	Tettey, Siejka et al. 2016	198 mit Kontrolle n = ~ 20.600.000	1,01 % 0,20 %	(108)
	Rodrigo, Hernández-Lahoz et al. 2011	72	11,1 %	(185)
Dysphagie	Guan, Wang et al. 2015 Systematic review	15 Arikel mit insgesamt 4.510 MS-Patienten	36,0 %	(186)

Nachdem auf den letzten beiden Seiten wichtige Studien zu gastrointestinalen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose aufgelistet wurden, werden deren Ergebnisse nun den Resultaten der durchgeführten Analyse von 570 MS-Patienten gegenübergestellt. Wenn möglich, werden die Häufigkeiten darüber hinaus auch mit Prävalenzwerten aus der deutschen Normalbevölkerung verglichen. Im Gegensatz zu den kardiovaskulären und respiratorischen Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Asthma bronchiale oder COPD wurden von der GEDA-Studie nicht viele Daten zur Häufigkeit gastrointestinaler Erkrankungen in Deutschland erfasst. Ungeachtet

dessen versuchte man im Rahmen der Literaturrecherche, andere aussagekräftige Daten zur Prävalenz von gastrointestinalen Krankheiten in der deutschen Allgemeinbevölkerung zu finden. Mit einer gesamten Häufigkeit von 10,5 % liegen die gastrointestinalen Komorbiditäten in der vorliegenden Studie auf einem etwas höheren Niveau wie in der kanadischen Analyse von 2010 mit über 8.900 MS-Patienten (s.Tabelle 75: 6,9 % und 9,9 %, (98)), aber deutlich niedriger als in der amerikanischen Kohortenstudie (s.Tabelle 75: 18,4 % bis 21,2 %, (183)).

Bezüglich einer Gastritis bei MS konnte neben der bereits genannten Studie aus Japan eine weitere Arbeit aus Griechenland zur Entzündung des Magens aus der Literatur herausgefiltert werden: So wurde in der prospektiven Kontrollstudie von 2015 die Beziehung zwischen der Multiplen Sklerose und einer *Helicobacter pylori*-Infektion untersucht, da eine derartige Infektion mit dem häufigen Typ B der Gastritis assoziiert ist (187). Von den 44 Studienteilnehmern waren 86,4 % von einer Hp-Infektion betroffen, wohingegen es bei den 20 Kontrollpersonen nur 50 % waren (188). Im Vergleich zu der Prävalenz von 22,0 % in der japanischen Studie sind in der vorliegenden MS-Studie mit 2,5 % fast nur ein Zehntel von einer Entzündung des Magens betroffen. Die bereits erwähnte GEDA-Studie von 2009 kam zu dem Schluss, dass die Lebenszeitprävalenz einer Gastritis unter den Erwachsenen bei 20,5 % liegt (Frauen 23,3 %, Männer 17,5 %). Im Studienzeitraum von 2008 bis 2009 waren in den zwölf Monaten insgesamt 4,1 % der Teilnehmer betroffen (5,2 % der Frauen und 3,0 % der Männer) (189). Das bedeutet, dass die Häufigkeit einer Gastritis in der durchgeführten Studie von 2,5 % sogar niedriger lag als die 12-Monats-Prävalenz in der GEDA-Studie und deutlich niedriger als die Lebenszeitprävalenz. Dieses Ergebnis steht somit im Kontrast zum Resultat der japanischen Studie, in der die Häufigkeit in der Normalbevölkerung deutlich niedriger war als in der MS-Population. In den neueren Versionen der GEDA-Studie von 2012 und 2014/15 wurde die Gastritis nicht mehr in die Datenanalyse aufgenommen.

Bei Betrachtung der anderen Erkrankungen des Magens und des Duodenums fällt wie bei der Gastritis auf, dass die Häufigkeiten in der vorliegenden Studie (Ösophagitis: 0,9 %, Magenulcus: 0,2 %) deutlich niedriger sind als in der japanischen Arbeit und den übrigen Studien in Tabelle 75. Darüber hinaus wurde als Lebenszeitprävalenz für das Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür in der GEDA-Studie von 2009 ein Wert von 7 % angegeben, wobei 6,4 % bei den Frauen und 7,6 % bei den Männern betroffen waren (189). Die Häufigkeit eines Ulcus in der deutschen Allgemeinbevölkerung lag somit deutlich höher als die Prävalenz von 0,2 % in der durchgeführten MS-Studie mit 570 Teilnehmern. Folglich besteht auch hier ein Kontrast zur japanischen Studie, in der die Krankheiten in der MS-Population häufiger auftraten

als in der Normalbevölkerung. Im Hinblick auf die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und das Reizdarmsyndrom bei Multipler Sklerose lässt sich feststellen, dass das „irritable bowel syndrom“ im Gegensatz zum in der Literatur angegebenen Prävalenzbereich von 7,9 % bis 19,3 % in der vorliegenden Studie bei keinem MS-Patienten dokumentiert wurde. Diese Diskrepanz lässt sich vermutlich mit der Tatsache erklären, dass das Reizdarmsyndrom immer noch ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild darstellt (190). Wie schon erwähnt, weist eine populationsbasierte Studie von 2013 mit fast 4.200 MS-Patienten hingegen darauf hin, dass die Häufigkeit eines „irritable bowel syndroms“ von 12,2 % unter den Personen mit Multipler Sklerose fast doppelt so hoch ist wie in der allgemeinen Bevölkerung in der Analyse (135). Dieses Ergebnis steht demnach im Widerspruch zu dem Sachverhalt, dass das Reizdarmsyndrom in Deutschland mit einer Prävalenz von 16,6 % (190) viel häufiger als in der durchgeführten Studie auftritt.

Bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kann man erkennen, dass die Colitis ulcerosa (0,2 %) minimal kleiner ist als die Prävalenz in der australischen Studie von 2016 (0,51 %), die in Tabelle 76 auf Seite 133 aufgelistet ist. Bei Morbus Crohn (0,7 %) liegt die Prävalenz in der durchgeführten Studie hingegen auf einem minimal höheren Niveau (0,51 %) (108). Im Rahmen einer großen Studie einer deutschen Krankenversicherung von 2012 konnten die Prävalenzwerte für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland für das Jahr 2010 ermittelt werden. So lag die Häufigkeit der Colitis ulcerosa bei ungefähr 0,33 %, die Prävalenz von Morbus Crohn bei 0,28 % und damit etwas niedriger als bei der Colitis ulcerosa (191). Bei der weiteren Literaturrecherche konnten darüber hinaus noch aktuellere Daten zu den beiden Darmerkrankungen gewonnen werden. So wurde in einem Artikel des deutschen Ärzteblattes aus dem Jahr 2017 die Prävalenz von Morbus Crohn mit 0,32 % (192) angegeben. Für die Colitis ulcerosa führte ein Bericht der Gesellschaft für Rehabilitation bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. einen Prävalenzbereich von 0,16 % bis 0,25 % im Jahr 2016 an (193). Zusammenfassend kann man sagen, dass Morbus Crohn in der durchgeführten MS-Studie somit etwas häufiger auftritt (0,7 %) als die genannten Vergleichswerte. Die Prävalenz der Colitis ulcerosa (0,2 %) befindet sich hingegen auf einem gleichem oder etwas niedrigerem Niveau (0,16 % bis 0,33 %).

Hinsichtlich der Lebererkrankungen können in der durchgeführten MS-Studie die acht Fälle mit einer Hepatitis mit den anderen beiden Patientenfällen (jeweils ein Fall für Leberzirrhose und (toxische) Leberschädigung) zu der Rubrik „chronische Lebererkrankung“ zusammengefasst werden. Folglich liegt der Anteil der zehn MS-Patienten an den 570

Teilnehmern der Analyse bei 1,8 %. Bei der Gegenüberstellung dieses Wertes mit den in Tabelle 75 dargestellten Prävalenzen einer chronischen Lebererkrankung kann man sehen, dass die Häufigkeit einer hepatologischen Komorbidität in der vorliegenden Studie etwas höher ist. Je nach Auslegung des Begriffs einer „chronischen Lebererkrankung“ (siehe Seite 131) ergibt sich ein Prävalenzbereich von 0,28 % bis 10,6 % für die Häufigkeiten von Lebererkrankungen bei Multipler Sklerose (172). Demnach befindet sich der Anteil in der durchgeführten Analyse von 1,8 % im unteren Bereich. Im Rahmen der GEDA-Studie von 2009 wurde auch die Prävalenz einer chronischen Lebererkrankung in der deutschen Allgemeinbevölkerung ermittelt. So waren laut der Studie 1,5 % der Frauen und 1,3 % der Männer von einer hepatologischen, chronischen Erkrankung betroffen (154). Demzufolge liegt die Prävalenz in der MS-Studie mit 570 Patienten minimal höher als die angegebenen Häufigkeiten in der Normalbevölkerung in Deutschland. Beim Vergleich der errechneten Prävalenz von 1,4 % für die virale Hepatitis mit Werten aus der Literatur kann gesagt werden, dass die Häufigkeit in der durchgeführten, retrospektiven Analyse niedriger ist als die geschätzte Prävalenz im schon mehrfach genannten systematischen Review aus Kanada aus dem Jahr 2015 (3,45 %) (65). In der deutschen Literatur wird hinsichtlich der Prävalenzen der Hepatitiden in der Allgemeinbevölkerung vor allem auf die Häufigkeiten von Hepatitis B- und C-Infektionen eingegangen. Darüber hinaus stehen hauptsächlich die Neuerkrankungen und Übertragungszahlen der beiden Lebererkrankungen im Vordergrund. Hierfür errechneten einige Studien die Prävalenzen von Hbs-Antigenen (Hepatitis B) und Anti-HCV (Hepatitis C) in der Allgemeinbevölkerung (194). Die tatsächlichen Ausbruchszahlen wurden hingegen nicht betrachtet. Eine genaue Angabe für die Prävalenz aller viraler Leberentzündungen zusammengefasst konnte folglich nicht gefunden werden.

Bezüglich der glutensensitiven Enteropathie wurde bereits angesprochen, dass in der Literatur für die Prävalenz der Zöliakie Werte zwischen 0,0 % und 11,1 % vorhanden sind (174). Demzufolge befindet sich die vorliegende Studie mit 570 MS-Patienten mit einer Häufigkeit von 0,0 % am unteren Ende des Bereichs. Für die weiteren gastrointestinalen Komorbiditäten wie Hämorrhoiden, die Pankreatitis, die Divertikulose oder die Cholezystitis, deren Prävalenzen in der Studie unter 1,0 % liegen (siehe Tabelle 32, Seite 66), konnten in der Literatur keine vergleichbaren Studien gefunden werden, die sich mit den Häufigkeiten dieser Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose befassen.

5.6 Tumorerkrankungen

Wie bei den beschriebenen Komorbiditäten im kardiovaskulären, respiratorischen oder gastrointestalen Bereich wurde in Kanada auch ein systematisches Review zur Inzidenz und Prävalenz von Krebs bei Multipler Sklerose im Jahr 2015 veröffentlicht. In diesem wurden 38 Studien betrachtet, von denen über zwei Drittel in Europa durchgeführt wurden (86,4 %) und 23,7 % in Nordamerika und 7,9 % in Asien. In 13 Studien wurde die Prävalenz von Tumoren bei MS im Allgemeinen in einem Bereich von 0,01 % und 16,4 % angegeben. Darüber hinaus wurde in einem systematischen Review von 2020 darauf hingewiesen, dass die Studienergebnisse zu Tumoren und MS sehr stark variieren und auch sehr von den betroffenen Ländern und Regionen der Studien abhängen. So wird in Osteuropa und Asien vor allem auf die erhöhte Prävalenz von Lungenkrebs bei Männern mit MS hingewiesen, in Westeuropa und Amerika ist es hingegen eher Prostatakrebs, welcher vermehrt bei Multipler Sklerose auftreten soll. Bei den Frauen tritt vor allem Brustkrebs auf (139). Im Folgenden werden zwei Studien beschrieben, um die Diskrepanz in der Literatur aufzuzeigen: Bereits im Kapitel der respiratorischen Komorbiditäten wurde eine populationsbasierte Studie aus Dänemark erwähnt, die im Jahr 2016 veröffentlicht wurde. In dieser Kohortenstudie konnte mithilfe von über 8.900 MS-Patienten ein verringertes Risiko gezeigt werden, nach der MS auch an einer malignen Krankheit zu erkranken: So lag die Prävalenz vor dem Beginn der Multiplen Sklerose in der Vergleichsgruppe bei 1,09 % und in der MS-Population bei 1,05 % und damit beinahe auf einem identischen Niveau. Nach Beginn der ersten neurologischen Symptome der MS betrug der Anteil der MS-Patienten mit einem Tumor 8,6 %. Unter den Kontrollpersonen waren hingegen 10,47 % an einer Malignität erkrankt (94). Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer populationsbasierten Studie aus Taiwan, die im Jahr 2014 veröffentlicht wurde und mit 1.292 MS-Patienten durchgeführt wurde. In dieser Analyse zeigten die Forscher, dass die gesamte Inzidenzrate für alle Krebsarten in der MS-Kohorte um den Faktor 1,7 höher war als in der Vergleichsgruppe der Studie (195). An dieser Gegenüberstellung wird deutlich, dass die Ergebnisse von verschiedenen Studien auseinandergehen. Trotzdem kann anhand der Literatur gesagt werden, dass die Prävalenz und Inzidenz der verschiedenen malignen Erkrankungen auch vom Typ des Krebs abhängt. So kamen die Leiter in einer griechischen Studie von 2016 zu dem Schluss, dass für Tumoren in Organen des Magen-Darm-Traktes und respiratorischen Traktes und für Prostatakarzinome und Ovarialkarzinome ein niedrigeres Risiko besteht. Demgegenüber ist ein erhöhtes Risiko für Brust- und Gehirntumoren und für Blasenkarzinome vorhanden (196). Im Folgenden werden die einzelnen Tumorarten jeweils kurz vorgestellt:

Bezüglich maligner Erkrankungen im zentralen Nervensystem wies der eingangs erwähnte systematische Review auf zwei Studien hin, die aber nicht populationsbasiert durchgeführt wurden (197): Eine der beiden Arbeiten wurde bereits im Jahr 1996 veröffentlicht und berichtete über das Ergebnis einer retrospektiven Kohortenstudie mit 1.271 MS-Patienten. Von diesen waren zwei Personen von einem malignen Gehirntumor und vier von einem benignen Krebs im Gehirn betroffen, die Prävalenz lag also bei 0,47 % (198). Hinsichtlich eines malignen Tumors in der Brust bei Multipler Sklerose gaben laut dem Review sechs Studien Prävalenzwerte zwischen 0,38 % und 2,3 % an (197). Die Autoren hoben eine Studie aus den Vereinigten Staaten hervor, in der der Anteil von Brustkrebs unter den MS-Patienten 2,01 % betrug (199). In der anfangs genannten, populationsbasierten Kohortenstudie aus Taiwan aus dem Jahr 2014 waren 0,93 % der 1.292 MS-Patienten von einem Brustkrebs betroffen. Zudem ergab sich ein signifikant höheres Risiko in der MS-Population als in der Kontrollgruppe, ein Mammakarzinom zu bekommen (195). Dieses Resultat stimmt auch mit dem Ergebnis einer schwedischen Studie mit 19.330 weiblichen MS-Patienten aus dem Jahr 2016 überein, in der festgestellt wurde, dass das Risiko, postmenopausal einen Brustkrebs zu entwickeln in der MS-Kohorte um 13 % höher war als unter den Frauen ohne Multiple Sklerose. In dieser Analyse lag die Prävalenz zusammengerechnet aus allen Teilnehmerinnen, die den Krebs prämenopausal oder postmenopausal bekommen haben, bei 2,44 % (200).

In der Rubrik des Bewegungsapparats wies der systematische Review auf eine ältere Studie von 1994 hin, in der die Prävalenz von Knochenkrebs unter den über 5.300 MS-Patienten 0,46 % betrug, wohingegen der Anteil in der Kontrollgruppe mit 1,73 % vergleichsweise deutlich höher lag (201). Im Kontrast dazu konnte in einer populationsbasierten, schwedischen Studie von 2009, die sich mit der Inzidenz von Knochentumoren bei MS beschäftigte, gezeigt werden, dass sich das Risiko eines skelettalen Tumors zwischen der MS-Patientengruppe und der Allgemeinbevölkerung nicht unterschied (202).

Auch die malignen Komorbiditäten in den Genitalien der beiden Geschlechter wurden in dem systematischen kanadischen Review von 2015 behandelt: Die Prävalenz für ein Uteruskarzinom liegt im Bereich zwischen 0,12 % und 0,67 %, für ein Ovarialkarzinom zwischen 0,13 % und 1,34 % und für ein Karzinom des Cervix zwischen 0,05 % und 0,67 %. Zudem ist das Risiko eines genitalen Tumors für Frauen in der MS-Population maximal genauso hoch oder niedriger als in der Normalbevölkerung. Bei den Männern wurde die Prävalenz von Prostatakrebs in einem Bereich zwischen 0,58 % und 0,77 % angegeben, die Häufigkeit von Hodenkrebs mit 0,0 %. Wie bei den weiblichen, genitalen Tumoren war das

Risiko eines Prostata- und eines Hodenkrebs niedriger in MS-Patientengruppe als in der Allgemeinbevölkerung (197).

Im Verdauungssystem können laut Literatur viele verschiedene Tumoren zeitgleich mit Multipler Sklerose auftreten: So nehmen die Häufigkeiten der Tumoren Magenkrebs, Ösophaguskarzinom, kolorektales Karzinom und Lebertumor Werte zwischen 0,02 % und 0,7 % an. Die genauen Werte finden sich in der Übersichtstabelle 76 für die jeweiligen Tumorarten auf der nächsten Seite. Im Hinblick auf maligne Erkrankungen im endokrinen System wurde in der Literatur vor allem die Inzidenz und Prävalenz thyroidealer Tumore bei Multipler Sklerose analysiert. Die Häufigkeiten befinden sich auf einem Niveau von 0,14 % bis 0,48 %. Eine weitere wichtige maligne Begleiterkrankung bei Multipler Sklerose stellt der Lungenkrebs dar, dessen Prävalenz laut Literatur Werte zwischen 0,14 % und 0,50 % annimmt (197). In einer schon älteren populationsbasierten Studie von 1990 liegt die Häufigkeit beispielsweise bei 0,48 % (199). Hinsichtlich des Erkrankungsrisikos, einen Lungenkrebs bei MS zu entwickeln, finden sich unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur: Sie reichen von einem niedrigeren über ein gleichbleibendes bis hin zu einem höheren Risiko im Vergleich zu Kontrollgruppen aus der Allgemeinbevölkerung (197).

In Bezug auf hämatologische Tumore bei MS wurden im systematischen Review drei Studien als wichtig eingruppiert. In einer dieser drei Analysen mit 11.790 MS-Patienten befindet sich die Prävalenz einer Leukämie auf einem Niveau von 0,06 %, eines non-Hodgkin-Lymphoms bei 0,12 % und eines Hodgkin-Lymphoms bei 0,02 % (203). Bei den Hauttumoren betragen die Prävalenzwerte in der Literatur 0,16 % bis 3,5 %. Zudem erwähnen die Autoren des systematischen Reviews, dass sich das Risiko eines Hautkrebs bei MS nicht von dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Im Bereich des Harnsystems liegt die Prävalenz eines Blasenkarzinoms bei 0,10 % und eines renalen Tumors bei 0,05 % (197). Ferner konnte in einer Studie aus Tschechien von 2014 mithilfe von 495 MS-Patienten gezeigt werden, dass die Inzidenz von malignen, urologischen Erkrankungen in der MS-Population der Analyse signifikant höher war als in der Allgemeinbevölkerung (206). Darüberhinaus wies der systematische Review auch auf eine amerikanische Studie von 2012 hin, in der das Malignitätsrisiko des MS-Medikamentes Interferon β -1a untersucht wurde: In der MS-Patientengruppe ohne einer medikamentösen Behandlung betrug die Prävalenz des Larynxkarzinoms 0,01 % und die Häufigkeit eines Pharynxkarzinoms 0,03 % (207).

Tabelle 76: Übersicht verschiedener Studien zu Tumorerkrankungen bei MS

In der folgenden Tabelle werden weitere Studien zu den verschiedensten Tumorentitäten bei Multipler Sklerose dargestellt.

Lokalisation des Tumors	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis	
Tumorerkrankungen im Allgemeinen	Midgard, Glattre et al. 1996	1.271	5,74 %	(198)	
	Sumelahti, Pukkala et al. 2004	1.597	5,32 %	(205)	
	Nielsen, Rostgaard et al. 2006	11.817	8,78 %	(209)	
	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.983	2,9 %	(95)	
	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 Kontrolle n = 4.490	3,2 % 1,8 %	(103)	
	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	7,55 %	(208)	
	Lebren, Vermesch et al. 2011	22.563	1,12 %	(210)	
	Gaindh, Kavak et al. 2016	9.240	3,6 %	(211)	
	Moisset, Perié et al. 2017	1.107 Kontrolle n = 1.568	7,32 % 12,63 %	(204)	
	Sicras-Mainar, Ruíz-Beato et al. 2017	222	11,3 %	(93)	
	Nørgaard, Veres et al. 2019	10.752	5,65 %	(212)	
	Ciampi, Uribe-San-Martin et al. 2020	453	3,3 %	(111)	
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	3,6 % 13,9 %	(114)	
	ZNS/ PNS	Sumelahti, Pukkala et al. 2004	1.597	0,31 %	(205)
		Moisset, Perié et al. 2017 Gehirntumor	1.107 Kontrolle n = 1.568	0,00 % 0,13 %	(204)
Fois, Wotton et al. 2010		4.250	0,61 %	(208)	
Maric, Pekmezovic et al. 2020		2.725	0,4 %	(113)	
Brust	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.894	2,3 %	(95)	
	Achiron, Barak et al. 2005	892 weiblich	1,7 %	(213)	
	Moisset, Perié et al. 2017	1.107 Kontrolle n = 1.568	2,53 % 2,42 %	(204)	
	Sumelahti, Pukkala et al. 2004	1.597	1,06 %	(205)	
	Marie, Cohen et al. 2015 Systematiccher Review	249 Studien	2,01 %	(65)	
	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	1,95 %	(208)	

	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,7 % 0,8 %	(124)
Weibliche Genitale	Moisset, Perié et al. 2017	1.107 Kontrolle n = 1.568	1,17 % 1,79 %	(204)
	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	0,94 %	(208)
Uteruskarzinom	Sun, Lin et al. 2014	1.292	0,23 %	(195)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	0,21 %	(113)
Ovarialkarzinom	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	0,57 %	(113)
Männliche Genitale Prostatakrebs	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	0,19 %	(208)
	Sumelahti, Pukkala et al. 2004	1.597	0,06 %	(205)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,0 % 0,2 %	(124)
Schilddrüse	Moisset, Perié et al. 2017	1.107 Kontrolle n = 1.568	0,36 % 0,57 %	(204)
	Sun, Lin et al. 2014	1.292	0,23 %	(195)
	Marie, Cohen et al. 2015 Systematiccher Review	249 Studien	0,48 %	(65)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	0,29 %	(113)
Lunge	Moisset, Perié et al. 2017	1.107 Kontrolle n = 1.568	0,00 % 0,64 %	(204)
	Fleming, Blake et al. 1994	5.384 Kontrolle	0,20 % 0,93 %	(201)
	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	0,78 %	(208)
	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.892	0,2 %	(95)
	Sumelahti, Pukkala et al. 2004	1.597	0,50 %	(205)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	0,15 %	(113)
Magen-Darm-Trakt	Moisset, Perié et al. 2017	1.107 Kontrolle n = 1.568	0,90 % 1,53 %	(204)
Ösophaguskarzinom	Marrie, Reider et al. 2015 Systematischer Review	Fünf Studien	0,01 %	(197)
Magenkarzinom	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	0,19 %	(208)
Kolorectales Karzinom			0,02 – 0,48 %	
Pankreaskarzinom			0,4 % 0,0 – 0,7 % 0,89 % 0,16 %	

Leber	Marrie, Reider et al. 2015 Systematischer Review	Fünf Studien	0,02 – 0,31 %	(197)
	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	0,14 %	(208)
	Fleming, Blake et al. 1994	5.384 Kontrolle	0,31 % 1,62 %	(201)
Haut	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	0,47 %	(208)
	Moisset, Perié et al. 2017	1.107 Kontrolle n = 1.568	1,36 % 2,04 %	(204)
	Goldacre, Seagroatt et al. 2004	5.400	0,20 %	(214)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	1,0 % 1,0 %	(124)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725 Melanom + kein Melanom	0,26 %	(113)
Hämatologie	Sumelahti, Pukkala et al. 2004	1.597	0,44 %	(205)
	Hjalgrim, Rasmussen et al. 2004	11.790	0,52 %	(203)
Niere	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	0,26 %	(208)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	0,07 %	(113)
Bindegewebe Muskeln	Fois, Wotton et al. 2010 Tumor im Knochen	4.250	0,14 %	(208)
Urologie	Moisset, Perié et al. 2017	1.107 Kontrolle n = 1.568	0,72 % 2,93 %	(204)
Blasenkarzinom	Ridder, van Poppel et al. 1998	2.351	0,29 %	(215)
	Fois, Wotton et al. 2010	4.250	0,47 %	(208)

Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit auf Seite 22 schon erwähnt, haben die Mamma- und Cervixkarzinome sowie Tumoren des Magen-Darm-Traktes die höchsten Inzidenzen. Zudem treten auch Tumoren im ZNS und in den Harnwegen öfter auf (65). Auch in der vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten konnte gezeigt werden, dass die Brusttumoren und die malignen Erkrankungen im ZNS und in weiblichen Genitalorganen zu den Krebsarten zählen, welche die höchsten Prävalanzwerte haben. Mit 2,1 % liegt die Häufigkeit des Mammakarzinoms im Prävalenzbereich in Tabelle 76 von 1,0 % bis 2,5 %. Im Kontrast dazu ist der Anteil der MS-Patienten mit einem Tumor im ZNS von 1,9 % größer als der höchste Wert in der Literatur von 0,61 % (siehe Tabelle 76). Auch die Prävalenzen der malignen Erkrankungen in den weiblichen Genitalien (1,8 %), den männlichen Geschlechtsorganen (0,4 %) und in den Knochen oder im Muskelgewebe (1,1 %) sind höher als in der Literatur. Im Vergleich zum Wertebereich von 0,40 % bis 0,55 % in veröffentlichten Studien ist die Häufigkeit der

hämatologischen Krankheiten (0,9 %) fast doppelt so hoch in der durchgeführten MS-Studie mit 570 Patienten. Hinsichtlich der Hauttumoren kann man sagen, dass die Prävalenz von 0,9 % bei Einordnung in die genannten Spanne von 0,16 % bis 3,5 % (197) eher im unteren Bereich liegt, wohingegen sich die Häufigkeit einer malignen Erkrankung in der Lunge in der oberen Gegend befindet. Im Gegensatz zu der in Tabelle 76 vielfach zitierten französischen Studie von 2017 mit knapp über 1.100 MS-Patienten (0,90 %, (204)) sind in der vorliegenden Analyse mit 570 Teilnehmern etwas weniger Personen von einem Tumor im Magen-Darm-Trakt betroffen (0,5 %). Im Kontrast dazu liegen die Prävalenzen einer malignen Erkrankung in der Leber und in der Schilddrüse direkt im Bereich, der in der Literatur angegeben ist. Bei der Niere ist die Häufigkeit des Nierenzellkarzinom etwas höher als in der in der Tabelle 76 aufgelisteten Studie von 0,26 % (208). Die Prävalenz des Blasenkarzinoms (0,2 %) liegt allerdings auf einem niedrigeren Niveau wie in der Literatur.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung wurde in einer amerikanischen Studie von 2005 mit 1.338 MS-Patienten veröffentlicht, dass von den 892 weiblichen MS-Patienten 3,5 % zusätzlich einen Krebs hatten. Unter den 446 Männern der Studie lag der Anteil bei 3,8 % (213). In der bereits eingangs beschriebenen populationsbasierten Kohortenstudie aus Dänemark von 2016 waren von den 2.987 männlichen Teilnehmern 7,8 % von einem Tumor betroffen, in der Population aus der Allgemeinbevölkerung waren es 10,3 %. Bei den 5.866 weiblichen Personen mit Multipler Sklerose lag die Prävalenz bei 9,0 % und in der Kontrollgruppe bei 10,5 % (94). Im Vergleich zu den beiden Werten von 3,5 % und 9,0 % für die weiblichen MS-Patienten ist der Anteil in der durchgeführten Studie von 13,7 % größer, bei den Männern befindet sich die Häufigkeit von 4,9 % hingegen zwischen den angegebenen Prävalenzen von 3,8 % und 7,8 %. Nach dem Vergleich der erhaltenen Prävalenzen mit Werten aus der Literatur wird im Folgenden versucht, die Häufigkeiten auch Angaben aus der deutschen Normalbevölkerung gegenüberzustellen: In einer älteren Version der GEDA-Studie von 2009 konnte die Lebenszeitprävalenz maligner Erkrankungen in Deutschland errechnet werden. Sie lag bei Männern bei 5,3 % und bei Frauen bei 8,4 % (216). Im Vergleich zu den Ergebnissen der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten lässt sich Folgendes feststellen: Mit 13,7 % liegt der Anteil der weiblichen Personen, die neben der MS auch noch eine maligne Erkrankung haben oder hatten, höher als die Prävalenz von 8,4 % in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Im Gegensatz dazu sind in der MS-Studie prozentual gesehen weniger männliche Patienten auch von einem Tumor betroffen (4,9 %) als unter den Männern in der deutschen Normalbevölkerung (5,3 %). In einem Artikel zu Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms von 2015 wurde die Lebenszeitprävalenz in Deutschland für Brustkrebs mit 12,9 % angegeben, das bedeutet

ungefähr jede achte Frau erkrankt in in ihrem Leben an einem Mammakarzinom (217). Im Vergleich zu diesen 12,9 % ist die Häufigkeit in der durchgeführten MS-Studie mit 2,1 % wesentlich niedriger. In Hinsicht auf die Prävalenz von Hirntumoren in der deutschen Bevölkerung konnte man in einigen Quellen lesen, dass Hirntumoren bei Männern etwas häufiger auftreten als bei Frauen (218), (219). Dies steht im Widerspruch mit der Tatsache, dass ein Großteil der von einem Hirntumor betroffenen MS-Patienten weiblich ist (90,9 %). Wahrscheinlich liegt diese Abweichung zum Teil auch daran, dass das Geschlechterverhältnis in der durchgeführten Studie zu zwei Drittel Frauen verschoben ist.

Wie zwei Berichten des Robert-Koch-Instituts von 2012 und 2016 zu entnehmen ist, werden bei den anderen Krebstypen wie Lungenkrebs, Magenkrebs, Schilddrüsenkrebs oder Leberkrebs vor allem die Neuerkrankungsraten und Sterbefälle der Tumorarten analysiert und beschrieben. Statt der Lebenszeitprävalenz ist oft eine Fünf- oder Zehn-Jahres-Prävalenz in absoluten Zahlen ohne Hinweis auf die gesamte Bevölkerungszahl angegeben (220), (221), weshalb der Vergleich mit den Häufigkeitswerten in der durchgeführten Studie nur bedingt möglich ist. Trotz alledem wird mithilfe der Berichte auf der Webseite des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts versucht (222), aussagekräftige Prävalenzwerte für die deutsche Bevölkerung abzubilden. Alle Berichterstattungen auf der besagten Webseite beziehen sich mit ihren angegebenen Häufigkeitswerten auf das Jahr 2004, in welchem in Deutschland laut des Statistischen Bundesamtes 82,5 Millionen Einwohner lebten (223). Die absoluten Zahlen im Jahr 2004 in der folgenden Tabelle 77 wurden aus den Daten zur 10-Jahres-Prävalenz für Männer und Frauen errechnet. Ferner wurden die Häufigkeiten für die Tumore im Magen-Darm-Trakt und in den weiblichen und männlichen Genitalien zusammengefasst.

Tabelle 77: Prävalenzen von Tumorerkrankungen in der Normalbevölkerung

Tumorart	Absolute Zahlen im Jahr 2004	Nachweis	Errechnete Häufigkeit in [%]	Prävalenz in der MS-Studie in [%]
Magen-Darm-Trakt	410.400		0,50	0,5
Magenkrebs	55.900	(224)		
Ösophaguskarzinom	10.100	(225)		
Darmkrebs	344.400	(226)		
Männliche Genitalien	366.800		0,44	0,4
Prostatakrebs	326.000	(227)		
Hodenkrebs	40.800	(228)		
Weibliche Genitalien	163.100		0,20	1,8
Zervixkarzinom	41.300	(229)		
Uteruskarzinom	81.900	(230)		
Ovarialkarzinom	39.900	(231)		

Hautkrebs	95.000	(232)	0,12	0,9
Lungenkrebs	79.100	(233)	0,09	0,7
Hämatologische Erkrankungen	123.400		0,15	0,9
Morbus Hodgkin	18.000	(234)		
Non-Hodgkin-Lymphome	67.000	(235)		
Leukämien	38.400	(236)		
Schilddrüse	13.300	(237)	0,02	0,4
Niere	92.800	(238)	0,11	0,4
Blasenkrebs	172.900	(239)	0,21	0,2

In der Tabelle 77 ist ersichtlich, dass ein Großteil der Tumorarten in der deutschen Bevölkerung im Jahr 2004 mit einer niedrigeren Prävalenz auftrat als in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten: So kommen die malignen Erkrankungen in den weiblichen Genitalien, in der Haut, in der Lunge, in der Schilddrüse und in der Niere in der vorliegenden Analyse vergleichsweise deutlich häufiger vor. Auch bei den hämatologischen Tumoren, bestehend aus Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien, liegt die Prävalenz in der MS-Studie verglichen mit der 10-Jahres-Prävalenz in den Berichten des Robert-Koch-Instituts von 2012 höher. Das liegt vermutlich daran, dass mit der 10-Jahres-Prävalenz nicht die exakte Lebenszeitprävalenz abgebildet werden kann. Auffällig ist zudem, dass die Häufigkeiten der malignen Erkrankungen im Magen-Darm-Trakt und in den männlichen Geschlechtsorganen auf fast identischen Niveau wie die zugehörigen 10-Jahres-Prävalenzen liegen.

5.7 Hauterkrankungen

Im Vergleich zu den bereits dargestellten gastrointestinalen, kardiovaskulären, respiratorischen oder malignen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose sind in der Literatur verhältnismäßig wenige Studien vorhanden, welche die Häufigkeiten von dermatologischen Begleiterkrankungen bei MS untersuchen. So wurde beispielsweise im Jahr 2015 kein systematischer Review wie bei den oben genannten Komorbiditäten veröffentlicht. Dennoch konnten im Review zur Inzidenz und Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Multipler Sklerose Angaben zur Häufigkeit der Krankheiten Bullöses Pemphigoid und Pemphigus vulgaris gefunden werden, welche sich zwar hauptsächlich dermatologisch manifestieren, aber auch eine autoimmunologische Komponente besitzen. Laut dem Review liegt die Prävalenz der Krankheit Pemphigus vulgaris in einem Bereich von 0,02 % bis 0,62 % (174). In einer retrospektiven populationsbasierten Studie von 2018 mit 1985 Patienten, die unter der dermatologischen Krankheit litten, kam man zu dem Schluss, dass keine signifikante Assoziation zwischen Multipler Sklerose und Pemphigus vulgaris besteht (240). Im Rahmen

der durchgeführten MS-Studie mit 570 Personen wurde bei keinem Patienten eine Pemphigus vulgaris dokumentiert, die Prävalenz beträgt folglich 0,0 % und liegt demnach unter dem in der Literatur angegebenen Bereich. Hinsichtlich der Häufigkeit des bullösen Pemphigoids bei MS nennen die Autoren zwei Studien aus Nordamerika beziehungsweise Dänemark, in denen jeweils eine Häufigkeit von 0,08 % angegeben wurde (182), (241). Die Beziehung zwischen Multipler Sklerose und bullösem Pemphigoid wurde laut der Literatur auch in der anderen Richtung analysiert: So konnte in einer populationsbasierten Fallkontrollstudie von 2011 mit 868 Personen mit bullösem Pemphigoid eine signifikante Assoziation zwischen MS und der dermatologischen Krankheit gezeigt werden (242). Auch in einer weiteren populationbasierten Kohortenstudie von 2017 mit 3.281 Personen, die eine gesicherte Diagnose einer bullösen Pemphigoid haben, wurde berichtet, dass in der MS-Population eine Multiple Sklerose mit einer höheren Frequenz auftritt (243). Im Gegensatz dazu entwickelte sich unter den 87 Patienten einer weiteren populationbasierten Analyse mit bullösem Pemphigoid keine Multiple Sklerose (244). Wie bei der Pemphigus vulgaris ist auch vom bullösen Pemphigoid keine Person der 570 MS-Patienten betroffen. Verglichen mit den beiden oben genannten Studien liegt die Häufigkeit in der durchgeführten Studie demzufolge unter dem Niveau von 0,08 %.

Im Hinblick auf die Prävalenz von Neurodermitis bei Multipler Sklerose wurde bei der Recherche ersichtlich, dass eine weitere Bezeichnung für diese Hautkrankheit atopisches Ekzem lautet (245), deren englische Übersetzung „atopic eczema“ in der Literatur eher verwendet wurde als der englische Begriff „neurodermatitis“. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen MS und atopischen Ekzemen wurde in einer Übersichtsarbeit systematischer Reviews von 2014 publiziert, dass keine signifikante Assoziation zwischen atopischen Ekzemen und MS besteht (246). In diese Richtung geht auch das Ergebnis einer populationsbasierten Fallkontrollstudie aus Kalifornien von 2010: In dieser betrug die Prävalenz atopischer Ekzeme unter den 5.296 MS-Patienten der Analyse 3,3 %, während die Häufigkeit von 3,2 % in der Kontrollgruppe nicht groß von der Prävalenz in der MS-Population abwich (182). Demgegenüber steht das Resultat einer bereits zitierten prospektiven Studie aus Australien mit 198 MS-Patienten, in der die Prävalenz der Patienten mit Multipler Sklerose und Ekzemen mit 13,13 % deutlich größer war als in der kalifornischen Arbeit (108). Mit einer Häufigkeit von 1,1 % in der vorliegenden Studie von 570 MS-Patienten befindet sich diese eher in der Nähe des Ergebnisses der Fallkontrollstudie aus Kalifornien und dem Resultat einer taiwanesischen Studie von 2020 mit 4.627 MS-Patienten, in der die Prävalenz bei 0,5 % lag (247). Im Vergleich zur Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung von einem bis zwei Prozent unter den Erwachsenen (248) liegt die Häufigkeit unter den 570 MS-Patienten genau in diesem Bereich. Dieses Ergebnis

stimmt folglich auch mit dem Resultat der kalifornischen Studie von 2010 überein (siehe oben), dass sich die Prävalenzen in der MS-Population und in der Kontrollgruppe beziehungsweise Allgemeinbevölkerung nicht groß unterscheiden. Somit wird auch die These der erwähnten, systematischen Übersichtsarbeit unterstrichen, dass zwischen Neurodermitis und Multipler Sklerose keine Assoziation besteht. Für die anderen dermatologischen Komorbiditäten wie Pityriasis, Dermatitis rosacea oder Prurigo nodularis gab es in der Literatur keine Studien, die die Prävalenz der genannten Hautkrankheiten bei MS analysiert haben. Auch zu deren Häufigkeiten in der deutschen Normalbevölkerung ließen sich keine aussagekräftigen Angaben finden. Zusammenfassend kann man sagen, dass es aufgrund der aktuell noch wenigen Studien zu dermatologischen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose notwendig ist, die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Hauterkrankungen und MS zu intensivieren.

5.8 Autoimmunerkrankungen

In dem systematischen Review von 2015 zur Inzidenz und Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Multipler Sklerose wurden 61 Studien eingeschlossen. Die Häufigkeit von Autoimmunerkrankungen im Allgemeinen liegt im weiten Bereich zwischen 3 % und 26,1 % (174). Demzufolge befindet sich die Prävalenz der Autoimmunerkrankungen von 3,7 % in der vorliegenden Studie mit 570 MS-Patienten am unteren Ende der genannten Häufigkeitsspanne. Im Gegensatz dazu wurde in einer schwedischen Kohortenstudie aus dem Jahr 2020 mit über 6.600 MS-Patienten und über 61.000 Kontrollpersonen eine Prävalenz der Autoimmunerkrankungen von 1,3 % in der MS-Kohorte und 0,7 % in der Kontrollgruppe festgestellt (124). Die Häufigkeit in der durchgeführten retrospektiven Studie mit 570 MS-Patienten lag also folglich höher als in der schwedischen Kohortenstudie. Im Folgenden werden die Häufigkeiten in der Literatur für die einzelnen Erkrankungen vorgestellt: Ganze 21 Studien berichten über die Prävalenz einer thyreoidalen, autoimmunen Krankheit bei Multipler Sklerose. Die Häufigkeit einer thyreoidalen Krankheit befindet sich im Bereich von 2,08 % bis 10 %. Die Prävalenz der Hashimoto-Tyreoiditis liegt im Speziellen zwischen 0,0 % und 16,1 % (174). Im bereits mehrfach genannten systematischen Review von 2015, der einen kompletten Überblick über die Inzidenz und Prävalenz aller Komorbiditäten bei Multipler Sklerose gibt, wird die geschätzte Häufigkeit einer thyreoidalen Autoimmunerkrankung mit 6,44 % angegeben (65). Hinsichtlich der Dermatomyositis und Polymyositis wurde im Review eine populationbasierte Studie hervorgehoben, in der die Prävalenz von Myositis im Allgemeinen mit 3,33 % angegeben wurde (241). Im Gegensatz dazu betrug die Häufigkeit der Myositis in einer kleinen klinikbasierten Studie nur 0,62 % (181), (174).

Die Prävalenz der Polymyalgia rheumatica bei Multipler Sklerose liegt laut den Autoren des Reviews zwischen 0,12 % und 0,15 %, wobei eine populationsbasierte Studie aus Kalifornien berichtete, dass sich die Häufigkeit in der MS-Population nicht von der in der Kontrollgruppe unterschied (182). Bezüglich der Rheumatoiden Arthritis zitierte die systematische Metaanalyse des kanadischen Forscherteams 17 Studien, deren Prävalenzwerte zwischen 0,30 % und 3,64 % lagen (174). In einer taiwanesischen Kohortenstudie von 2016 konnten unter den 1.456 MS-Patienten eine erhöhte Inzidenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden werden (249). Beim Sjögren-Syndrom wurden Häufigkeiten zwischen 0,0 % und 16,7 % publiziert (174). So berichtete eine große, kanadische Studie aus dem Jahr 2008 mit über 8.800 MS-Patienten zum Beispiel von einer Prävalenz von 0,6 % (95) und eine taiwanesische Studie von 2020 mit 4.627 MS-Patienten von einer Häufigkeit von 2,4 % (247), wohingegen der Anteil in einer kleinen, französischen Studie mit 60 MS-Patienten bei 16,7 % lag (250). Darüber hinaus erwähnen die Autoren des kanadischen Reviews von 2015, dass neun Studien die Häufigkeit des Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) zwischen 0,14 % und 2,9 % angeben (174): So waren 2,9 % von den 898 MS-Patienten in der bereits mehrfach zitierten, populationsbasierten Studie aus Taiwan von 2010 von einem SLE betroffen, wohingegen der Anteil unter den 4.490 Kontrollpersonen deutlich geringer bei 0,1 % lag (103). In der aktuelleren Studie aus Taiwan von 2020 hingegen betrug die Prävalenz hingegen nur 1,4 % (247). Eine weitere Autoimmunerkrankung bei MS ist die Systemische Sklerose, deren Häufigkeit Werte zwischen 0,06 % und 0,85 % annimmt (174). In der aktuellen taiwanesischen Studie von 2020 lag die Prävalenz sogar außerhalb dieses Bereiches bei 2,0 % (247). Ferner liegt die Prävalenz der Wegener'schen Granulomatose, neu auch granulomatöse Polyangiitis genannt, laut dem systematischen Review auf einem Prävalenzniveau von 0,02 % bis 0,03 %. In der bereits zitierten Studie aus Kalifornien beispielsweise waren sowohl 0,02 % der 5.296 MS-Patienten als auch 0,02 % in der Kontrollgruppe von einem Morbus Wegener betroffen (182). Hinsichtlich der Häufigkeiten einer Psoriasis bei MS hoben die Verfasser des Reviews zehn Studien hervor, deren Angaben eine Spanne zwischen 0,39 % und 7,74 % abdecken (174). In einer landesweiten Studie in Dänemark wurde die Beziehung zwischen Psoriasis und MS auch in der anderen Richtung der Betrachtungsweise analysiert: So konnte mithilfe von über 60.000 Studienteilnehmern mit Psoriasis ein erhöhtes Risiko für eine Multiple Sklerose gezeigt werden (251). In einer aktuellen Metaanalyse von 2019 konnte anhand von elf Artikeln zusammengefasst publiziert werden, dass Psoriasis signifikant mit einem erhöhten Risiko einer Multiplen Sklerose assoziiert ist (252).

Tabelle 78: Übersicht verschiedener Studien zu Autoimmunerkrankungen bei MS

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Auswahl über die wichtigsten, aktuellsten Studienergebnisse zu Autoimmunerkrankungen bei Multipler Sklerose:

Begleiterkrankung	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Rheumatoide Arthritis	Marie, Cohen et al. 2015 Systematicscher Review	249 Studien	2,92 %	(65)
	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 Kontrolle n = 4.490	3,2 % 0,7 %	(103)
	Langer-Gould, Albers et al. 2010	5.296 Kontrolle n = 26.478	0,83 % 0,86 %	(182)
	Tettey, Siejka et al. 2016	198 mit Kontrolle n = ~ 20.600.000	2,02 % 2,08 %	(108)
	Marrie, Hanwell 2013 Compared to general population	Review article	0,9 - 4,4 % decreased	(253)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	3,7 %	(122)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	0,15 %	(113)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	0,9 % 2,9 %	(114)
	Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)	Marie, Cohen et al. 2015 Systematicscher Review	249 Studien	2,90 %
Langer-Gould, Albers et al. 2010		5.296 Kontrolle n = 26.478	0,4 % 0,3 %	(182)
Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert		898 Kontrolle n = 4.490	3,2 % 1,8 %	(103)
Fanouriakis, Mastorodemos et al. 2014		819	1,2 %	(254)
Marrie, Hanwell 2013 Compared to general population		Review article	2,1 % similar	(253)
Fiest, Fisk et al. 2015		949	1,0 %	(122)
Maric, Pekmezovic et al. 2020		2.725	0,07 %	(113)
Lo, Taylor et al. 2020		1.518 Symptom onset Time of study	0,3 % 1,1 %	(114)
Hashimoto-Tyheoiditis		Marrie, Elliott et al. 2015	4.875 Kontrolle n = 24.533	17,3 % 15,9 %
	Langer-Gould, Albers et al. 2010	5.296 mit Kontrolle n = 26.478	1,3 % 1,2 %	(182)

	Niederwieser, Buchinger et al. 2003	353 Kontrolle n = 308 männlich weiblich	9,4 vs. 1,9 % 8,7 vs. 9,2 %	(256)
	Sloka, Phillips et al. 2005	491 Kontrolle n = 532	5,5 % 2,2%	(257)
Sjögren-Syndrom	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.795	0,18 %	(98)
	Langer-Gould, Albers et al. 2010	5.296 mit Kontrolle n = 26.478	0,15 % 0,08 %	(182)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	0,37 %	(113)
Psoriasis	Marie, Cohen et al. 2015 Systematic Review	249 Studien	7,74 %	(65)
	Langer-Gould, Albers et al. 2010	5.296 mit Kontrolle n = 26.478	1,3 % 1,2 %	(182)
	Tettey, Siejka et al. 2016	198 mit Kontrolle n = ~ 20.600.000	7,58 % 2,29 %	(108)
	Marrie, Patten et al. 2017	4.911	4,67 %	(258)
	Guido, Cices et al. 2017	1829	1,42 %	(259)
	Miron, Gurevich et al. 2017	3.456	1,7 %	(260)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	5,3 % 9,0 %	(114)

Wie in der bisherigen Ausführung und in Tabelle 78 ersichtlich, gibt es in der Literatur zahlreiche Studien zu verschiedensten Autoimmunerkrankungen bei Multipler Sklerose. Auffällig ist in der durchgeführten Analyse mit 570 MS-Patienten vor allem, dass viele der in der Fachliteratur beschriebene Komorbiditäten autoimmunen Ursprungs in der vorliegenden Studie bei keinem der 570 Personen auftreten. Zuerst wird die gesamte Prävalenz der Autoimmunerkrankungen von 3,7 % mit der Fachliteratur verglichen: In der schon mehrfach zitierten, populationsbasierten Studie aus Dänemark aus dem Jahr 2016 waren von 8.748 Patienten 6,26 % von einer Autoimmunerkrankung betroffen. In der Kontrollgruppe der Analyse lag der Anteil bei 5,57 % (94). Im Kontrast zu diesem Ergebnis ist die Häufigkeit in der durchgeführten MS-Studie somit fast nur halb so groß. Es wurde bereits erwähnt, dass für die Hashimoto-Thyreoiditis ein Prävalenzbereich von 0,0 % bis 17 % durch mehrere Studien angegeben wird. Somit befindet sich die Häufigkeit von 2,3 % in der vorliegenden Analyse von 570 MS-Patienten in der unteren Ebene. In Deutschland liegt die Prävalenz von Hashimoto-Thyreoiditis nach Einschätzung des Schilddrüsenzentrums der Universität Heidelberg zwischen

fünf und zehn Prozent. Somit ist die Häufigkeit in der durchgeführten Studie geringer (261). Auch die Prävalenz der Psoriasis bei MS von 1,1 % befindet sich im unteren Bereich zwischen 0,3 % und 7,8 %. Im Vergleich zur altersstandardisierten Prävalenz von 2,72 % in der deutschen Bevölkerung (262) ist die Häufigkeit der Psoriasis in der durchgeführten retrospektiven Analyse mit 570 Patienten wie bei der Hashimoto-Thyreoiditis kleiner. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen in Tabelle 78, wo die Prävalenz der Psoriasis in den MS-Kohorten höher lag als in den Kontrollgruppen. Mit einer Häufigkeit von 0,5 % befindet sich zudem auch die Rheumatoide Arthritis auf einem niedrigeren Niveau im Prävalenzbereich von 0,30 % bis 3,64 %, wie auf der vorherigen Seite beschrieben. Auf der Webseite der Deutschen Rheumatologie wird die Prävalenz mit ca. 0,8 % angegeben, im Genauen schwanken die Angaben zwischen 0,3 % und 1 % (263). Demzufolge liegt die Häufigkeit von 0,5 % in der durchgeführten Studie in diesem Bereich. Zusammenfassend kann man zu den Autoimmunerkrankungen in dieser Studie sagen, dass sie im Vergleich zur Literatur seltener auftreten.

5.9 Urologische Erkrankungen

Wie bei den Hauterkrankungen gibt es bei den urologischen Komorbiditäten im Vergleich zu den kardiovaskulären oder respiratorischen Begleiterkrankungen auf den ersten Blick nicht viele Studien, die sich mit der Häufigkeit bei Multipler Sklerose beschäftigen. In bereits oft zitierten Studien mit zahlreichen behandelten Komorbiditäten waren wenige Prävalenzangaben enthalten. Selbst im schon oft genannten systematischen Review aus Kanada von 2015 zur allgemeinen Inzidenz und Prävalenz von Komorbiditäten bei MS waren keine Angaben zu urologischen Krankheiten vorhanden (65). Eine kleine, aktuelle Studie von 2021 aus Frankreich ging hingegen auf die Prävalenz von urologischen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose ein: So lag die Häufigkeit von urologischen Begleiterkrankungen unter den 155 Studienteilnehmern bei 8,4 % (264). Darüber hinaus konnten einige wenige Studien zum Harnwegsinfekt in die Literaturrecherche aufgenommen werden. Um zuerst die Entstehung eines Harnwegsinfekts bei Multipler Sklerose zu verstehen, ist ein Blick auf die neurologischen Begleitsymptome der MS notwendig: So können bei MS-Patienten Blasenstörungen wie eine Hyperreflexie oder eine Hyporeflexie des Musculus Detrusor vesicae oder eine Dyssynergie zwischen Sphinkter- und Detrusormuskel auftreten, wo das Zusammenspiel zwischen Schließmuskel und Harnaustreiber nicht mehr funktioniert (265). In einem systematischen Review von 2017 wurde ermittelt, dass 54 % der MS-Patienten eine Überaktivität des Musculus Detrusors haben und 43 % eine Dyssynergie (266). Durch diese Blasenstörungen kann es zum Verbleib einer Restharmenge

in der Blase kommen. Daneben verzichten manche Patienten auf höhere Trinkmengen, um einen ständigen Harndrang einer Detrusor-Hyperaktivität vermeiden. Durch Restharnbestände und fehlendes Trinken können sich Keime ansiedeln, wodurch insbesondere Harnwegsinfekte begünstigt werden (267).

Tabelle 79: Übersicht verschiedener Studien zu urologische Erkrankungen bei MS

Begleiterkrankung	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Harnwegsinfekt	Fitzgerald, Cassard et al. 2019	158	10,1 %	(268)
	Mahadeva, Tanasescu et al. 2014	118	17,8 %	(269)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	2,2 % 1,0 %	(165)
	Kern, Cepeda et al. 2020	5.691	17,3 %	(110)
	Kapica-Topczewska, Tarasiuk et al. 2020	815	3,5 %	(112)
	Persson, Lee et al. 2020	8.695 Kontrolle n = 86.934	10,1 % 7,0 %	(270)

Im Vergleich zu den angeführten Studien in Tabelle 79 liegt die Häufigkeit von 12,5 % eines Harnwegsinfekts in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten zwischen den Ergebnissen der genannten Arbeiten. Darüber hinaus konnte in der aktuellen Analyse von 2019 gezeigt werden, dass das weibliche Geschlecht ein starker Risikofaktor ist bei MS-Patienten, eine Infektion der Harnwege zu bekommen (268). Dieses Ergebnis stimmt mit dem Resultat der durchgeführten MS-Studie überein, dass von den 71 betroffenen Patienten über 80 % Frauen sind. Zwei weitere Studien untersuchten zudem, ob das Risiko eines Harnwegsinfekts bei Multipler Sklerose tatsächlich höher ist im Vergleich zu Personen ohne MS: Bereits 1998 kam man zu dem Schluss, dass das Risiko einer Harnwegsinfektion unter den Patienten mit Multipler Sklerose signifikant erhöht ist (271), (272). Auch eine amerikanische Studie von 2015 mit über 7.743 MS-Patienten kam zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe mit über 30.000 Personen ohne Multiple Sklerose ein erhöhtes Risiko für einen Harnwegsinfekt besteht (273). Zudem fand eine kleine britische Studie mit 52 MS-Patienten aus dem Jahr 2020 heraus, dass urologische Hospitalisationen bei Patienten mit MS vor allem bei männlichen, älteren Patienten mit fortgeschrittener MS und erhöhtem Behinderungsgrad auftreten (274). Bezüglich der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in Deutschland ist es nicht einfach, geeignete Daten zur Lebenszeitprävalenz eines Harnwegsinfekts zu finden. So wurde in einem medizinischen Vortrag, der von Professoren der Abteilung für Allgemeinmedizin der Universität Göttingen

im Jahre 2016 gehalten wurde und dessen Vortragsfolien online verfügbar sind, die Lebenszeitprävalenz von Harnwegsinfektion bei Frauen mit mindestens 50 % angegeben (275). Bis auf diesen Vortrag konnten keine weiteren Informationen gewonnen werden. Vielmehr wird in der Literatur oftmals die prozentuale Häufigkeit innerhalb eines Jahres angegeben: Demnach berichtet die aktuellste Leitlinie für Harnwegsinfektionen, die im Jahr 2017 von der Deutschen Gesellschaft für Urologie das letzte Mal überarbeitet wurde, dass in den Jahren 2012 und 2013 die Prävalenz einer Harnwegsinfektion unter allen Frauen in der Normalbevölkerung bei 8,7 % beziehungsweise 9,0 % lag (276). Die Häufigkeit eines Harnwegsinfekts unter Männern wird in der Leitlinie nicht erwähnt. Dies liegt vermutlich an der allgemein bekannten Tatsache, dass Frauen aufgrund der anatomischen Lage ihrer Harnwege deutlich häufiger von Harnwegsinfektionen betroffen sind als Männer. In der aktuellen Leitlinie von 2017 ist zudem ersichtlich, dass die Anzahl der Diagnosen mit steigendem Alter zunehmen: Bei den Frauen zwischen 30 und 60 Jahren lag die Prävalenz immer unter 10,0 %, wohingegen der Anteil bei den weiblichen Personen über 80 Jahren mindestens 20,0 % betrug (276). Dieses Phänomen stimmt mit der Beobachtung in der durchgeführten MS-Studie überein, dass von den 57 betroffenen Patientinnen ein Großteil schon ein höheres Alter hat. Demgegenüber steht die Beobachtung, dass der Anteil der weiblichen Patienten mit einem stattgefundenen Harnwegsinfekt von 18,4 % in der durchgeführten MS-Studie deutlich geringer erscheint als die genannte Lebenszeitprävalenz von mindestens 50 %. Die in der Leitlinie angegebenen Prävalenzwerte von 8,7 % und 9,0 % für 2012 und 2013 sind für den Vergleich mit der vorliegenden Studie nur bedingt geeignet, da sie nur einen Zeitraum von zwei Jahren abbilden. Aufgrund dessen kann man sagen, dass es folglich notwendig ist, die Prävalenz des Harnwegsinfekts in einer MS-Population mit der Häufigkeit in der deutschen Normalbevölkerung noch genauer zu vergleichen. Eventuell kann dies im Rahmen einer populationsbasierten Studie geschehen. Wie wichtig es ist, die Erforschung dieses Zusammenhangs zu intensivieren, belegt das Ergebnis einer weiteren Studie von 2015 mit 87 MS-Patienten, dass die Prävalenz von Harnproblemen bei den MS-Patienten mit einem Harnwegsinfekt signifikant höher liegt als bei den MS-Patienten ohne Harnwegsinfekt (277). Hinsichtlich der aufgetretenen Prostata-hyperplasie konnten in der Literatur keine Studien für deren Prävalenz bei Multipler Sklerose gefunden werden. In der deutschen Normalbevölkerung nimmt die Prävalenz unter den über 50-jährigen Männern zu (278). Auch in dieser Studie haben alle fünf MS-Patienten ein Alter von mindestens 50 Jahren. Zusammenfassend kann man zu den urologischen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose sagen, dass immer noch ein großer Bedarf herrscht, genaue Prävalenzdaten in MS-Populationen mit Häufigkeiten aus der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen.

5.10 Endokrinologische Erkrankungen

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde ersichtlich, dass bei den endokrinologischen Begleiterkrankungen hauptsächlich Prävalenzangaben zu Diabetes mellitus (siehe 5.3.2) und Schilddrüsenerkrankungen wie Hyper- oder Hypothyreose vorhanden sind: Hinsichtlich der Häufigkeit von thyreoidalen Krankheiten bei Multiple Sklerose im Allgemeinen lässt sich in der Literatur feststellen, dass die angegebenen Werte zwischen 5 % und 17 % liegen. So kam eine große kanadische Studie aus dem Jahr 2008 zu dem Ergebnis, dass von den 8.750 MS-Patienten jede zehnte Person zusätzlich auch an einer Schilddrüsenerkrankung leidet (95). Ein ähnliches Resultat zeigte sich in einer schon etwas älteren prospektiven Kontrollstudie von 1999, in der die Prävalenz unter den 391 MS-Patienten 9,0 % betrug, wohingegen unter den 158 Kontrollpersonen nur 4,4 % von einer Schilddrüsenerkrankung betroffen waren. Aufgrund dessen kamen die Autoren des Studienberichts zu dem Schluss, dass zwischen MS und Schilddrüsenerkrankungen eine Assoziation bestehen muss. Zudem fanden sie geschlechter-spezifische Unterschiede: So waren unter den weiblichen MS-Patienten prozentual mehr als dreifach so viele Frauen betroffen wie unter den weiblichen Kontrollpersonen, bei den männlichen MS-Patienten lag dieses Phänomen nicht vor (255). Weitere Studienergebnisse zu den thyreoidalen Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose werden in der Tabelle 80 auf der nächsten Seite vorgestellt. Eine weitere in der Literatur beschriebene, endokrinologische Komorbidität stellt die Nebenniereninsuffizienz dar. Laut dem bereits zitierten, systematischen Review für Autoimmunerkrankungen bei MS berichten vier Studien über die adrenokortikale Insuffizienz mit Prävalenzwerten zwischen 0,0 % und 0,31 % (174). Die Häufigkeit von 0,0 % in der vorliegenden MS-Studie mit 570 Personen liegt somit in diesem Bereich.

Tabelle 80: Übersicht verschiedener Studien zu endokrinologischen Erkrankungen bei MS

Komorbidität	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Schilddrüsen- erkrankungen im Allgemeinen	Puz, Lasek-Bal et al. 2018	138	13,04 %	(147)
	Tettey, Siejka et al. 2016	198 mit Kontrolle n = ~ 20.600.000	5,06 % 2,38 %	(108)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	7,8 %	(122)
	Edwards, Munsell et al. 2018 Insgesamt 5 Millionen	jährliche Kohorte zwischen ~ 23.600 und ~ 35.700	12,9 % bis 17,1 %	(183)
	Ciampi, Uribe-San-Martin et al. 2020	453	15,7 %	(111)
Hyperthyreose	Marrie, Hanwell 2013 Compared to general population	Review article	1,4 -9,0 % similar	(253)

	Karni, Abramsky 1999	391 mit Kontrolle n = 158 Weiblich mit Kontrolle	1,5 % 0,6 % 2,4 vs. 0,0 %	(255)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	1,1 % 3,0 %	(114)
Hypothyreose	Marrie, Hanwell 2013 Compared to general population	Review article	1,4 -9,0 % Similar	(253)
	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 mit Kontrolle n = 4.490	1,7 % 0,5 %	(103)
	Karni, Abramsky 1999	391 mit Kontrolle n = 158 Weiblich mit Kontrolle	6,4 % 2,5 % 9,4 vs. 2,2 %	(255)
	Kern, Cepeda et al. 2020	5.691	13,4 %	(110)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	3,4 % 7,9 %	(114)

Mit einer Häufigkeit von 12,6 % in der durchgeführten, vorliegenden MS-Studie liegen die Schilddrüsenerkrankungen im Vergleich zum in der Literatur beschriebenen Bereich von 5 % bis 17 % eher im oberen Bereich. Im Kontrast zur prospektiven Kontrollstudie von 1999 aus Israel ist die Prävalenz der Hyperthyreose unter den 570 MS-Patienten mit 2,1 % etwas größer als die angegebene Häufigkeit von 1,5 %. Der Anteil von 1,8 % unter den 386 weiblichen Studienteilnehmerinnen ist hingegen kleiner als die Prävalenz von 2,4 % unter den 245 Frauen der israelischen Studie. Wie bei der Schilddrüsenüberfunktion ist auch bei der Hypothyreose die gesamte Prävalenz unter den 570 Personen (7,2 %) etwas höher als die Häufigkeit unter den 391 MS-Patienten aus Israel (6,4 %). Darüber hinaus sind mit einem Anteil von 9,59 % unter den 386 Patientinnen der vorliegenden Studie prozentual gesehen fast genauso viele weibliche Studienteilnehmerinnen von einer Hypothyreose betroffen wie in der prospektiven Kontrollstudie. Hinsichtlich der Schilddrüsenerkrankungen im Allgemeinen liegt die Prävalenz unter den 386 Frauen bei 14,8 % und in der israelischen Studie bei 13,1 % (255).

Wie man an der vorherigen Ausführung und an den in Tabelle 80 dargestellten Studienergebnissen sehen kann, gibt es in der Literatur unterschiedliche Veröffentlichungen, ob die Schilddrüsenerkrankungen häufiger auftreten als in der Allgemeinbevölkerung (103), (108), (255) oder auf ähnlichem Niveau (253). Für die Prävalenz der Hyperthyreose in der deutschen Normalbevölkerung werden in der Literatur Werte zwischen einem und zwei Prozent für Frauen angegeben, die Häufigkeit bei den Männern soll noch niedriger sein (279), da

weibliche Personen fünf bis sechs mal häufiger von einer Schilddrüsenunterfunktion betroffen sein sollen als männliche Personen (280). Im Gegensatz dazu liegt die Geschlechterverteilung unter den zwölf Personen mit MS und einer Schilddrüsenüberfunktion bei fast 1 : 1. Im Rahmen einer Studie aus Mecklenburg-Vorpommern aus dem Jahr 2003 mit über 3.900 Personen betrug die Häufigkeit der manifesten Hyperthyreose 0,4 % (281). Im Vergleich zu einem Prävalenzraum von 0,4 % bis 2,0 % in deutschen Allgemeinbevölkerung ist die Häufigkeit der Schilddrüsenüberfunktion in der vorliegenden MS-Studie mit 2,1 % folglich ein bisschen höher.

Bezüglich der Prävalenz einer manifesten Hypothyreose in der deutschen Bevölkerung wurde in der Literatur ein Wertebereich von 0,5 % bis 1,0 % angegeben (279), (280), (281). Im Kontrast zu diesen Angaben ist die Häufigkeit der Schilddrüsenunterfunktion unter den 570 MS-Patienten mit 7,2 % also deutlich höher. In diesem Zusammenhang ist die latente Hypothyreose aber nicht zu vernachlässigen: In Dänemark oder dem Vereinigtem Königreich Großbritannien wurden Prävalenzwerte zwischen 3 % und 10 % beispielsweise für die latente Hypothyreose festgestellt, für Deutschland liegen derartige Angaben aber noch nicht vor (283). Nichtsdestotrotz ist die Tatsache auffällig, dass die Häufigkeit einer Schilddrüsenunterfunktion in der durchgeführten MS-Studie wesentlich höher liegt als Angaben zur Normalbevölkerung.

Man kann demnach zusammenfassen, dass die Hypothyreose im Gegensatz zur Hyperthyreose unter den 570 MS-Patienten im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung deutlich höher auftritt. Zu den weiteren endokrinologischen Komorbiditäten Struma und Cushing-Syndrom konnten im Rahmen der Literaturrecherche keine aussagekräftigen Studien oder Analysen gefunden werden. Wie schon eingangs erwähnt, liegt der Schwerpunkt eher auf der Schilddrüsenüberfunktion und -unterfunktion.

5.11 Psychiatrische Erkrankungen

Wie bei den kardiovaskulären, respiratorischen, gastrointestinalen Begleiterkrankungen, den Tumorerkrankungen und den Autoimmunerkrankungen wurde im Jahr 2015 auch ein systematischer Review zur Inzidenz und Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten bei Multipler Sklerose vom kanadischen Forscherteam um Marrie Ruth Ann veröffentlicht (284). Laut dem Review befassten sich zahlreiche Studien mit der Häufigkeit von Angstsymptomen und diagnostizierten Angststörungen bei Multipler Sklerose. Insgesamt lagen Prävalenz in einem sehr weiten Bereich zwischen 1,24 % und 36 %. Von all diesen Analysen wählte das Forscherteam acht populationsbasierte Studie mit hohem Qualitätsgrad aus, berücksichtige deren Heterogenität und gaben für die Angststörung eine gesamte, geschätzte Prävalenz von 21,9 % an. Darüber hinaus hoben die Verfasser des Reviews acht Studien hervor, die die Häufigkeit der Angststörung in der MS-Population mit der Prävalenz in einer Vergleichsgruppe verglichen. Von diesen acht Analysen kamen sechs Studien zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz in der Personengruppe mit Multipler Sklerose sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen höher war als in der Kontrollpopulation (284). So konnte in einer populationsbasierten, kanadischen Studie von 2013 mit 4.192 MS-Patienten bewiesen werden, dass die Prävalenz mit 35,6 % höher war als in der Allgemeinbevölkerung (29,6 %) (285). In einem weiteren systematischen Review von 2017 aus den Niederlanden wurde die insgesamt geschätzte Prävalenz der Angststörungen mit 22,1 % angegeben (286).

Hinsichtlich der Prävalenz von Depressionen bei MS heißt es im systematischen Review von 2015, dass 15 populationbasierte Studien einen weiten Bereich zwischen 4,98 % und 58,9 % umfassen. Die gesamte Prävalenz wird von den Autoren des Reviews auf 23,7 % (284), wohingegen die geschätzte Prävalenz in einem aktuellerem Review von 2020 mit ca. 35 % angegeben wird (139). Darüber hinaus zitieren die Verfasser des Reviews von 2015 zehn Analysen, welche die Häufigkeiten einer Depression zwischen einer MS-Population und einer Kontrollgruppe vergleichen: Alle zehn Studien berichten über eine erhöhte Prävalenz unter den Personen mit Multipler Sklerose (284). In einer populationsbasierten Studie aus Norwegen beispielsweise wurde berichtet, dass die Häufigkeit einer Depression unter den 172 MS-Patienten bei 25,6 % lag im Vergleich zu 10,6 % in der Kontrollgruppe mit über 58.600 Personen. Auffällig war zudem, dass sich die Prävalenzen in den beiden Geschlechtern fast nicht unterscheiden (weiblich: 25,2 %, männlich 26,2 %) (288). In einem deutschen Fachbuch, dass sich nur mit der Multiplen Sklerose beschäftigt, wird die Lebenszeitprävalenz einer Depression bei MS-Patienten mit einem Wertebereich von 42 % bis 54% angegeben, das bedeutet, dass fast die Hälfte aller MS-Patienten einmal im Leben unter einer depressiven Phase

leidet (48). Im bereits zitierten Review aus den Niederlanden wurde auch die Prävalenzwerte der Depression bei Multipler Sklerose in der Literatur untersucht. Die Verfasser der Metaanalyse gaben die gesamte durchschnittliche Häufigkeit mit 30,5 % an. Zudem berichteten die Autoren darüber, dass bei den Studien regionale Unterschiede herrschten. So betrug die Prävalenz von acht Studien aus Nordamerika und Kanada im Schnitt 28,1 %, wohingegen die Häufigkeit in Europa von sechs Arbeiten nur mit durchschnittlich 11,3 % veröffentlicht wurde (286).

Bezüglich der bipolaren Störungen gaben zwölf Studien Lebenszeitprävalenzen zwischen 0 % und 16,2 % an (284). Von den zwölf Analysen wurde nur die oben genannte kanadische Studie von 2013 populationsbasiert durchgeführt. In dieser waren mit 5,83 % prozentual mehr Personen von einer bipolaren Störung betroffen als unter den 20.940 Personen der Vergleichspopulation (3,45 %) (285). Im Hinblick auf die Persönlichkeitsstörungen bei Multipler Sklerose wird im systematischen Review eine israelische Studie von 2007 mit 651 MS-Patienten zitiert, in der Prävalenz bei 0,31 % lag (290). Darüber hinaus wurden im systematischen Review auch einige Studien zur Inzidenz und Prävalenz akuter Psychosen und Schizophrenien bei MS zitiert: Für die akute Psychose wurde ein Prävalenzbereich von 0,41 % bis 7,46 % angegeben, die geschätzte, gesamte Häufigkeit liegt bei 4,3 %. Zudem gibt es drei populationsbasierte Studien, die alle von einer erhöhten Prävalenz in der MS-Population im Vergleich zur Kontrollgruppe berichten. Im Jahr 2020 wurde ein weiterer systematischer Review veröffentlicht, der sich explizit mit dem Zusammenhang zwischen bipolaren Störungen und Multipler Sklerose beschäftigte. Von über 800 Artikel wurden 23 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Lebenszeitprävalenz von bipolaren Störungen bei MS bei 8,4 % lag. Darüber hinaus war die Prävalenz bei den Frauen zwar etwas höher als bei den Männern, aber nicht statistisch signifikant (291).

Bei der Schizophrenie wurden laut dem Review Werte zwischen 0 % und 7,4 % publiziert und die geschätzte, gesamte Häufigkeit wurde mit 0,93 % angegeben (284). Bei der schon zweimal genannten Studie aus Kanada, welche als einzige populationsbasiert durchgeführt wurde, lag die Häufigkeit einer Schizophrenie sowohl in der MS-Population als auch in der Vergleichsgruppe bei 0,93 % (285). Bezüglich von Störungen der Geschlechtsidentität bei MS konnte in einer britischen Studie von 2016 eine starke Assoziation zwischen Multipler Sklerose und diesen Störungen berichtet werden (292).

Tabelle 81: Übersicht verschiedener Studien zu psychiatrischen Komorbiditäten bei MS
 Zur besseren Übersicht über die zahlreichen Studien und Analysen in der Literatur zu den psychiatrischen Komorbiditäten bei MS werden die wichtigsten und aktuellsten Arbeiten in der folgenden Tabelle dargestellt.

Begleiterkrankung	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Depression	Marrie, Elliott et al. 2015	4.875 mit Kontrolle n = 24.533	44,3 % 28,3 %	(104)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	29,0 %	(122)
	Edwards, Munsell et al. 2018 Insgesamt 5 Millionen	jährliche Kohorte zwischen ~ 23.600 und ~ 35.700	5,0 -10 %	(183)
	Marrie, Patten et al. 2016	23.382 mit Kontrolle n = 116.638 16.803 weiblich 6.579 männlich 5 Jahre vor MS zur MS-Diagnose	19,1 % 9,38 % 17,1 % 10,6 % 17,6 % 10,3 %	(85)
	Marck, Neate et al. 2016	2.399 In Europa 618	31,7 % 25,2 %	(67)
	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 mit Kontrolle n = 4.490	15,1 % 2,6 %	(103)
	Marrie, Horwitz et al. 2009	8.722	46,0 %	(282)
	Puz, Lasek-Bal et al. 2018	138	27,53 %	(147)
	Sicras-Mainar, Ruíz-Beato et al. 2017	222	32,4 %	(93)
	Ogino, Shiozawa et al. 2018	235 mit Kontrolle ~ 2.970.000	17 % 4 %	(173)
	Kowalec, McKay et al. 2017	882	21,1 %	(66)
	Goldmann Consensus Group 2005	Kommentar mit Lebenszeitprävalenz	50 %	(293)
	Brenner, Alexanderson et al. 2014	10.750 mit Kontrolle n = 5.553.141	4,4 % 1,7 %	(289)
	Marrie, Patten et al. 2016	9.624 mit Kontrolle n = 41.194	Erhöhtes Risiko	(287)
	Koch, Patten et al. 2015	1.376 4-jähriger Zeitraum	22 – 29 %	(294)
	Whitehouse, Fisk et al. 2019	255	10,2 %	(295)
	McKay, Marrie et al. 2018	340	20,2 %	(296)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	6,5 % 5,4 %	(124)
	Kern, Cepeda et al. 2020	5.691	14,6 %	(110)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	11,82 %	(113)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	15,8 % 42,7 %	(114)

Angst- und Panikstörung	Marrie, Horwitz et al. 2009 NARCOMS Registry	8.729	16,5 %	(282)
	Korostil, Feinstein et al. 2007	140	35,7 %	(297)
	Pham, Tram; Jetté et al. 2018	244	30,0 %	(298)
	Kowalec, McKay et al. 2017	882	40,2 %	(66)
	Marrie, Elliott et al. 2015	4.875 Kontrolle n = 24.533	49,6 % 40,5 %	(104)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	11,5 %	(122)
	Edwards, Munsell et al. 2018 Insgesamt 5 Millionen	jährliche Kohorte zwischen ~ 23.600 und ~ 35.700	5,0 -10 %	(183)
	Marrie, Patten et al. 2016	23.382 mit Kontrolle n = 116.638 16.803 weiblich 6.579 männlich 5 Jahre vor MS zur MS-Diagnose	11,1 % 6,89 % 12,3 % 8,12 % 8,3% 6,1 %	(85)
	Marck, Neate et al. 2016	2.399 In Europa 618	29,1 % 23,6 %	(67)
	Marrie, Patten et al. 2016	9.624 mit Kontrolle n = 41.194	Erhöhtes Risiko im Vergleich	(287)
	Puz, Lasek-Bal et al. 2018 Depression/ Anxiety	138	27,53 %	(147)
	Whitehouse, Fisk et al. 2019	255	12,5 %	(295)
	McKay, Marrie et al. 2018	340	40,4 %	(296)
	Kern, Cepeda et al. 2020	5.691	21,1 %	(110)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	15,9 % 39,0 %	(114)
	Mustać, Pašić et al. 2021	Review MS-Population Allgemeinbevölkerung	22,1 % 13 %	(299)
Schizophrenie	Marrie, Horwitz et al. 2009 NARCOMS Registry	8.848	0,2 %	(282)
	Marrie, Patten et al. 2016	23.382 mit Kontrolle n = 116.638 16.803 weiblich 6.579 männlich 5 Jahre vor MS zur MS-Diagnose	1,07 % 0,81 % 0,90 % 1,52 % 0,74 % 1,2 %	(85)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,9 % 0,9 %	(124)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	0,2 % 0,3 %	(114)

Bipolare Störungen	Marrie, Elliott et al. 2015	4.875 Kontrolle n = 24.533	8,2 % 4,8 %	(104)
	Brenner, Alexanderson et al. 2014	10.750 mit Kontrolle n = 5.553.141	0,5 % 0,2 %	(289)
	Iacovides, Andreoulakis 2011	Review	0,3 % - 32 %	(300)
	Jun-O'Connell, Butala et al. 2016	152	6,5 %	(301)
	Marrie, Patten et al. 2016	23.382 mit Kontrolle n = 116.638 16.803 weiblich 6.579 männlich 5 Jahre vor MS zur MS-Diagnose	3,15 % 1,69 % 3,52 % 2,69 % 2,0 % 4,7 %	(85)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	1,4 %	(122)
	Marrie, Horwitz et al. 2009 NARCOMS Registry	8.828	2,4 %	(282)
	Marrie, Patten et al. 2016	9.624 mit Kontrolle n = 41.194	Erhöhtes Risiko im Vergleich	(287)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	1,0 % 0,8 %	(124)
	Ciampi, Uribe-San-Martin et al. 2020	453	4,4 %	(111)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	0,6 % 1,3 %	(114)
(Organisch) affektive Störung/ Psychosen	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 mit Kontrolle n = 4.490	7,5 % 2,0 %	(103)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	0,1 %	(122)
	Marie, Cohen et al. 2015 Systematicscher Review	249 Studien	4,3 %	(65)
Persönlichkeits- störungen	Brenner, Alexanderson et al. 2014	10.750 mit Kontrolle n = 5.553.141	0,4 % 0,4 %	(289)
Posttraumatische Belastungsstörung	Ostacoli, Carletto et al. 2013	232	5,17 %	(303)
	Chalfant, Bryant et al. 2004	58	16 %	(304)
	Carletto, Borghi et al. 2018	988	5,7 % - 8,5 %	(305)
Somatoforme Störungen	Brenner, Alexanderson et al. 2014	10.750 mit Kontrolle n = 5.553.141	2,8 % 1,6 %	(289)
Zwangsstörung	Foroughipour, Behdani et al. 2012	112	16,1 %	(306)

Anhand der in der Tabelle 81 aufgelisteten Prävalenzwerte kann man sehen, dass für die psychiatrischen Komorbiditäten, vor allem für Depression und Angststörungen, zahlreiche Studien in der Literatur vorhanden sind. Hinsichtlich der Prävalenz der psychiatrischen Begleiterkrankungen im Allgemeinen ist eine Diskrepanz erkennbar: In einer bereits im Kapitel

"Kardiovaskuläre Komorbiditäten" erwähnten Studie aus Schweden wurden über 10.700 MS-Patienten eingeschlossen. Je nach Klassifizierung der verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wurden in der im Jahr 2014 publizierten Arbeit Prävalenzwerte zwischen 11,7 % und 43,5 % angegeben (145). Demgegenüber stehen die Ergebnisse der schon mehrfach zitierten, populationsbasierten Studie aus Dänemark von 2016: In dieser lag die Häufigkeit einer psychiatrischen Erkrankung unter den 8.908 MS-Patienten bei 1,5 %, der Anteil in der Vergleichsgruppe war mit 1,2 % nur minimal geringer (94). Mit einer gesamten Häufigkeit von 27,2 % befindet sich die durchgeführte MS-Studie mit 570 Personen somit zwischen den beiden veröffentlichten Arbeiten, in der Tendenz aber eher auf dem Niveau der schwedischen Studie. Hinsichtlich der einzelnen psychiatrischen Komorbiditäten wird zuerst die Depression analysiert: Die errechnete Prävalenz von 19,7 % in der vorliegenden MS-Studie befindet sich im internationalen Vergleich (kanadischer Review: 4,98 % bis 58,9 %, geschätzt: 23,7 % (284); niederländischer Review von 2017: durchschnittlich: 30,5 % gesamt, Nordamerika 28,1 %, Europa 11,3 % (286)) im mittleren Bereich, im Kontrast zum europäischen Durchschnitt aber auf einem höheren Niveau (11,3 % zu 19,7 %). Im Gegensatz zur angegebenen, durchschnittlichen Prävalenz von 11,3 % in Europa steht die internationale Studie, die im Jahr 2016 veröffentlicht wurde und eine Häufigkeit von 25,2 % für die Depression angab (67). Somit liegen die 19,7 % fast in der Mitte der beiden publizierten Arbeiten.

Bei den Angst- und Panikstörungen kann man Folgendes feststellen: Im Unterschied zur gesamten geschätzten Prävalenz von 21,9 % im Jahr 2015 (284) und aktuelleren Werten wie 27,35 % (147), 30,0 % (298) oder 40,2 % (66) liegt die Häufigkeit in der durchgeführten Studie mit 1,4 % deutlich niedriger und somit am unteren Ende des Prävalenzbereichs von 0,24 % bis 49,6 %, der in der Tabelle 81 dargestellt ist. Auch wenn die Spanne für die Häufigkeiten der bipolaren Störungen in der Literatur mit 0 % und 16,2 % (284) kleiner ist als die der Angststörungen, zeigt sich auch bei diesen psychiatrischen Komorbiditäten das gleiche Bild, dass sich die Prävalenz von 0,9 % in der vorliegenden MS-Studie im unteren Bereich befindet. Bezüglich der akuten (organisch) affektiven Störung muss man erwähnen, dass dieser Begriff in der Literatur nicht verwendet wird. Stattdessen wird die Prävalenz von 2,3 % mit den Werten für die Psychosen bei Multipler Sklerose verglichen, da diese Erkrankung am ehesten mit einer akuten, affektiven Störung übereinstimmt. Bei Gegenüberstellung der errechneten Häufigkeit mit der Wertespanne von 0,1 % (122) bis 7,5 % (103) und einer geschätzten gesamten Häufigkeit von 4,3 % (284) kann man sehen, dass die Prävalenz in der vorliegenden Analyse mit 570 Patienten wie bei den bipolaren Störungen und Angststörungen zwar im internationalen Vergleich niedrig ist, aber sich nicht wie die Häufigkeiten dieser beiden Komorbiditäten ganz

am unteren Ende der Prävalenzbereiche befindet. Auch bei der Schizophrenie liegt das Phänomen vor, dass die Häufigkeit von 0,4 % im Kontrast zu anderen Studien (0,0 % bis 7,4 %, gesamte, gepoolte Häufigkeit bei 0,93 % (284)) niedriger ist.

Demgegenüber steht das Ergebnis des Vergleichs bei den Häufigkeiten der Persönlichkeitsstörungen: So liegt die Prävalenz von 0,7 % in der durchgeführten Studie etwas über den in der Literatur beschriebenen Werten von 0,31 % (290) und 0,4 % (289). Im Gegensatz zur populationbasierten, schwedischen Studie von 2014 mit einer Häufigkeit von 2,8 % (289) wurde bei keinem der 570 MS-Patienten in der durchgeführten Datenanalyse eine somatoforme Störung entdeckt (0,0 %). Darüber hinaus wurde im Unterschied zu den aufgelisteten Literaturwerten in Tabelle 81 (5,17 % (303) bis 16 % (304)) in den 570 Patientenakten keine Posttraumatische Belastungsstörung dokumentiert (0,0 %). Hinsichtlich der Zwangsstörungen liegt die Prävalenz von 0,4 % deutlich unter der einzigen Studie in der Literatur aus dem Iran (16,1 %) (306). Für die weiteren psychiatrischen Komorbiditäten wie die Aufmerksamkeitsstörung, die Essstörung, die Anpassungsstörung oder die dissoziative Störung konnten in der Literatur keine vergleichbaren Studien mit angegebenen Prävalenzen gefunden werden.

Im Folgenden wird nun versucht, mit möglichst vielen Prävalenzwerten aus aktueller Literatur die errechneten Häufigkeiten in der vorliegenden MS-Studie mit Angaben aus der deutschen Normalbevölkerung zu vergleichen. Bezüglich der Prävalenz von psychischen Erkrankungen in Deutschland im Allgemeinen konnten aktuelle Daten gefunden werden: So wird in einem Bericht der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde von Juni 2019 erwähnt, dass in der deutschen Bevölkerung in jedem Jahr 27,8 % der Erwachsenen von einer psychiatrischen Krankheit betroffen sind (307), (308). Im Vergleich zu der Häufigkeit von 27,2 % in der durchgeführten MS-Studie ist die 12-Monats-Prävalenz in Deutschland somit ein bisschen höher. Da damit aber nur ein Zeitraum von zwölf Monaten abgedeckt wird, kann man zu dem Schluss kommen, dass die Lebenszeitprävalenz psychischer Erkrankungen in der deutschen Bevölkerung noch höher liegt. Im Rahmen der schon vielfach genannten GEDA Studie lag die 12-Monats-Prävalenz einer depressiven Episode bei 8,1 % der deutschen Bevölkerung. Das bedeutet, dass fast jede zehnte Person in Deutschland innerhalb von zwölf Monaten in den Jahren 2014/15 die ärztliche Diagnose einer Depression erhielt. Bei den Frauen waren 9,7 %, bei den Männern im Vergleich 6,3 % betroffen. In Bayern lag die Häufigkeit beim weiblichen Geschlecht bei 9,8 %, die Prävalenz beim männlichen Geschlecht war mit 4,5 % etwas geringer als der Bundesdurchschnitt (309). Da diese Werte nur auf einen Zeitraum von zwölf Monaten bezogen sind, sind sie nicht

hundertprozentig für den Vergleich mit der Häufigkeit von 19,7 % geeignet. Auf der Webseite des Robert-Koch-Instituts wird berichtet, dass die Weltgesundheitsorganisation WHO die Prävalenz im Jahr 2017 auf 5,2 % in der deutschen Bevölkerung einschätzt (310). Demzufolge ist der Anteil der depressiven Personen unter den 570 MS-Patienten von 19,7 % deutlich größer. Dies stimmt mit dem Ergebnis der zahlreichen Studien in der Literatur überein, dass die Prävalenz in der MS-Population meistens viel höher ist als in den Vergleichsgruppen (siehe dargestellte Werte in Tabelle 81). Bezüglich der Angststörungen konnten auch Daten gewonnen werden: So lag die 12-Monats-Prävalenz bei 15,3 % (Frauen: 21,3 % und Männer 9,3 %) im Jahr 2014 lag (308). Die Lebenszeitprävalenz der Angststörungen wird in der Literatur mit bis zu 25 % angegeben (311). Im Kontrast zu diesen Werten ist der Anteil aller Patienten, die in der MS-Studie auch von einer Angststörung betroffen sind, von 1,4 % wesentlich geringer. Des Weiteren werden in der bereits zitierten Arbeit zu Psychischen Störungen in der Allgemeinbevölkerung auch Angaben zur 12-Monats-Prävalenz bipolarer Störungen gemacht: So lag die Häufigkeit im Gesamten bei 1,5 % (weiblich: 1,7 %, männlich 1,3 %) unter den Erwachsenen im Jahr 2014 (308). Laut der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen liegt die Lebenszeitprävalenz zwischen 1,3 % und 1,8 % (312). Mit 0,9 % ist der Anteil in der MS-Studie folglich etwas geringer. Auch die Schizophrenie liegt mit ihrer Häufigkeit von 0,4 % etwas unter dem von Robert-Koch-Institut angegebenen Bereich von 0,7 % bis 1,4 % (313). Im Gegensatz dazu ist die Prävalenz der Persönlichkeitsstörungen von 0,7 % deutlich kleiner als die in der Literatur angegebenen Werte von 5 % bis 11 % (314), (315). Im Vergleich zu den höheren 12-Monats-Prävalenzen für die Zwangsstörung (3,6 %), die Somatoforme Störung (3,5 %) und die Posttraumatische Belastungsstörung (2,3 %) (308) lagen auch die Häufigkeiten der gerade genannten Krankheiten in der durchgeführten MS-Studie auf einem niedrigen Niveau.

Nach dem Vergleich mit Werten aus der Normalbevölkerung ist zu den psychischen Komorbiditäten auch noch zu erwähnen, dass Patienten mit Multipler Sklerose auch psychische Begleitsymptome haben können. So können in frühen MS-Stadien affektive Störungen, Depressionen, Verstimmungen und eine emotionale Labilität auftreten. In den Spätstadien kann es zu einer Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit, zu Konzentrationsstörungen und Kritikminderung kommen (48). Eine Schwierigkeit besteht im klinischen Alltag sicherlich darin, richtige Komorbiditäten von Begleitsymptomen zu unterscheiden. Dennoch kann man abschließend sagen, dass die Prävalenzen psychiatrischer Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose im Vergleich zu anderen Komorbiditätengruppen sehr hoch sind. Deshalb ist es notwendig, die Begleiterkrankungen im klinischen Alltag mehr zu berücksichtigen, um die

psychische Last der Patienten zu mindern (85) und die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten (316) zu verhindern. Ferner konnte im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie von 2018 mit 2.312 MS-Patienten beobachtet werden, dass bei psychiatrischen Komorbiditäten der Schweregrad der neurologischen Behinderung (EDSS) der Patienten erhöht wird (317). Darüber hinaus ist es sehr wichtig die Bemühungen zu intensivieren, die Pathologie und Ätiologie der Depression bei MS zu identifizieren, da diese immer noch nicht bekannt sind (253), (318). Laut einem deskriptiven Review von 2019 spielen bei der Genese der Depression mehrere Faktoren wie biochemische, immunologische, psychosoziale oder genetische Einflüsse eine Rolle, zudem werden auch Strukturveränderungen im Gehirn diskutiert (319). Neben den Depressionen ist aber wichtig, andere psychiatrische Komorbiditäten wie zum Beispiel bipolare Störungen nicht zu vernachlässigen: Laut einer spanischen Arbeit von Juni 2019 sind Depressionen und Angststörungen bei MS schon oft erforscht worden. Im Kontrast dazu gibt es verhältnismäßig eher wenige Arbeiten zu anderen psychiatrischen Begleiterkrankungen wie Schizophrenien, Zwangsstörungen oder bipolare Störungen, obwohl diese im Verdacht stehen, einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten zu haben (320).

5.12 Neurologische Erkrankungen

Im Rahmen der Recherche bezüglich der Häufigkeiten von neurologischen Begleiterkrankungen bei MS wurde festgestellt, dass in der Literatur ein systematischer Review im Jahr 2015 für die Epilepsien oder Anfallsleiden („seizure disorders“) und das Restless-Legs-Syndrom veröffentlicht wurde. Auch zu speziellen Schlafstörungen wie beispielsweise der Narkolepsie oder den REM-Schlaf-Verhaltensstörungen wurden in dem Review Angaben gemacht. Im Hinblick auf die Prävalenz der Epilepsie oder des Anfallsleidens bei Multipler Sklerose wurden in der systematischen Metaanalyse des kanadischen Forscherteams um Marrie Ruth Ann 24 Studien zur Analyse überprüft. Daraus folgend ergab sich ein Prävalenzbereich von 0,89 % bis 8,06 %. Zudem war die Häufigkeit in der MS-Population bei allen Studien höher als in der Vergleichspopulation (302). In einem anderen Review aus Kanada zu Komorbiditäten von MS im Allgemeinen wurde nach der Analyse von elf Studien die geschätzte, gepoolte Prävalenz von Epilepsie mit 3,09 % angegeben (65). Bezüglich der Häufigkeit eines Restless-Legs-Syndrom (RLS) wurde eine weite Spanne von 14,4 % bis 57,5 % angegeben. In allen sieben Studien war die Prävalenz in der MS-Personengruppe höher als unter den Kontrollpersonen (302). Auch in einem weiteren Review aus Polen von 2015 lag die Häufigkeit in einem Bereich zwischen 13,3 % und 65,1 %. Darüber hinaus gaben auch die Autoren der

polnischen Metaanalyse an, dass in fast allen Studien die Häufigkeit in der MS-Population höher war als in der Allgemeinbevölkerung (321). Auch der Prävalenzbereich (12,12 % bis 57,50 %) in einem deutschen, systematischen Review aus Essen von 2013 stimmt mit diesen Resultaten überein. Zudem gaben die Autoren die Häufigkeit von RLS unter Personen ohne MS mit 2,56 % bis 18,33 % an (323). In einem weiteren Review aus China von 2018 wurde die Häufigkeit des RLS in Asien mit den Werten 20 % bis 27 % beziffert. Zudem hatten die weiblichen MS-Patienten (26 %) eine höhere Prävalenz als die Männer (17 %) (324). Bezüglich der Geschlechterverteilung bei MS-Patienten mit Restless-Legs-Syndrom konnte in der Literatur eine geeignete Fallkontrollstudie gefunden werden: In der im Jahr 2013 veröffentlichten Arbeit aus dem Iran wurden 126 MS-Patienten mit 126 gesunden Personen verglichen: Die Prävalenz des RLS in der MS-Gruppe war mit 65,1 % deutlich höher als in der Vergleichsgruppe (12,7 %). Von den 82 betroffenen MS-Patienten waren 73,2 % männlich und 26,8 % weiblich (325). Die Geschlechterverteilung in der vorliegenden MS-Studie mit 570 Personen steht folglich im Kontrast zum Resultat der iranischen Analyse.

Tabelle 82: Übersicht verschiedener Studien zu neurologischen Erkrankungen bei MS

Weitere aktuelle Studien zu neurologischen Krankheiten finden sich in der folgenden Tabelle:

Komorbidität	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Epilepsie	Ogino, Shiozawa et al. 2018	235 mit Kontrolle ~ 2.970.000	17 % 1 %	(173)
	Gasparini, Ferlazzo et al. 2017	Systematic review gesamt 2.845	7,6 %	(326)
	Marrie, Patten et al. 2016	9.624 mit Kontrolle n = 41.194	1,2 % 0,43 %	(287)
	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 mit Kontrolle n = 4.490	6,4 % 0,4 %	(103)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	1,2 %	(122)
	Marrie, Yu et al. 2013	4.192 mit Kontrolle n = 20.940 Männlich weiblich	4,12 % 1,12 % 3,76 % 4,88 %	(135)
	Krökki, Bloigu et al. 2014	491	4,7 %	(327)
	Marrie, Patten et al. 2016	23.382 mit Kontrolle n = 116.638 16.803 weiblich 6.579 männlich 5 Jahre vor MS zur MS-Diagnose	1,93 % 0,89 % 1,97 % 2,58 % 1,3 % 2,0 %	(85)
	Chou, Kuo et al. 2019	2.526 mit Kontrolle n = 9980	1,30 % 0,57 %	(328)
	Benjaminsen, Myhr et al. 2017	431	4,4 %	(329)

	Al-Sakran, Marrie et al. 2020	2.275	4,8 %	(109)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602	1,5 %	(124)
		Kontrolle n = 61.828	0,8 %	
	Ciampi, Uribe-San-Martin et al. 2020	453	4,6 %	(111)
	Maric, Pekmezovic et al. 2020	2.725	2,6 %	(113)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518		(114)
		Symptom onset	0,8 %	
		Time of study	1,7 %	
Schlafstörungen	Leonavicius, Adomaitiene et al. 2014	137	45,3 %	(330)
Narkolepsie	Marrie, Reider et al. 2015	Systematic review	0 % - 1,6%	(302)
Rem-Schlaf-Verhaltensstörung	Marrie, Reider et al. 2015	Systematic review	2,22 % -3,2 %	(302)
Restless-Legs-Syndrom (RLS)	Časar Rovazdi, Vidović et al. 2017	60	40 %	(331)
	Ma, Rui et al. 2017	231	21,6 %	(332)
	Brass, Li et al. 2014	2.810	36,8 %	(333)
	Makhoul, Ghaoui et al. 2020	187	15 %	(334)
Insomnie	Ogino, Shiozawa et al. 2018	235 mit Kontrolle ~ 2.970.000	27 % 6 %	(173)
	Ma, Rui et al. 2017	231	20,8 %	(332)
	Brass, Li et al. 2014	2.810	31,6 %	(333)
Trigeminusneuralgie	Foley, Vesterinen et al. 2013	Systematic review	3,8 %	(335)
	Zakrzewska, Wu et al. 2018	Systematic review	4,0 %	(336)
(Chronisches) Schmerzsyndrom	Drulovic, Basic-Kes et al. 2015 Lebenszeitprävalenz „pain“	650	66,5 %	(337)
	Clemenzi, Pompa et al. 2014	133	66,2 %	(338)

Im Vergleich zu einer im Jahr 2014 veröffentlichten Studie aus Finnland, in der unter den analysierten 491 MS-Patienten 17,1 % von einer neurologischen Komorbidität betroffen waren (327), ist der Anteil von 27,4 % beziehungsweise von 20,6 % (ohne Migräne) in der durchgeführten Analyse mit 570 MS-Patienten größer. Bei Betrachtung der einzelnen neurologischen Komorbiditäten im Speziellen kann man sehen, dass sich die Prävalenz der Epilepsie mit 0,9 % am unteren Ende des in der Literatur angegebenen Prävalenzbereiches von 0,89 % und 8,06 % befindet (302). Von allen in der Tabelle 82 aufgelisteten Häufigkeiten sticht die norwegische Studie von Benjaminsen, Myhr et al. aus dem Jahr 2017 heraus: Zum einen liegt die MS-Population mit 431 Personen auf einem ähnlichen Niveau wie die durchgeführte MS-Studie mit 570 Patienten. Zum anderen sind die errechneten Prävalenzen von 4,4 % (329) und 4,0 % fast identisch.

Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu den Häufigkeiten des Restless-Legs-Syndroms: Mit 2,5 % befindet sich die Prävalenz in der durchgeführten MS-Studie deutlich unter den in der Literatur angegebenen Spanne von 14,4 % bis 57,5 % (302) und den in der Tabelle 82 aufgelisteten Werte von 21,6 % (332) bis 40 % (331).

Hinsichtlich der Trigeminusneuralgie war die Häufigkeit von 1,6 % im Vergleich zu den Prävalenzen in den beiden systematischen Reviews (3,8 % (335) und 4,0 % (336)) ebenfalls niedriger. Des Weiteren wurden im systematischen Review über autoimmunologische Komorbiditäten von MS auch Angaben zu den Häufigkeiten von Myasthenia gravis (0 % bis 0,56 %) und dem Guillain-Barre Syndrom (0,11 % bis 1,66 %) bei Multipler Sklerose gemacht (174). Zu den anderen Komorbiditäten wie dem Karpaltunnelsyndrom, dem Spannungskopfschmerz oder Morbus Parkinson konnten in der Literatur keine passende Vergleichsstudien gefunden werden. Hinsichtlich der Häufigkeit der Epilepsie in der deutschen Bevölkerung liegt die Lebenszeitprävalenz laut einem Bericht des Informationszentrums Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie und einer weiteren Webseite bei 3 % bis 4 % in der deutschen Bevölkerung (339), (340). Die Prävalenz in der vorliegenden MS-Studie (0,9 %) liegt somit unter dem Niveau in der Allgemeinbevölkerung. Bezüglich der Trigeminusneuralgie finden sich Prävalenzwerte von 0,04 % und 0,05 % unter den deutschen Bürgern (341), (342). Im Vergleich dazu ist der Wert von 1,6 % in der MS-Studie verhältnismäßig deutlich größer. Des Weiteren stimmen mehrere Berichte in der Literatur in ihren Angaben überein, dass die Prävalenz des Restless-Legs-Syndroms in Deutschland zwischen 2 % und 10 % liegt (343), (344), (345). Demzufolge liegt die Häufigkeit von 2,5 % in der durchgeführten Studie am unteren Ende dieses Bereichs. Im Hinblick auf die Häufigkeit des Karpaltunnelsyndroms (CTS) in der Normalbevölkerung fand sich in der Literatur eine Angabe von 3 % bis 6 % (346), weshalb man sagen kann, dass sich auch die Prävalenz des CTS von 3 % unteren Bereich befindet.

5.13 Orthopädie/ Unfallchirurgie

Im Hinblick auf die Prävalenz muskuloskeletaler Begleiterkrankungen im Allgemeinen aus dem orthopädischen und unfallchirurgischen Bereich gibt es nicht viele veröffentlichte Studien. Eine dieser Analysen ist die im Jahr 2014 publizierte Studie aus Schweden, die bei den psychiatrischen und kardiovaskulären Komorbiditäten bereits erwähnt wurde: Die gesamte Prävalenz muskuloskeletaler Begleiterkrankungen unter den über 10.700 MS-Patienten wurde je nach Klassifizierung der muskuloskeletalen Krankheiten zwischen 22,0 % und 43,5 %

angegeben (145). Im Kontrast dazu wird in der bereits bekannten kanadischen Analyse von 2010 die Prävalenz der muskuloskeletalen Komorbiditäten zum Zeitpunkt der ersten klinischen MS-Symptome mit 2,8 % und zum Zeitpunkt der MS-Diagnose mit 6,9 % angegeben (98). Ein denkbarer Grund für diese Diskrepanz ist wahrscheinlich die Tatsache, dass in der kanadischen Studie nur die Prävalenzwerte vor und zum Zeitpunkt der MS-Diagnose berechnet wurden, die Häufigkeiten nach der Diagnose aber nicht in die Studie miteinbezogen wurden. Deshalb sind die Werte im Vergleich zur schwedischen Arbeit von 2014 deutlich geringer. Im Kapitel der gastrointestinalen Begleiterkrankungen wurde bereits ein systematischer Review von 2015 zitiert, in dem von dem kanadischen Forscherteam um Marrie Ruth Ann auch Prävalenzwerte zu einzelnen muskuloskeletalen Komorbiditäten bei Multipler Sklerose beschrieben wurden: So wurde die Prävalenz einer Fibromyalgie bei Multipler Sklerose mit 1,73 % bis 6,82 % angegeben (172). Zudem ist die schon mehrfach zitierte MS-Studie von 2016 aus Kanada hervorzuheben, in der die Prävalenz unter den 23.382 Patienten bei 1,31 % lag, wohingegen der Anteil in der Kontrollgruppe der Studie nur 0,46 % betrug. Darüber hinaus waren unter den 16.803 Frauen 1,54 % und unter den 6.579 Männern 0,73 % von einer Fibromyalgie betroffen. Anzumerken ist auch, dass sich die Häufigkeit fünf Jahre vor der MS-Diagnose auf einem Niveau von 0,67 % befand und sich zum Zeitpunkt der MS-Diagnose auf 1,5 % steigerte (85).

Hinsichtlich der Häufigkeit einer Arthritis bei Multipler Sklerose gaben die Autoren des systematischen Reviews einen weiten Prävalenzbereich zwischen 2,97 % bis 26,0 % an (172). Dabei ist wieder die eingangs zitierte Studie aus Kanada aus dem Jahr 2010 zu nennen, in der die Prävalenz einer Gelenkentzündung unter den 8.581 Patienten beim ersten klinischen Auftreten der MS bei 1,6 % lag und sich bis zur MS-Diagnose auf 4,1 % vergrößerte (98). Für die Operation von künstlichen Kniegelenken gaben die Autoren einen Prävalenzbereich von 0,99 % bis 1,52 % an, für Hüftoperationen eine Spanne zwischen 0,50 % und 1,52 % (172). Im unfallchirurgischen Bereich ist zudem die Häufigkeit von Frakturen bei Multipler Sklerose wichtig. Bei der Literaturrecherche wurde ersichtlich, dass es hauptsächlich Studien gibt, die das Risiko von Frakturen in einer MS-Population im Vergleich zur Kontrollgruppe berechnen, genaue Prävalenzangaben sind meistens nicht vorhanden: So berichten zwei chinesische Metaanalysen von 2014 (347) beziehungsweise von 2015 von einem erhöhten Frakturrisiko unter MS-Patienten. In der Metaanalyse von 2015 wurde ferner hervorgehoben, dass vor allem bei Frauen das Risiko stark erhöht ist. Dies kann mit der niedrigeren Knochenmasse erklärt werden (348). Teilweise wurden in der Literatur aber auch Arbeiten publiziert, in denen das Risiko einer Fraktur unter den MS-Patienten niedriger war als in der Vergleichsgruppe. So

betrug die Prävalenz in einer großen amerikanischen Studie von 2018 unter den 5.692 MS-Patienten 1,6 %, wohingegen der Anteil unter den 28.460 Kontrollpersonen doppelt so hoch bei 3,2 % lag (349). Mit den Frakturen ist in der Literatur auch die Osteoporose verbunden. Bezüglich deren Häufigkeit bei Multipler Sklerose stimmen eine polnische Studie von 2016 (72 Patienten, 15,3 % (350)) und eine kanadische Studie von 2009 (9.346 Patienten, 15,4 %, (351)) trotz eines großen Unterschieds in der Teilnehmerzahl in ihren Prävalenzangaben überein. Im Hinblick auf die Beziehung von Multipler Sklerose und Osteoporose berichteten mehrere Studien, dass die MS mit einer reduzierten Knochen-massendichte und einem Vitamin-D-Mangel assoziiert ist. Niedrige Vitamin-D-Spiegel sollen mitverantwortlich sein, dass sich bei den MS-Patienten eine Osteoporose ausbildet (352). So konnte in einer britischen Studie von 2016 mithilfe von Labormessungen und der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) nachgewiesen, dass viele Teilnehmer während ihrer MS-Schübe eine niedrige Knochendichte und einen Vitamin-D-Mangel hatten (353). Die Osteoporose ist wiederum mit einer sinkenden Mobilität der Patienten verbunden, wodurch folglich auch das Risiko für Stürze und Frakturen erhöht wird (354). In der nächsten Tabelle werden weitere aktuelle Arbeiten zu orthopädischen Komorbiditäten aufgelistet.

Tabelle 83: Übersicht verschiedener Studien zu Erkrankungen aus der Unfallchirurgie/ Orthopädie bei Multipler Sklerose

Autor und Jahr	Titel der Arbeit	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Fraktur	Marrie, Cutter et al. 2009	9.346	15 %	(351)
	Moen, Celius et al. 2011	72	24 %	(355)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602	12,6 %	(124)
		Kontrolle n = 61.828	11,4 %	
Arthritis	Marck, Neate et al. 2016	2.399	13,7 %	(67)
		In Europa 618	7,8 %	
	Marrie, Hanwell 2013 Compared to general population	Review article	similar	(253)
	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.762	16,0 %	(95)
	Horton, Rudick et al. 2010	404	3,0 % - 6,2 %	(322)
	Edwards, Munsell et al. 2018 Insgesamt 5 Millionen	jährliche Kohorte zwischen ~ 23.600 und ~ 35.700	5,0 -10 %	(183)
Fibromyalgie	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.805		(98)
		MS-onset MS-diagnosis	0,6 % 2,2 %	
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	3,6 %	(122)

	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.822	4,9 %	(95)
	Marrie, Elliott et al. 2015	4.875 Kontrolle n = 24.533	12,6 % 5,3 %	(104)
Osteoporose	Ogino, Shiozawa et al. 2018	235 mit Kontrolle n ~ 2.970.000	21 % 2 %	(173)
	Fiest, Fisk et al. 2015	949	6,0 %	(122)
	Horton, Rudick et al. 2010	404	3,2 % - 5,5 %	(322)
	Bisson, Finlayson et al. 2019	783 mit Kontrolle N = 3.915	16 % – 26 % 6 % – 15 %	(356)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	0,5 % 0,3 %	(124)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	1,7 % 12,6 %	(114)
Rückenschmerzen (low) back pain	Marck, Neate et al. 2016	2.399 In Europa 618	36,2 % 31,9 %	(67)
	Ogino, Shiozawa et al. 2018	235 mit Kontrolle n ~ 2.970.000	29 % 9 %	(173)
	Foley, Vesterinen et al. 2013	Systematic review	20,0 %	(335)
	Kern, Cepeda et al. 2020	5.691	21,8 %	(110)
Orthopädische/ unfallchirurgische Operation	Marrie, Horwitz et al. 2008 Knee replacement Hip replacement	8.858 8.862	1,5 % 1,3 %	(95)
	Marrie, Horwitz et al. 2010 Knee replacement Hip replacement	8.835 MS-onset MS-diagnosis 8.827 MS-onset MS-diagnosis	0,9 % 0,17 % 0,03 % 0,14 %	(98)
	Horton, Rudick et al. 2010 Hip replacement knee replacement	404	0,5 % 0,99%– 1,5 %	(322)

Im Vergleich zum eingangs erwähnten Prävalenzbereich musculoskeletaler Komorbiditäten bei Multipler Sklerose von 22,0 % und 43,5 % in der schwedische Studie von 2014 (145) ist die Prävalenz in der durchgeführten MS-Studie etwas kleiner (20,4 %), aber deutlich größer als die Werte der kanadischen Studie von 2010 (2,8 % bzw. 6,9 % (98)). Alle Begleiterkrankungen, die sowohl in der vorliegenden Analyse auftreten als auch in der Literatur beschrieben wurden, haben gemeinsam, dass die Prävalenzwerte in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten kleiner sind als die Angaben in publizierten Studien (siehe Tabelle 83): So liegt die Osteoporose

(1,9 %) unter dem Bereich von 3,2 % (322) bis 21 % (173) und die Arthritis (0,4 % bzw. 2,2 % mit Arthrose) unter den Häufigkeiten von 2,97 % bis 26,0 % (172).

Im Gegensatz dazu liegt die Prävalenz der Frakturen mit 3,7 % über der Häufigkeit von 1,6 % in der großen amerikanischen Studie von 2018 (349), aber auch deutlich niedriger als die in der Tabelle 83 genannten Werte von 15 % (351) und 24 % (355). Die Prävalenz der orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen von 2,1 % ist schwer mit den Studienergebnissen aus der Literatur zu vergleichen, da in diesen hauptsächlich Angaben zu einzelnen Operationen wie ein Kniegelenksersatz oder ein Hüftgelenksersatz gemacht wurden. Im Kontrast zum angegebenen Prävalenzbereich von 1,73 % bis 6,82 % (172) wurde in der vorliegenden MS-Studie keine Fibromyalgie dokumentiert (0,0 %). Zu den anderen in der Studie aufgetretenen Komorbiditäten wie einem Bandscheibenvorfall, dem LWS-Syndrom, einem Bänderriss, einer Skoliose, einer Luxation oder einem Syndrom der Brustwirbelsäule konnten in der Literatur keine geeigneten Vergleichsstudien mit MS-Patienten gefunden werden.

Im Hinblick auf die Prävalenzen in der Normalbevölkerung kann bezüglich der Gelenkentzündungen Folgendes festgestellt werden: In der etwas älteren Version der GEDA-Studie von 2009 wurden sowohl die Arthrose als auch die (akute) Arthritis auf ihre Häufigkeiten untersucht. So betrug die Prävalenz der Arthrose in der deutschen Normalbevölkerung bei den Frauen 23,1 % und bei den Männern 13,7 % im Jahr 2009. Die Häufigkeiten der Arthritis waren kleiner und lagen bei den weiblichen Personen bei 6,0 % und bei den männlichen Befragten bei 3,1 %. (154). In der aktuellsten Version der GEDA-Studie von 2014/15 wurde nur noch die Prävalenz der Arthrose in Deutschland analysiert. Demnach lag die Häufigkeit einer degenerativen Gelenkabnutzung unter allen Erwachsenen bei 17,9 % im 12-monatigen Zeitraum der Studie. Zudem war der Anteil bei den Frauen höher (21,8 %) als bei den Männern (13,9 %). Ferner stieg die Häufigkeit mit zunehmendem Alter der Teilnehmer an, weshalb bei den Personen über 65 Jahren 48,1 % der Frauen und 31,2 % der Männer betroffen waren (357). Auch die Gesundheitsberichterstattung des Robert-Koch-Instituts von 2010 stimmt mit diesen hohen Prävalenzwerten überein: Laut dem Bericht liegt die Lebenszeitprävalenz einer Arthrose bei den Frauen bei 25 % und bei den Männern bei einem Sechstel (16,7%) (358). Schlussfolgernd kann man zusammenfassen, dass die Häufigkeit der Arthrose von 1,8 % und die Prävalenz der (akuten) Arthritis von 0,4 % unter den 570 MS-Patienten deutlich geringer ist als die zugehörigen Werteangaben in der deutschen Normalbevölkerung.

In der bereits mehrfach erwähnten GEDA Studie, die durch das Robert-Koch-Institut durchgeführte wurde, wurde auch die Häufigkeit der Osteoporose in den Jahren 2014 und 2015

analysiert: Demnach lag die 12-Monatsprävalenz in der Studie bei insgesamt 5,0 % unter den Teilnehmern, wobei sie bei den Frauen mit 7,8 % höher war als bei den Männern (2,0%) (359). Darüber hinaus waren in den Angaben des Robert Koch-Instituts bezüglich der GEDA Studie von 2009 auch Daten zur lebenslangen Prävalenz von Osteoporose vorhanden. Unter allen Erwachsenen lag die Lebenszeitprävalenz bei 11,9 %, bei den weiblichen Studienteilnehmern bei 17,6 % und bei den männlichen Befragten vergleichsweise niedriger bei 5,2 %. Zudem wurden in einer Grafik des veröffentlichten Berichts auch die Häufigkeiten in den einzelnen Bundesländern dargestellt: Die Lebenszeitprävalenz in Bayern befand sich bei den weiblichen Personen ungefähr auf einem Niveau von 17 % und bei den Männern bei 4 % (360). Im Kontrast zu diesen Angaben hat die Prävalenz der Osteoporose in der durchgeführten MS-Studie mit 1,9 % einen deutlich kleineren Wert.

In Hinsicht auf die Prävalenz von Bandscheibenvorfällen war es eher schwieriger, aussagekräftige Informationen zur exakten Prävalenz in Deutschland zu erhalten. So wurde die Jahresprävalenz lumbaler Bandscheibenvorfälle im Jahr 2016 mit durchschnittlich 1 % bis 2,5 % angegeben. Die Lebenszeitprävalenz bei den Personen, die jünger als 35 Jahre alt sind, lag bei 3,5 %, bei den Personen zwischen 45 und 55 Jahren hingegen bei über 20 % (361). Diesbezüglich ist zu beachten, dass die cervikalen Bandscheibenvorfälle beispielsweise nicht in die angegebenen Prävalenzen miteinbezogen wurden. Zu diesen konnten keine Daten in der Literatur gefunden werden. Aufgrund dessen kann man die Häufigkeit von 4,4 % in der vorliegenden Analyse mit 570 MS-Patienten nicht exakt mit der Prävalenz in der Normalbevölkerung vergleichen. Nichtsdestotrotz lässt sich angesichts der Prävalenz von bis zu 20 % und der Tatsache, dass ein Großteil der 25 betroffenen Patienten (siehe 4.18, Seite 89) über 50 Jahre alt ist vermuten, dass die Häufigkeit in der deutschen Allgemeinbevölkerung höher ist. Zu den anderen orthopädischen beziehungsweise unfallchirurgischen Begleiterkrankungen wie den Frakturen, Bänderrissen oder den Luxationen konnten in der Literatur keine passende Prävalenzangaben aus der Normalbevölkerung Deutschlands gefunden werden.

5.14 Allgemein Chirurgie/ Viszeralchirurgie

Im Hinblick auf die Häufigkeit von operativen Eingriffen bei MS-Patienten konnte bis auf vier veröffentlichte Arbeiten keine weiteren Studien in der Literatur gefunden werden: So kamen die Autoren eines systematischen Reviews von 2013 mithilfe von 33 Fallkontrollen zu dem Schluss, dass eine Tonsillektomie und eine Appendektomie unter dem 20. Lebensjahr mit dem Risiko assoziiert ist, eine MS zu entwickeln (362). Bereits im Jahr 2000 wurde von der University of Cambridge eine Arbeit publiziert, in welcher von den 639 MS-Patienten schon 93 % eine Tonsillektomie oder Adenektomie hatten.

Unter den 443 Kontrollpersonen lag der Anteil bei 84 % (363). In einer neueren, großen Studie von 2011 aus Stockholm waren 3,28 % von den 20.542 MS-Patienten schon einmal von einem operativen Eingriff an der Appendix betroffen, in der Vergleichsgruppe mit über 204.000 Personen lag der Anteil mit 3,19 % nur minimal geringer (364). Im Vergleich dazu lag die Rate einer Appendektomie in einer kleinen Studie aus Malaysia von 2020 unter den 49 MS-Patienten bei 18,4 % und in der Kontrollgruppe (880 Personen) bei 6,7 % (365). Folglich lag die Häufigkeit einer Appendektomie von 4,6 % in der vorliegenden MS-Studie mit 570 Personen prozentual gesehen zwischen diesen beiden Studien. Zu den weiteren Operationen wie die Hysterektomie, die Cholezystektomie oder die Leisten-hernien-OP konnten keine geeigneten Vergleichsstudien gefunden werden. Im Hinblick auf Prävalenzangaben aus der deutschen Normalbevölkerung konnten in der Literatur nur Daten zu der jährlichen Anzahl der operativen Eingriffe gewonnen werden, die mit den Häufigkeiten in der MS-Studie nicht verglichen werden können.

5.15 Sonstige Erkrankungen

Im Rahmen der durchgeführten MS-Studie wurden bei den 570 MS-Patienten etliche weitere Begleiterkrankungen aus verschiedenen klinischen Fächern wie der Nephrologie oder der Augenheilkunde festgestellt. Bezüglich der Prävalenzen dieser Komorbiditäten kamen in der Literatur vor allem Studienangaben zu nephrologischen Erkrankungen, zur Anämie und zu Krankheiten des Auges vor. Im Hinblick auf die renalen Komorbiditäten wurden im systematischen Review zur Inzidenz und Prävalenz von gastrointestinalen, muskuloskeletalen, renalen und visuellen Begleiterkrankungen von 2015 sechs Studien eingeschlossen: So beläuft sich die Häufigkeit unspezifischer Nierenerkrankungen auf 0,74 % bis 2,49 % und die Prävalenz des akuten Nierenversagens bei Multipler Sklerose auf 0 % bis 0,78 % (172). Demnach lag der Anteil der Personen mit einer akuten Niereninsuffizienz unter den

898 MS-Patienten in der populationsbasierten, taiwanesischen Studie von 2010 bei 0,8 % im Vergleich zu 0,6 % unter den 4.490 Kontrollpersonen. Zudem war die Häufigkeit einer Flüssigkeitshaushalt- und Elektrolytstörung in der MS-Population mit 2,9 % vergleichsweise deutlich größer als der Anteil von 0,6 % in der Kontrollpopulation (103).

Um eine Aussage zu der Häufigkeit visueller Begleiterkrankungen zu machen, schlossen die Autoren des systematischen Reviews sieben Studie ein, in denen der Prävalenzbereich von Erkrankungen des Auges zwischen 3,32 % und 6,5 % lag. Im Speziellen wurden für die Häufigkeit des Katarakts Werte zwischen 0,74 % und 12,1 % und für das Glaukom Prävalenzen zwischen 1,24 % und 3,5 % angegeben (172). Wie bei den musculoskeletalen Komorbiditäten wurde in der Studie aus Kanada von 2010 auch die Prävalenz von visuellen Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose analysiert: Zum Zeitpunkt der ersten klinischen MS-Symptome lag sie bei 0,78 % und darauffolgend zum Zeitpunkt der MS-Diagnose bei 2,0 % (98). Bezüglich der Prävalenz von Gicht bei MS hoben die Autoren des systematischen Reviews eine dänische populationsbasierte Kohortenstudie hervor, in der die Häufigkeit zum Zeitpunkt der MS-Diagnose bei 0,09 % lag (123). Ferner erwähnten die Verfasser des Reviews, dass sich die Inzidenzen und Prävalenzen in den MS-Populationen von zwei Studien nicht von den zugehörigen Vergleichsgruppen unterschieden (172). Im systematischen Review von 2015 zu den Autoimmunerkrankungen bei Multipler Sklerose wurden auch Prävalenzen zur Anämie genannt. Hierbei differenzierten die Autoren zwischen perniziöser Anämie (0 % bis 2,44 %) und autoimmuner hämolytischer Anämie (0,02 % bis 1,11 %). Die Häufigkeit einer Eisenmangelanämie bei Multipler Sklerose wurde aber nicht erwähnt (174).

Tabelle 84: Übersicht verschiedener Studien zu weiteren Komorbiditäten bei MS

In der nachfolgenden Tabelle finden sich weitere Prävalenzwerte von sonstigen Komorbiditäten bei MS

Begleiterkrankungen	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Renale Erkrankungen („kidney disease“)	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.799		(98)
		MS-onset	0,4 %	
		MS-diagnosis	0,5 %	
	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.805	1,5 %	(95)
	Horton, Rudick et al. 2010	404	0,74 % - 1,7 %	(322)
	Marck, Neate et al. 2016	2.399	0,9 %	(67)
		In Europa 618	0,5 %	
	Christiansen, Christensen et al. 2010 Akutes Nierenversagen	13.963 Kontrolle n = 66.407	0,5 % 0,6 %	(123)
	Jadidi, Mohammadi, et al. 2013	7664 Kontrolle 66.214	0,35 % 0,34 %	(146)

	Lo, Taylor et al. 2020 Chronische Nierenerkrankungen	1.518 Symptom onset Time of study	0,3 % 1,3 %	(114)
Anämie	Kang, Chen et al. 2010 Populationsbasiert	898 mit Kontrolle n = 4.490	2,7 % 0,6 %	(103)
	Ogino, Shiozawa et al. 2018 Eisenmangelanämie	235 mit Kontrolle n ~ 2.970.000	16 % 6 %	(173)
	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.817	12,6 %	(95)
	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.672 MS-onset MS-diagnosis	4,3 % 6,0 %	(98)
	Horton, Rudick et al. 2010	404	2,5 % - 7,2 %	(322)
	Marck, Neate et al. 2016	2.399 In Europa 618	6,4 % 6,1 %	(67)
	Tetty, Siejka et al. 2016	198 mit Kontrolle n = ~ 20.600.000	12,63 % 1,83 %	(108)
	Koudriavtseva, Renna et al. 2015	187 200	18,7 % 9,5 %	(366)
	Kern, Cepeda et al. 2020	5.691	11,6 %	(110)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	7,2 % 13,3 %	(114)
Augenerkrankungen im Allgemeinen	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.983 MS-onset MS-diagnosis	0,78 % 2,0 %	(98)
	Castelo-Branco, Chiesa et al. 2020	6.602 Kontrolle n = 61.828	2,4 % 1,2 %	(124)
	Lo, Taylor et al. 2020	1.518 Symptom onset Time of study	2,7 % 14,3 %	(114)
Katarakt	Fiest, Fisk et al. 2015	949	4,4 %	(122)
	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.819	12,1 %	(95)
	Horton, Rudick et al. 2010	404	0,74 % - 6,0 %	(322)
	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.716 MS-onset MS-diagnosis	0,5 % 1,1 %	(98)
Uveitis	Marrie, Hanwell 2013 Compared to general population	Review article	1,3 % increased	(253)
	Horton, Rudick et al. 2010	404	1,5 %	(322)
	Marrie, Horwitz et al. 2008	8.769	3,3 %	(95)

	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.733 MS-onset MS-diagnosis	0,5 % 1,3 %	(98)
Glaukom	Fiest, Fisk et al. 2015	949	1,5 %	(122)
	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.838	3,2 %	(95)
	Horton, Rudick et al. 2010	404	1,2 % - 2,0 %	(322)
	Marrie, Horwitz et al. 2010	8.798 MS-onset MS-diagnosis	0,2 % 0,56 %	(98)

Beim Vergleich der Prävalenz der Anämie in der durchgeführten MS-Studie mit den Werten aus der Literatur ist erkennbar, dass sich die Häufigkeit von 3,5 % im Prävalenzbereich von 2,7 % (103) bis 18,7 % (366) eher im unteren Niveau befindet. In Europa wird die Häufigkeit in der Literatur zwischen 5 % und 10 % angegeben (367). Die Prävalenz in der vorliegenden Analyse ist mit 3,5 % somit kleiner. Bei Gegenüberstellung der Häufigkeit der renalen Erkrankungen von 2,3 % mit dem angegebenen Prävalenzbereich von 0,35 % bis 2,49 % für unspezifische Nierenerkrankungen kann man sagen, dass der Wert von 2,3 % im oberen Bereich liegt. Hinsichtlich des akuten Nierenversagens bei Multipler Sklerose befindet sich die Prävalenz von 0,5 % in der publizierten Spanne von 0 % bis 0,78 % (172). Im Rahmen der bereits mehrfach zitierten GEDA-Studie von 2009 ergab sich eine Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung von unter 2 % für chronische Nierenerkrankungen (216). Wenn man die Häufigkeit des akuten Nierenversagens (0,5 %) abzieht, ist die Prävalenz von 1,8 % für eher chronische Nierenerkrankungen somit der Angabe aus der deutschen Normalbevölkerung von unter 2 % entsprechend. Bezüglich der Hyperurikämie lässt sich die Häufigkeit von 1,8 % nicht mit der Prävalenz von 0,09 % vergleichen, da eine Hyperurikämie nur die Ursache einer Gicht dargestellt. Hinsichtlich der visuellen Komorbiditäten lässt sich feststellen, dass sich die Häufigkeit des Katarakts von 1,2 % im unteren Bereich von 0,74 % bis 12,1 % befindet und die Prävalenz des Glaukoms von 0,9 % außerhalb der Spanne von 1,24 % bis 3,5 % liegt (172). Zudem ist auch die Uveitis (0,5 %) prozentual weniger aufgetreten als entsprechende Werte aus der Literatur (1,5 % (322) bis 3,3 % (95)). In der Literatur konnten für die Häufigkeit unter den deutschen Bürgern nur Angaben zum Glaukom gewonnen werden. So soll in Deutschland etwa ein Prozent der Bevölkerung von einem grünen Star betroffen sein (368) und damit fast genauso viel wie unter den 570 MS-Patienten (0,9 %).

5.16 Kombination verschiedener Komorbiditäten

Interessant gestaltet sich auch die Frage, ob bestimmte Komorbiditäten von Multipler Sklerose verstärkt mit anderen Begleiterkrankungen zusammen auftreten.

Tabelle 85: Kombinationen der verschiedenen Begleiterkrankungen

Für den obigen Zusammenhang wurde eine entsprechenden Kreuztabelle erstellt, in der alle Krankheiten, die zusätzlich neben MS auftreten, miteinander kombiniert werden. Die grün hinterlegten Felder heben die jeweils häufigsten Begleiterkrankungen bei den einzelnen Komorbiditäten hervor. Die Bedeutungen der Abkürzungen finden sich unten in der Legende.

	AH	DM	M	KV	RE	GI	AU	TU	PS	EN	NE	HA	CH	OU	UR	SO
AH	119	18	9	44	25	16	4	14	35	24	26	8	21	31	34	35
DM	18	35	2	11	9	6	1	2	14	6	9	2	6	13	10	13
M	9	2	50	10	3	10	4	5	18	8	11	3	9	11	4	3
KV	44	11	10	105	21	22	4	10	31	26	29	6	21	32	26	28
RE	25	9	3	21	68	11	3	8	19	11	21	5	13	20	17	26
GI	16	6	10	22	11	60	5	5	21	11	21	4	16	15	10	19
AU	4	1	4	4	3	5	21	3	7	3	3	3	4	5	5	6
TU	14	2	5	10	8	5	3	62	25	15	21	1	20	18	14	15
PS	35	14	18	31	19	21	7	25	155	28	49	9	34	35	29	42
EN	24	6	8	26	11	11	3	15	28	72	26	5	19	14	12	17
NE	26	9	11	29	21	21	3	21	49	26	117	9	25	36	19	29
HA	8	2	3	6	5	4	3	1	9	5	9	32	9	7	2	9
CH	21	6	9	21	13	16	4	20	34	19	25	9	91	29	16	18
OU	31	13	11	32	20	15	5	18	35	14	36	7	29	116	30	21
UR	34	10	4	26	17	10	5	14	29	12	19	2	16	30	86	23
SO	35	13	3	28	26	19	6	15	42	17	29	9	18	21	23	114

Legende:

AH = Arterielle Hypertonie, **DM** = Diabetes mellitus, **M** = Migräne, **KV** = kardiovaskuläre Erkrankung, **RE** = respiratorische Erkrankung, **GI** = gastrointestinale Erkrankung, **AU** = Autoimmunerkrankungen, **TU** = Tumorerkrankungen, **PS** = psychiatrische Erkrankungen, **EN** = endokrinologische Erkrankungen, **NE** = neurologische Erkrankungen, **HA** = Hauterkrankungen, **CH** = Allgemein- und Viszeralchirurgie, **OU** = Orthopädie/ Unfallchirurgie, **UR** = urologische Erkrankung, **SO** = Sonstige Erkrankung

Bei Betrachtung der in der Kreuztabelle auf Seite 178 dargestellten Komorbiditäten ist vor allem auffällig, dass viele Begleiterkrankungen von Multipler Sklerose gleichzeitig auch mit einer psychiatrischen Erkrankung auftreten. So ist die Spalte der psychiatrischen Krankheiten am häufigsten grün hinterlegt. Insbesondere bei den neurologischen Komorbiditäten kommt in 41,9 % der 117 Fälle auch eine psychiatrische Begleiterkrankung vor. Zudem sind die neurologischen Erkrankungen bei MS auch gehäuft mit zusätzlichen Krankheiten aus dem Bereich der Unfallchirurgie und Orthopädie kombiniert (30,8 %). In den oberen Zeilen der Kreuztabelle finden sich die Begleiterkrankungen, die das Herz und die Gefäße betreffen. Da es bereits in der Literatur als gesichert gilt, dass sich Krankheiten wie Bluthochdruck und andere kardiovaskuläre Erkrankungen gegenseitig beeinflussen (369), ist es nicht verwunderlich, dass die arterielle Hypertonie mit anderen kardiovaskulären MS-Komorbiditäten in Kombination am häufigsten auftritt (37,0 % der 119 Fälle mit Bluthochdruck). Demgegenüber stehen 41,9 % der 105 MS-Patienten, die neben einer kardiovaskulären Erkrankung zusätzlich auch unter Bluthochdruck leiden. Ferner deutet nach akutem Forschungsstand auch vieles darauf hin, dass metabolische Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus auch mit kardiovaskulären Krankheiten assoziiert sind (369). Auch in der durchgeführten Studie mit 570 MS-Patienten haben mehr als die Hälfte der 35 Personen mit der Zuckerkrankheit auch eine arterielle Hypertonie (51,4 %). Dieser Zusammenhang steht ganz im Sinne des Phänomens des metabolischen Syndrom, dass Faktoren wie Übergewicht, Bluthochdruck, erhöhte Cholesterinwerte und Zuckerwerte kardiovaskuläre Krankheiten und Diabetes mellitus begünstigen. Auf die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms wie erhöhte Cholesterinwerte oder Adipositas wird im Folgenden Punkt 5.17 eingegangen. Bei den respiratorischen MS-Komorbiditäten tritt am häufigsten die arterielle Hypertonie als weitere Krankheit auf (36,8 % der 68 MS-Patienten), die gastrointestinalen Begleiterkrankungen sind am öftersten mit den kardiovaskulären Krankheiten kombiniert (36,7 % der 60 betreffenden Personen). Unter den 21 Personen, die neben der Multiplen Sklerose auch unter einer Autoimmunerkrankung leiden, sind es 33,3 %, die zusätzlich noch eine psychiatrische Begleiterkrankung haben. Jeweils 23,8 % der 21 betreffenden Patienten klagen zudem über eine urologische Komorbidität oder über eine Krankheit aus dem orthopädischen beziehungsweise unfallchirurgischen Bereich. Aufgrund der verhältnismäßig geringen Patientenzahl von 21 Personen lässt sich bei den Autoimmunerkrankungen eine eher mäßige Aussage zu kombinierten Begleiterkrankungen machen im Vergleich zu den kardiovaskulären Komorbiditäten mit über 100 Studienteilnehmern. Das Gleiche gilt für die Hauterkrankungen, bei denen jeweils 28,1 % der 32 Personen zusätzlich

von einer psychiatrischen, einer neurologischen oder einer anderen Krankheit betroffen sind und 25,0 % noch einen Bluthochdruck haben. Welche weitere Komorbidität vor allem mit Hauterkrankungen gehäuft auftritt, ist hier nicht ersichtlich. Im Gegensatz dazu kann man bei den malignen Begleiterkrankungen wieder eine aussagekräftige Feststellung machen: So sind auch die Tumorerkrankungen am häufigsten mit psychiatrischen Komorbiditäten kombiniert, gefolgt von operativen Eingriffen aus der Viszeral- und Allgemein Chirurgie. Das liegt wahrscheinlich daran, dass einige Tumore als Therapieansätze operative Resektionen erfordern. Ein Exempel wäre die Hysterektomie, die in der vorliegenden, durchgeführten Studie gehäuft vorkam und beispielsweise bei Uteruskarzinomen angewendet wird (370).

Weitere Komorbiditäten wie endokrinologische oder urologische Begleiterkrankungen treten oft mit psychiatrischen Krankheiten (38,9 % und 33,7 %) und arterieller Hypertonie (33,3 % und 39,5 %) auf. Bei den Erkrankungen des hormonellen System sind es zusätzlich auch noch die kardiovaskulären Begleiterkrankungen (36,1%), die in Kombination als Komorbiditäten von Multipler Sklerose stehen, bei den Komorbiditäten aus der Urologie kommen häufig Einträge aus dem Bereich der Orthopädie und Unfallchirurgie (34,9 %) in der Patientengeschichte vor. Auch die operativen Eingriffe aus der Allgemein- und Viszeralchirurgie finden sich genauso wie orthopädische oder unfallchirurgische Komorbiditäten häufig in Kombination mit psychiatrischen Begleiterkrankungen bei MS wieder.

Wie bereits eingangs erwähnt, fällt in der Tabelle 85 vor allem auf, dass die psychiatrischen Komorbiditäten am häufigsten mit anderen physischen Begleiterkrankungen kombiniert sind. Auch in der Literatur wird dieser Zusammenhang mehr und mehr analysiert. So konnte in der bereits erwähnten populationsbasierten Studie aus Kanada von 2016 über 9.600 MS-Patienten und über 41.000 Kontrollpersonen gezeigt werden, dass psychiatrische Komorbiditäten wie Angststörungen, bipolare Störungen oder Depressionen vermehrt mit physischen Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie (287). Auch in einer aktuelleren, kanadischen Studie von 2018 mit 3.514 MS-Patienten konnten diese Assoziationen nachgewiesen werden. Darüberhinaus wiesen die Autoren darauf hin, dass die Präsenz von mehr als einer Komorbidität wie zum Beispiel die Kombination aus einer chronischen Lungenerkrankung und einer KHK, das Risiko einer psychiatrischen Komorbidität zusätzlich erhöht (371).

5.17 Risikofaktoren

Wie bereits im Punkt 4.2 auf Seite 41 dargestellt, wurden neben den Komorbiditäten von Multipler Sklerose mithilfe der durchgeführten Studie auch mögliche Risikofaktoren analysiert, denen die 570 Patienten im Laufe ihres Lebens exponiert waren. Auf den nächsten Seiten werden nun die einzelnen Risikofaktoren hinsichtlich ihrer Geschlechter- und Altersverteilung und den MS-Verlaufsformen mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

5.17.1 Rauchen

Im Kapitel 4.2.1 wurde schon genannt, dass das Geschlechterverhältnis unter den 185 Personen, die rauchen oder in der Vergangenheit geraucht haben, bei 47,6 % männlichen und 52,5 % weiblichen Personen liegt. Ferner sind 50,8 % über 50 Jahre und 49,2 % unter 50 Jahre alt. Im Hinblick auf die Raucherprävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung haben laut der aktuellsten Version der GEDA-Studie von 2014/15 47,5 % der befragten Frauen in ihrem Leben schon einmal geraucht, bei den Männern hat der Anteil einen höheren Wert von 62,0 % (372). Im Kontrast dazu liegen die Häufigkeiten in der durchgeführten MS-Studie unter den 570 Patienten deutlich niedriger (weiblich: 25,1 %, männlich: 47,8 %). Die Prävalenz der aktuell Rauchenden im Jahr 2014/15 lag in Bayern bei 18,0 % bei den weiblichen Personen und 24,0 % bei den männlichen Befragten. Zudem wird erwähnt, dass der Anteil der momentanen Raucher in den jüngeren Altersgruppen am höchsten ist (372). Dies stimmt auch mit dem Resultat der durchgeführten Studie überein, dass sich der größte Raucheranteil unter den 30 bis 39-jährigen MS-Patienten befindet. Auch im Vergleich zu der schon mehrfach zitierten Studie aus Kanada von 2010 mit über 8.600 MS-Patienten (positive Raucheranamnese: 53,0 %) (98) liegt die Häufigkeit der Raucher von 32,5 % in der vorliegenden MS-Studie auch deutlich niedriger. Neben den bereits im Punkt 1.3.1.3 geschilderten Assoziationen zwischen Rauchen und Multipler Sklerose ist auch noch zu erwähnen, dass in einer aktuellen Metaanalyse von 2018 gezeigt werden konnte, dass der klinische Schweregrad der Multiplen Sklerose (EDSS) durch Rauchen signifikant erhöht wird (373), zudem soll Rauchen zur Zeit eines KIS das Risiko einer manifesten MS erhöhen (374) und zu einer erhöhten Anzahl an MS-Läsionen beitragen (375). Zusammenfassend kann man folglich den Verzicht auf Tabakkonsum bei Multipler Sklerose nur hervorheben.

5.17.2 Alkoholkonsum

Bereits im Punkt 4.2.2 wurde dargelegt, dass von allen 184 männlichen Studienteilnehmern 47,8 % einen Alkoholkonsum angeben, unabhängig davon, ob sie unregelmäßig oder regelmäßig in größeren Mengen trinken. Im Kontrast dazu liegt der Anteil unter allen 386 weiblichen Personen der durchgeführten Studie bei 32,9 %.

Im Rahmen der neusten Version der GEDA-Studie des Robert Koch-Instituts von 2015 wurde neben dem Tabakkonsum in der deutschen Bevölkerung auch das Trinkverhalten untersucht: Dabei wurde der Alkoholkonsum wie in der vorliegenden Studie unterschiedlichen Gruppen zugeordnet. Die Analyse unterschied zum einen zwischen "Nie-Trinker" und "kein wöchentlicher Konsum", was in der vorliegenden Studie der Kategorie "unregelmäßiger Konsum" entspricht. Darüber hinaus wurden bei den Teilnehmern, die wöchentlich Alkohol konsumieren, zwischen Personen mit "Risikokonsum" und "kein Risikokonsum" differenziert. Bei einem Risikokonsum trinken Männer mehr als 20 g Reinalkohol pro Tag, was einer Menge von mindestens zwei Bierflaschen entspricht, bei Frauen sind es 10 g. Die Häufigkeiten der Analyse des Robert Koch-Instituts werden im Folgenden mit den Daten aus der MS-Studie verglichen (376).

Tabelle 86: Alkoholkonsum im Vergleich zwischen MS-Studie und GEDA-Studie 14/15

Trinkverhalten	MS-Studie in [%]	GEDA-Studie 14/15 in [%]
Kein Alkoholkonsum	38,9	13,7 (w: 16,9; m: 10,3)
Unregelmäßig/ kein wöchentlicher Konsum	32,8	38,9 (w: 47,1; m: 30,3)
Regelmäßig, geringere Mengen, kein Risikokonsum	1,9	31,4 (w: 22,2; m: 41,4)
Regelmäßig, größere Mengen, Risikokonsum	1,4	16,0 (w: 15,3; m: 17,5)

In links abgebildeten Gegenüberstellung ist auffällig, dass in der MS-Studie prozentual viel weniger Patienten regelmäßig Alkohol konsumieren und verhältnismäßig mehr Personen vollständig auf Alkohol verzichten.

Bezüglich des Alkoholabusus bei Multipler Sklerose ist in der Literatur ein Eintrag im bereits genannten, systematischen Review von 2015 zur Inzidenz und Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten bei MS hervorzuheben. In diesem wird der Prävalenzbereich von 3,96 % bis 18,2 angegeben (284). Im allgemeinen Review von 2015 wird die geschätzte Prävalenz des Alkoholabusus mit 14,8 % aufgelistet (65). Darausfolgend kann man sagen, dass der Anteil der Personen mit einem Zustand nach Alkoholabusus (1,6 %) in der vorliegenden MS-Studie deutlich geringer war. In der Literatur herrschen bezüglich der Beziehung zwischen

Alkoholkonsum und dem Risiko einer MS verschiedene Meinungen. Manche Studien berichten von einer signifikanten Assoziation, andere Publikationen wiederum postulieren die These, dass kein signifikanter Zusammenhang existiert. Darüber hinaus gibt es auch Arbeiten, die von einer umgekehrten Assoziation zwischen MS und vermehrten Trinkverhalten sprechen (377).

5.17.3 Allergien

Wie schon in 4.2.3 erwähnt ergibt sich im Hinblick auf die Geschlechterverteilung bei den 80 MS-Patienten mit Allergien ein Verhältnis von 60 Frauen zu 20 Männern. Von allen 386 Frauen sind demnach 15,5 % von einer Allergie betroffen, bei den 184 Männern mit Multipler Sklerose liegt der Anteil bei 10,9 %. Da die Häufigkeiten von Allergien in Deutschland in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen sind, wurde deren Prävalenz auch in der GEDA-Studie von 2014 analysiert. So lag die gesamte Häufigkeit bei 28,1 % der über 23.000 Befragten. Darüber hinaus war der Anteil bei den Frauen mit 31,6 % größer als bei den Männern (24,5 %) (378). Beim Vergleich mit den Werten aus der Studie (gesamt: 14,0 %, w: 15,5 %, m: 10,9 %) lässt sich feststellen, dass die Prävalenzen in der Normalbevölkerung in 2014 /15 sowohl in der gesamten Population als auch bei beiden Geschlechtern jeweils mehr als doppelt so hoch war wie in der durchgeführten MS-Studie. Eine Multiple Sklerose geht in der durchgeführten Studie also nicht mit einer erhöhten Allergieprävalenz einher. Auch in der Literatur konnte keine verstärkte Assoziation zwischen Allergien und der MS gefunden werden: So konnte in einem Review von 2011 durch den Einschluss von acht Studien mit insgesamt über 1.800 MS-Patienten und weiteren Arbeiten gezeigt werden, dass es keine Assoziation zwischen allergischen Erkrankungen und MS gibt (379), (380), (381).

5.17.4 Hypercholesterinämie

In der durchgeführten, retrospektiven Studie haben 46,1 % der Patienten zu hohe Cholesterinwerte. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 67,7 % weiblichen und 32,3 % männlichen Personen. Bei Betrachtung der beiden Geschlechter im Einzelnen sind also sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern jeweils auch 46,1 % von erhöhten Cholesterinwerten betroffen (siehe 4.2.5). In der folgenden Tabelle auf der nächsten Seite finden sich wichtige Vergleichsstudien zur Prävalenz einer Hypercholesterinämie in anderen Arbeiten. Dabei ist zu erwähnen, dass die Studien in der Literatur vermehrt über die Häufigkeit der Hyperlipidämie statt der Hypercholesterinämie berichten. In der Tabelle werden ein paar Analysen mit prozentualen Angaben als Beispiele aufgelistet.

Tabelle 87: Weitere Studien zu Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie

Bezeichnung	Autor und Jahr	Studienteilnehmerzahl	Häufigkeit	Nachweis
Hyperlipidämie	Conway et al. 2017	2.083	13,7 %	(72)
	Marie, Cohen et al. 2015 Systematic Review	249 Studien	10,9 %	(65)
	Sicras-Mainar, Ruíz-Beato et al. 2017	222	31,1 %	(93)
	Ogino, Shiozawa et al. 2018	235	24 %	(173)
	Kern, Cepeda et al. 2020	5.691	29,0 %	(110)
Hypercholesterinämie	Marrie, Horwitz et al. 2008 NARCOMS Registry	8.757	37,0 %	(95)
	Lavela, Prohaska et al. 2012	31.500	49 %	(382)

Wie in Tabelle 87 ersichtlich, liegt die Prävalenz der Hypercholesterinämie in der vorliegenden MS-Analyse im Vergleich zu den Werten aus der Literatur auf einem höheren Niveau. Darüber hinaus beträgt die Prävalenz der Hypercholesterinämie laut den Angaben des Robert Koch-Instituts deutschlandweit 20,5 %. In Bayern sind ferner 20,5 % der Frauen und 21,0 % der Männer von zu hohen Cholesterinwerten betroffen (383). Im Kontrast dazu haben in der durchgeführten MS-Studie prozentual mehr als doppelt so viele Personen eine Hypercholesterinämie.

5.17.5 Adipositas

Im Rahmen der durchgeführten Studie ergab sich ein Anteil von 8,1 % adipösen MS-Patienten, Von den 46 adipösen Patienten sind 78,3 % weiblich und 21,7 % männlich. Von allen 386 Frauen sind 9,3 % von einer Adipositas betroffen, bei den 184 Männern sind es 5,4 % (siehe 4.2.6). In der deutschen Normalbevölkerung liegt die Häufigkeit der adipösen Personen laut der GEDA-Studie von 2014/15 bei 18,1 %, des Weiteren betrug die Prävalenz in Bayern bei den weiblichen Personen 16,3 % und bei den männlichen Teilnehmern 17,6 % (384). Im Kontrast zu den Werten der durchgeführten Studie (siehe oben) sind die Häufigkeiten in der Allgemeinbevölkerung höher. In anderen Studien aus der Literatur nehmen die Prävalenzen von adipösen MS-Patienten Werte wie 12,5 % (67), 18,45 % (98), 20,8 % (108) und 22,5 % (93) an. Im Vergleich zu diesen Arbeiten liegt der Anteil der adipösen Personen unter den 570 MS-Patienten in der vorliegenden Studie folglich geringer.

5.17.6 Vitamin-D-Mangel

Mit einem Anteil von 21,6 % hat mehr als jeder fünfte MS-Patient der 570 Studienteilnehmer einen Vitamin-D-Spiegel unter 30 µg/l (siehe 4.2.7). Damit haben mehr Personen zu wenig Vitamin D als beispielsweise andere Komorbiditäten wie neurologische, respiratorische oder kardiovaskuläre Begleiterkrankungen. Von den 386 Frauen haben somit 21,5 % einen zu niedrigen Vitamin-D-Spiegel, bei den Männern beträgt der Anteil 21,7 %. Im Kontrast zu den in der Literatur angegebenen Prävalenzwerten aus der deutschen Normalbevölkerung liegt die gesamte Häufigkeit von 21,6 % aber deutlich niedriger: So gibt die Webseite des Robert Koch-Instituts für die Prävalenz der erwachsenen Personen mit einem Vitamin-D-Mangel einen Wert von 56,0 % an. Obwohl sich diese Häufigkeit auf einen Spiegel von unter 20 µg/l bezieht und damit noch niedriger ist als die verwendeten 30 µg/l in der durchgeführten Studie, ist die Prävalenz in der durchgeführten MS-Studie deutlich geringer (385). Für die beiden Geschlechter veröffentlichte das Robert Koch-Institut in einer anderen Arbeit einen Anteil von 57 % bei den Männern mit zu niedrigen Spiegeln, bei den Frauen lag die Häufigkeit bei 58 % (386). Das Ergebnis, dass die Prävalenz von 21,6 % im Vergleich zu den Werten in der Normalbevölkerung deutlich geringer ist, liegt wahrscheinlich auch daran, dass viele MS-Patienten der Studie prophylaktisch Vitamin-D-Präparate erhalten, wodurch nicht ganz so viele Personen von einem manifesten Mangel betroffen sind. Somit steht die Diskrepanz zwischen den beiden Prävalenz im Kontrast zu übereinstimmenden Resultaten aus der Literatur, dass die Vitamin-D-Spiegel in MS-Populationen meistens niedriger sind als in der Allgemeinbevölkerung und eher mehr Personen mit einer Multiplen Sklerose einen Vitamin-D-Mangel haben (387), (388), (389). Wie bereits in 1.3.1.1 kurz erwähnt, kann der Vitamin-D-Spiegel auch einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Multiple Sklerose haben (29). So sollen niedrige Level beispielsweise mit einem erhöhten Risiko eines MS-Schubes assoziiert sein (390). Darüber hinaus besteht in der Literatur gehäuft die Ansicht, dass Vitamin D die inflammatorische Komponente der Multiplen Sklerose verringert und so als protektiver Faktor wirkt (391), (392). Zudem soll sich die mentale Lebensqualität der MS-Patienten durch Gabe von Vitamin D verbessern (393) und depressive Symptome vermindern (394). Zusammenfassend lässt sich zur Bedeutung des Vitamin D bei Multipler Sklerose das Ergebnis eines aktuellen, systematischen Reviews von 2019 hervorheben, in dem gezeigt werden konnte, dass die ergänzende Gabe von Vitamin D bei Multipler Sklerose sehr zu empfehlen ist (395).

5.18 Schwächen und Stärken der Studie

Eine erste Schwäche der durchgeführten Studie ist die Tatsache, dass die Analyse nicht populationbasiert mit einer Vergleichspopulation aus der Normalbevölkerung durchgeführt worden ist, wie es in manchen systematischen Reviews aus der Literatur empfohlen wird (102). Mithilfe von Prävalenzangaben aus der Literatur für die deutsche Allgemeinbevölkerung war es nicht so einfach, die errechneten Häufigkeiten in der Studie adäquat mit richtig vergleichbaren Werten gegenüberstellen zu können. Dennoch konnten bei einigen Komorbiditäten auch aussagekräftige Informationen zur Lebenszeitprävalenz der Erkrankungen in der Bevölkerung Deutschlands gefunden werden. Ein weiterer Aspekt ist der Umstand, dass man beispielsweise bei einer dokumentierten Hypercholesterinämie oder einem beschriebenen Vitamin D-Mangel oftmals nicht genau nachvollziehen konnte, ob die Multiple Sklerose nun vor diesen Begleitsymptomen oder danach diagnostiziert wurde. Das Gleiche gilt zum Beispiel auch für die arterielle Hypertonie, bei der oft kein exakter Diagnosezeitpunkt angegeben werden konnte, da sie eher schleichend entsteht. Auch bei anderen, einzelnen Erkrankungen wurden die genauen Diagnosezeitpunkte oftmals nicht exakt nach Jahren beschrieben. Deshalb ist der Anteil der Erkrankungen, bei denen auch der Zeitpunkt ihrer Diagnose dokumentiert wurde, manchmal verhältnismäßig eher gering.

Trotz der zum Teil fehlenden Informationen zum exakten Diagnosezeitpunkt gelang es mithilfe der vorhandenen Daten, einen Eindruck davon zu bekommen, in welchem zeitlichen Verhältnis die Komorbiditäten zur Multiple Sklerose diagnostiziert wurden. Eine weitere Stärke der durchgeführten Analyse ist die Tatsache, dass die Anzahl von 570 MS-Patienten im Vergleich zu manchen Studien aus der Literatur größer ist und so ein aussagekräftigeres Ergebnis entsteht. Darüber hinaus besteht der große Vorteil der vorliegenden Studie darin, dass die 570 Patientenakten im Archiv der Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg umfassende und vielfältige Informationen zu den einzelnen Begleiterkrankungen und den Risikofaktoren der MS-Patienten liefern. So werden in den meisten Studien in der Literatur nur einzelne Komorbiditäten analysiert, wohingegen in dieser Studie alle dokumentierten Begleiterkrankungen berücksichtigt werden.

6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Nachdem die Ergebnisse der retrospektiven Studie mit 570 Patienten mit Multipler Sklerose dargestellt und mit Resultaten aus der Literatur im Detail verglichen wurden, werden nun die wichtigsten Ergebnisse der durchgeführten Arbeit zusammengefasst:

Das Geschlechterverhältnis von allen 570 Patienten lag bei 67,7 % weiblichen zu 32,3 % männlichen Patienten. Unter den 184 Männern der Studie wurden als häufigste Komorbiditäten die arterielle Hypertonie (26,1 %), die psychiatrischen (22,8 %) und die kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (21,2 %) dokumentiert. Im Gegensatz dazu zählen die psychiatrischen (29,3 %) und die neurologischen Komorbiditäten (20,7 %) bei den 386 weiblichen Patientinnen zu den Begleiterkrankungen mit der höchsten Prävalenz. Das Durchschnittsalter aller 570 Studienteilnehmer lag bei 51,0 Jahren (SD: 13,7 Jahre), nahezu ein Drittel der Patienten war zum Zeitpunkt der Studie zwischen 50 und 59 Jahren alt. Das durchschnittliche Lebensalter zum Zeitalter der Diagnose Multiple Sklerose lag im Mittel bei 35,4 Jahren (SD: 12,0 Jahre). Die zahlreichsten Begleiterkrankungen unter den jüngeren Patienten (< 50 Jahren) waren die Migräne, die vor allem bei den unter 40 Jährigen gehäuft auftrat (16,3 % bis 19,0 %), und die psychiatrischen Komorbiditäten (33,6 % bei den 40 bis 50 Jährigen). Bei den älteren Personen über 50 Jahren traten am häufigsten die kardiovaskulären, psychiatrischen, orthopädischen und unfallchirurgischen Begleiterkrankungen und die arterielle Hypertonie auf. So lag die Prävalenz der psychiatrischen Komorbiditäten bei den 50 bis 70 jährigen Personen beispielsweise zwischen 29,2 und 34,4 %. Hinsichtlich der MS-Verlaufsformen kann zusammengefasst gesagt werden, dass mehr als die Hälfte aller 570 Patienten einen schubförmig remittierenden Verlauf hatten (53,2 %), mehr als ein Viertel einen sekundär chronisch-progredienten MS-Verlaufstyp (27,5 %) und mehr als ein Zehntel eine primär chronisch-progrediente Form. Hierzu muss auch erwähnt werden, dass bei 40 Patienten der MS-Verlaufstyp in den zugehörigen Daten nicht dokumentiert wurde (7 %). Unter den 303 Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf wurden am häufigsten die psychiatrischen (22,4 %) und neurologischen Erkrankungen erwähnt, wohingegen die psychiatrischen (42,7 %) und die urologischen Komorbiditäten (30,3 %) bei den Personen mit einem sekundär chronisch-progredienten Verlauf am häufigsten genannt wurden. Im Gegensatz dazu, litten die 68 Patienten mit einem primär chronisch-progredienten Verlauf am häufigsten unter einer arteriellen Hypertonie (39,7 %). Eine Übersicht der gerade beschriebenen Daten der 570 MS-Patienten findet sich in der Tabelle auf der folgenden Seite:

Tabelle 88: Allgemeine Information aller 570 Studienteilnehmern und ihrer Komorbiditäten

MS-Typ	Alter der Patienten							Gesamt
	18 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	80 – 89	
RRMS	39	70	74	85	32	2	1	303
Männlich	11	19	22	18	14	1	0	85
Weiblich	28	51	52	67	18	1	1	218
PPMS	1	2	8	17	21	15	4	68
männlich	1	2	2	10	9	8	3	35
Weiblich	0	0	6	7	12	7	1	33
SPMS	0	4	16	71	39	23	4	157
Männlich	0	1	6	23	14	3	1	48
Weiblich	0	3	10	48	25	20	3	109
No information	2	10	12	10	4	2	0	40
Männlich	0	5	5	3	1	2	0	16
Weiblich	2	5	7	7	3	0	0	24
Atypisch	0	0	0	2	0	0	0	2
Männlich	0	0	0	0	0	0	0	0
Weiblich	0	0	0	2	0	0	0	2
Gesamt	42	86	110	185	96	42	9	570
Häufigste Komorbiditäten in absteigender Reihenfolge (AH) = arterielle Hypertonie	Migräne (19.0 %) Psychiatrisch (14.3 %)	Migräne (16.3 %) Psychiatrisch (14.0 %)	Psychiatrisch (33.6 %) Neurologisch (18.2 %)	Psychiatrisch (29.2 %) AH/Neurologisch (23.8 %)	Psychiatrisch (34.4 %) AH (31.3 %)	AH/ Orthopädisch/ unfallchirurgisch (42.9 %) Urologisch (38.1 %)	AH (100 %) Kardiovaskulär (66.6 %)	

Mithilfe von statistischen Testungen wurde darüber hinaus überprüft, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten auf der einen Seite und den Komorbiditäten auf der anderen Seite besteht. Hinsichtlich dieser Frage konnte gezeigt werden, dass nur bei den malignen Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der weiblichen Patienten und der Personengruppe der männlichen Patienten bestand. Die weiteren untersuchten Begleiterkrankungen wie beispielsweise die kardiovaskulären, respiratorischen, gastrointestinalen, neurologischen oder psychiatrischen Krankheiten zeigten keine statistisch signifikante Beziehung zwischen Männern und Frauen. Eine weitere wichtige Frage bestand darin, ob neben dem Geschlecht der Patienten auch zwischen der MS-Verlaufsform und den Komorbiditäten ein positiver Zusammenhang herrscht. Bezüglich dieser Fragestellung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den MS-Verlaufstypen bei der Gruppe der kardiovaskulären, psychiatrischen und urologischen Begleiterkrankungen und der arteriellen Hypertonie.

Neben den Begleiterkrankungen wurden in den Daten der 570 MS-Patienten auch zahlreiche Risikofaktoren dokumentiert, denen die eingeschlossenen Studienteilnehmern ausgesetzt waren: So gab beinahe ein Drittel aller Personen an, zu rauchen oder in der Vergangenheit geraucht zu haben (32,5 %), während fast die Hälfte der Patienten einen Tabakkonsum verneinte (46,5 %). Der Alkoholkonsum der MS-Betroffenen war auf einem ähnlichen Niveau wie das Rauchverhalten: 32,8 % aller 570 Personen gaben einen unregelmäßigen Konsum von alkoholischen Getränken an, 38,9 % verzichteten gänzlich auf Alkohol, wohingegen nur 1,6 % einen Alkoholabusus in der Vergangenheit angaben und 3,3 % regelmäßig tranken. Regelmäßiges Trinken wurde in dieser Studie so definiert, dass ein Alkoholkonsum in geringen Mengen ein bis zwei Bier pro Tag entsprach (1 Bier = 0,5 Liter) und ein Konsum in höheren Mengen mehr als zwei Bier pro Tag bedeutete. Des Weiteren hatte beinahe die Hälfte aller Patienten mit Multipler Sklerose erhöhte Cholesterinwerte (46,1 %) und mehr als jeder fünfte einen Vitamin D-Mangel (21,6 %). Im Vergleich dazu waren die Prävalenzwerte der weiteren Risikofaktoren wie Adipositas (8,1 %), Allergien (14,1 %) oder ein Familienmitglied mit MS (3,9 %) eher gering. Im Zusammenhang der Risikofaktoren stellte sich die Frage, ob eine erhöhte Anzahl an Risikofaktoren mit einer erhöhten Zahl an Komorbiditäten einhergeht, als sehr interessant heraus: Fast ein Viertel aller 570 Patienten hatte keine weitere Begleiterkrankungen (24,0 %), bei 18,6 % wurde eine und bei 16,7% aller eingeschlossenen Personen wurden zwei zusätzliche Krankheiten dokumentiert. Zusammengerechnet litten 40,6 % der 570 Studienteilnehmer unter mindestens drei Komorbiditäten. Mithilfe der Spearman-Korrelation konnte ein Wert von 0,126 als Korrelationskoeffizient ermittelt werden. Da ein Wert von 1,0 eine starke Korrelation und ein Werte eine fehlende Korrelation anzeigt, bedeutet der Wert von 0,126, dass der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Komorbiditäten und der Zahl der Risikofaktoren eher schwach ist.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt war die Frage, ob bestimmte Komorbiditäten gehäuft mit anderen Begleiterkrankungen auftraten. Wie in Tabelle 85 auf Seite 178 dargestellt, waren einige somatische Komorbiditäten wie die malignen, die kardiovaskulären, die gastrointestinalen, endokrinologischen oder neurologischen Begleiterkrankungen häufig mit den psychiatrischen Krankheiten kombiniert. Die kardiovaskulären Begleiterkrankungen kamen im Sinne des metabolischen Syndroms zusätzlich gehäuft mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus vor. Die respiratorischen Komorbiditäten wurden oft zusammen mit Bluthochdruck dokumentiert, bei den gastrointestinalen Begleiterkrankungen waren die kardiovaskulären Erkrankungen die häufigsten zusätzlichen Krankheiten.

Um einen abschließenden Überblick zum umfangreichen Literaturvergleich aus Punkt 5 dieser Arbeit zu erhalten, werden die wichtigsten Literaturvergleiche aller Komorbiditäten mit Werten aus anderen Studien und der jeweiligen Normalbevölkerung zur Übersicht in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Erklärung für die Abkürzungen findet sich am Ende der Tabelle in der Legende.

Tabelle 89: Übersicht zum Literaturvergleich in allen Begleiterkrankungen

Komorbiditäten	Literaturqualität	Literaturergebnisse in [%]	Im Vergleich zur Kontrolle in der Literatur	Prävalenzen in MS-Studie in [%]	Deutsche/ Bayerische Allgemeinbevölkerung in [%]
Kardiovaskulär	++	24,8	höher	18,4	11,0 (w: 10,1; m: 11,8)
HRST		1,7 – 4,5	beides	5,1	k.D.
Herzklappen		0,14 – 0,7	k.A.m.	1,9	k.D. 12
Herzinfarkt		1,7 – 3,3	höher	1,2	Monate: 2,2 – 4,5
Apoplex		2,3 – 5,9	höher	3,3	k.D.
Venenthrombose		2,3 – 4,3	höher	2,5	k.D.
Bluthockdruck	++	0 – 47,8	beides	20,9	31,8 (w: 30,9; m: 32,8)
Respiratorisch	++		Beides	11,9	
COPD		0,5 – 13,5	beides	1,0 (w: 1,3; m: 0,5)	5,8 (w: 4,7; m: 5,7)
Asthma	-	4,5 – 18,7	beides	3,0 (w: 3,4; m: 2,4)	6,2 (w: 5,9; m: 6,1)
Pneumonie		9,3	höher (2,8 %)	2,4	k.D.
Schlafapnoe		0 – 58,0	k.A.m. (höher)	3,0	k.D.
Gastrointestinal	++	6,9 – 21,2	k.A.m.	10,5	
Gastritis		22,0	höher (9 %)	2,5	20,5 (w: 23,3; m: 17,5)
Reizdarmsyndrom		7,9 – 19,3	höher	0,0	16,6
Morbus Crohn		0,51	k.A.m.	0,7	0,32
Colitis ulzerosa		0,51	k.A.m.	0,2	0,16-0,25
Lebererkrankung		0,28 – 10,6	höher	1,8	w: 1,5; m: 1,3
Virale Hepatitis		3,45	k.A.m.	1,4	k.D.
Zöliakie		0,0 – 11,1	höher	0,0	k.D.
Tumoren	++	0,01 – 16,4	beides	10,9 (w: 13,7; m: 4,9)	w: 8,4; m: 5,3
ZNS		0,0 – 0,61	k.A.m.	1,9	k.D.
Mamma		0,38 – 2,3	höher	2,1	12,9
Genitale (w)		0,05 – 1,34	gleich	1,8	0,2 (errechnet)

Lunge MGT		0,14 – 0,78 0,02 – 0,9	beides k.A.m.	0,7 0,5	0,09 (errechnet) 0,50 (errechnet)
Haut Pemphigus vulgaris Pemphigoid Neurodermitis (atopisch. Ekzem)	-	0,02 – 0,62 0,08 3,3 – 13,1	k.A.m. gleich höher gleich	5,4 0,0 0,0 1,1	k.D. k.D. k.D. 1 - 2
Autoimmun Psoriasis Hashimoto Thyr. Rheumat. Arthr.	++	0,0 – 17 0,39 – 7,74 0,0 – 16,1 0,30 – 3,64	höher höher k.A.m. höher	3,7 1,1 2,3 0,5	k.D. 2,72 5 – 10 0,3 – 1
Psychiatrisch Depression Angststörungen Bipolare Störung Schizophrenie	++	4,98 - 58,9 ~ 23,7 1,24 - 36,0 ~ 21,9 0 - 16,2 0 - 7,4	höher höher höher höher, gleich	27,2 19,8 1,4 0,9 0,4	12 Monate: 27,8 12 Monate: 8,1 12 Monate: 15,3 Lebenszeit: bis 25,0 1,3 – 1,8 0,7 – 1,4
Endokrinologisch (Schilddrüse) Hyperthyreose Hypothyreose	+	5 - 17 1,5 1,4 – 9,0	höher, gleich gleich höher, gleich	12,6 2,1 7,2	 0,4 – 2,0 0,5 – 1
Diabetes mellitus	++	3-13 (viele) (0 – 27,1)	beides, auch gleich	6,1 (w: 4,9; m: 8,7)	7,7 (w: 5,6; m: 7,9)
Neurologisch Epilepsie RLS Trigeminusneural.	+	17,1 0,89 – 8,06 ~ 3,09 12,1 – 65,1 3,8 – 4,0	höher höher k.A.m.	16,7 0,9 2,5 1,6	3 – 4 2 – 10 0,04 – 0,05
Migräne	+	15,7 - 36	höher	8,8	10 - 15
Urologisch Harnwegsinfekt	-	10,1 – 17,8	k.A.m. höher	15,1 12,5	k.D. k.D. (w: 50 %)
Unfallchirurgie/ Orthopädie Osteoporose	+	2,8 – 43,5 3,2 – 21	 Höher	20,4 1,9	 11,9 (w:17,6; m: 5,2)

Arthritis / Arthrose Fraktur		2,97 – 26,0 1,6 - 24	k.A.m. höher	0,4 + 1,8 = 2,2 3,7	12 Monate: 6,0/ 3,1 Leben: w: 25,0; m: 16,7 k.D.
Allgemein-/ Viszeralchirurgie Appendektomie	-	3,28	Gleich (3,19)	16,0 4,6	k.D.
Sonstiges Renal Visuell Katarakt Glaukom Anämie	++ ++ +	0,35 – 2,5 0,74 – 12,1 1,24 – 3,5 2,7 – 18,7	k.A.m. gleich gleich höher	2,3 (1,8) 1,2 0,9 3,5	Bis zu 2 k.D. ~ 1 5 – 10
Legende: ++ = zahlreiche Studien, systematische(r) Review(s); + = einige Studien vorhanden; - = wenige Studien Höher = Prävalenz in MS-Population höher als in der Vergleichsgruppe Niedriger = Prävalenz in MS-Population niedriger als in der Vergleichsgruppe Beides = Manche Studien berichten über eine höhere, manche Analysen über eine niedrige Prävalenz k.A.m. = keine Aussage möglich; k.D. = keine geeigneten Daten vorhanden					

Bei Betrachtung der Tabelle 89 kann man erkennen, dass die Komorbiditäten bei Multipler Sklerose viele unterschiedliche Prävalenzangaben besitzen. Unter den kardiovaskulären Begleiterkrankungen bot sich beispielweise ein differenziertes Bild: Die Prävalenzen der Herzrhythmusstörungen und der Herzklappenerkrankungen liegen über den Vergleichswerten aus der Literatur, die Häufigkeit eines Herzinfarkts ist hingegen in der durchgeführten Studie niedriger. Bei den respiratorischen Erkrankungen befinden sich die Häufigkeiten der meisten Komorbiditäten wie Asthma bronchiale, COPD, Pneumonie und das Schlafapnoe-Syndrom am unteren Ende des angegebenen Prävalenzbereichs in der Literatur (siehe Tabelle 89). Im Hinblick auf die gastrointestinalen Begleiterkrankungen kann man sagen, dass die errechneten Häufigkeiten der verschiedenen Komorbiditäten in der durchgeführten retrospektiven Studie in einem unterschiedlichen Verhältnis zu den Literaturwerten stehen: So ist die Prävalenz von Morbus Crohn in der vorliegenden Analyse höher, wohingegen sie bei Colitis ulcerosa niedriger im Vergleich zu anderen Studienergebnissen ist. Das oftmals zitierte Reizdarmsyndrom wurde bei keinem der 570 MS-Patienten dokumentiert. Bei den malignen Komorbiditäten kann man in Tabelle 89 erkennen, dass die meisten Häufigkeiten in der durchgeführten Arbeit höher sind oder im oberen Prävalenzbereich in der Literatur liegen. Dies gilt beispielsweise für Tumoren in der Lunge, in der Mamma, im zentralen Nervensystem und in den weiblichen Genitalien. Sowohl bei den Haut- als auch bei den Autoimmunerkrankungen

kann man sagen, dass unter den 570 MS-Patienten im Vergleich zu anderen Studien verhältnismäßig eher weniger Personen von den entsprechenden Krankheiten wie einer Psoriasis, einer Hashimoto Thyreoiditis, einer Pemphigus vulgaris oder einer Neurodermitis betroffen sind. Hinsichtlich der psychiatrischen Komorbiditäten lässt sich vor allem die Depression als häufige Begleiterkrankung unter den 570 Patienten hervorheben. Deren Prävalenzwert von 19,8 % liegt im mittleren Bereich des angegebenen Bereich in der Literatur (siehe Tabelle 89). Die anderen psychiatrischen Erkrankungen wie die Angststörungen, die bipolaren Störungen oder die Schizophrenien treten in der vorliegenden Analyse vergleichsweise eher selten auf. Auch bei den neurologischen Komorbiditäten lässt sich zusammenfassen, dass die Häufigkeiten der entsprechenden Krankheiten wie die Trigeminalneuralgie, die Migräne oder das Restless-Legs-Syndrom im Vergleich zur Literatur im unteren Prävalenzbereich liegen. Unter den endokrinologischen Begleiterkrankungen fällt vor allem die Schilddrüsenunterfunktion auf, deren Häufigkeit einen Wert im oberen Prävalenzbereich anderer Studien zur Hypothyreose bei MS hat. Die Häufigkeit von Diabetes mellitus unter den 570 analysierten Personen liegt im mittleren Bereich des Prävalenzbereichs von 3 bis 13 % (siehe Tabelle 88). Hervorzuheben ist darüber hinaus auch der Harnwegsinfekt, der in dieser Studie relativ häufig vorkam und von dem hauptsächlich weibliche Patientinnen betroffen waren. Beim Vergleich der Prävalenzwerte in der MS-Studie und den Häufigkeiten in der Normalbevölkerung lässt sich Folgendes feststellen: Je nach Begleiterkrankung tritt die zusätzliche Krankheit entweder öfter in der MS-Population auf oder seltener. So liegen in der vorliegenden Studie die Prävalenzen der kardiovaskulären und malignen Komorbiditäten und der Depression unter den 570 MS-Patienten auf einem höheren Niveau wie in der deutschen beziehungsweise bayerischen Allgemeinbevölkerung. Im Gegensatz dazu sind die Häufigkeiten der arteriellen Hypertonie, der gastrointestinalen Komorbiditäten, der respiratorischen Begleiterkrankungen COPD und Asthma bronchiale und die Häufigkeiten der Angststörungen kleiner als in der Normalbevölkerung.

Wie bereits in der Zielsetzung dieser Arbeit erwähnt, ist zum einen noch nicht genau verstanden, warum es auf der einen Seite Patienten mit MS gibt, die keine Begleiterkrankungen haben und auf der anderen Seite Personen, die von fünf weiteren Krankheiten betroffen sind (74). Zum anderen gibt es in der Literatur viele, teils unterschiedliche Angaben und Studienergebnisse zu den Wahrscheinlichkeiten, eine bestimmte Komorbidität neben der MS zu entwickeln. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Literaturrecherche dieser Arbeit ersichtlich, dass noch große Inhomogenitäten zwischen den einzelnen Bereichen vorhanden sind: So gibt es zu den kardiovaskulären, psychiatrischen, gastrointestinalen oder malignen Komorbiditäten zahlreiche Studien in der Literatur. Demgegenüber steht die Tatsache, dass beispielsweise bei den urologischen oder dermatologischen Begleiterkrankungen verhältnismäßig wenige Arbeiten zu finden sind (siehe Tabelle 89). Bereits im mehrfach zitierten systematischen Review des „International Advisory Committee on Clinical Trials in MS“ wird erwähnt, dass im Jahr 2015 noch relativ wenige qualitativ hochwertige Informationen zur Inzidenz und Prävalenz von Komorbiditäten bei Multipler Sklerose verfügbar waren (65). In einem neuen systematischen Review von 2020 mit dem Fokus auf regionale Unterschiede und globale Bedeutungen der Komorbiditäten wurde erwähnt, dass es vor allem in den USA, in Kanada, Italien, Schweden und Großbritannien viele Studien zu Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose gibt, in anderen Ländern eher weniger. Darüber hinaus wurde darauf hingewiesen, dass regionale Trends von Begleiterkrankungen von MS immer vorsichtig interpretiert werden müssten (139). Die Wichtigkeit von Begleiterkrankungen bei Multipler Sklerose wurde schon im Punkt 1.8.2.2 („Effekte der Komorbiditäten“) dargestellt: So sollen zusätzliche Erkrankungen bei Multipler Sklerose verschiedenste Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf, die Lebensqualität und die Mortalität der Patienten haben. Unter diesen Aspekten sollte deutlich sein, warum noch ein großer Bedarf besteht, den Zusammenhang zwischen verschiedenen Komorbiditäten und Multipler Sklerose unter anderem in großen populationsbasierten Studien in Deutschland und anderen Ländern weiter zu erforschen.

Hintergrund:

Durch intensiver Forschung zu Multipler Sklerose in den letzten Jahren wird immer mehr bekannt, dass Komorbiditäten wie ein erhöhter Bluthochdruck oder Diabetes mellitus verschiedene Einflüsse auf den Krankheitsverlauf der MS haben. So sollen sie die Lebensqualität der Patienten verschlechtern, die Progression der neurologischen Erkrankung beschleunigen und die Sterblichkeit der Patienten erhöhen. Nichtsdestotrotz ist der Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und möglichen Begleiterkrankungen aber immer noch nicht genau verstanden.

Methoden:

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Akten von 570 Patienten mit Multipler Sklerose auf ihre Begleiterkrankungen und exponierten Risikofaktoren wie Alkohol- und Zigarettenkonsum analysiert. Dies Patienten wurden zwischen 2005 und 2018 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie im Bezirksklinikum Regensburg therapiert. Die Daten wurden mithilfe der Software SPSS ausgewertet. Das Geschlechterverhältnis der 570 Patienten lag bei 67,7 % weiblichen zu 32,3 % männlichen Personen, das Durchschnittsalter betrug 51,0 Jahre (SD: 13,7 Jahre), der häufigste MS-Verlaufstyp war die schubförmig-remittierende MS-Form (53,2 %), gefolgt vom sekundär-chronisch-progredienten Typ (27,5 %).

Ergebnisse:

Die häufigsten dokumentieren Komorbiditäten waren die psychiatrischen Begleiterkrankungen (27,2 %), vor allem die Depressionen (19,8%), gefolgt von der arteriellen Hypertonie (20,9 %), weiteren kardiovaskulären Krankheiten (18,4 %) und den neurologischen Komorbiditäten (16,7 %). Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass bei den malignen Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der weiblichen Patienten und der Personengruppe der männlichen Patienten bestand. Ferner zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den MS-Verlaufstypen bei den Gruppen der kardiovaskulären, psychiatrischen und urologischen Begleiterkrankungen und bei den Patienten mit arterieller Hypertonie.

Konklusionen:

Durch die vorliegende Studie konnte gezeigt werden, dass sich Komorbiditäten bei Multipler Sklerose hinsichtlich des Patientengeschlechts und des Verlaufstyps zum Teil unterscheiden. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen MS und den verschiedenen Begleiterkrankungen muss weiter intensiviert werden.

8 Literaturverzeichnis

Literatur

1. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Hirn- und Rückenmarkerkrankungen - Multiple Sklerose. In: Bob K, Bob A, Hrsg. Duale Reihe - Neurologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage: Thieme; 2013. 295-303 (Duale Reihe)
2. Schnurbus R, Schnurbus-Duhs AJ. Neurologie: 6.7 Entmarkungserkrankungen 6.7.1. Multiple Sklerose (MS). 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018. S.63-65. (Endspurt KlinikSkript 13)
3. Nessler S, Hemmer B. Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS. In: Dodel RC, Hrsg. Lehrbuch Neurologie: Ihr roter Faden durchs Studium nach der neuen ÄAppO ; mit 63 Tabellen. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2010. S.258-269 (Roter Faden)
4. Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266., aktualisierte Aufl. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017. S. 1393-1395
5. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. Was ist Multiple Sklerose?; 2019 [Stand: 22.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms/>
6. Zipp F, Dörr J. Immunvermittelte Erkrankungen des Zentralnervensystems. In: Aksu F, Steinmetz H, Steinmetz MSH, Sitzer M, Hrsg. Lehrbuch Neurologie. 1. Auflage. Munich, Germany: Urban & Fischer; 2011. S. 198–213
7. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas-of-MS 2013. Verfügbar unter: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
8. Bob K, Bob A, Hrsg. Duale Reihe - Neurologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage: Thieme; 2013. (Duale Reihe)
9. Mattle H, Mumenthaler M, Hrsg. Neurologie. 13. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013. S.351-371
10. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris) 2016; 172(1):3–13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006
11. World Health Organization. MS Atlas- Multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. S. 4-14
12. Wildemann B, Diem R. Multiple Sklerose und andere immunvermittelte Enzephalopathien. In: Hacke W, Hrsg. Neurologie. 14., überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. S. 559–74 (Springer-Lehrbuch)
13. Flackenecker P, Zettl UK. Epidemiologie. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, Faiss JH, Zettl UK, Köhler W, Hrsg. Multiple Sklerose. 7. Auflage. München, Deutschland: Elsevier GmbH; 2018. S.11–17 (German Medical Collection; vol. 74)
14. Glaser A, Stahmann A, Meissner T, Flackenecker P, Horakova D, Zaratin P et al. Multiple sclerosis registries in Europe - An updated mapping survey. Mult Scler Relat Disord 2019; 27:171–8. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.032
15. European Multiple Sclerosis Platform. About EMSP: our vision of a world without multiple sclerosis [Stand: 06.06.2019]. Verfügbar unter: <http://www.emsp.org/about-emsp/>

16. Bezzini D, Battaglia MA. Multiple Sclerosis Epidemiology in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2017; 958:141–59. doi: 10.1007/978-3-319-47861-6_9
17. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013; 13:128. doi: 10.1186/1471-2377-13-128
18. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland : Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *Nervenarzt* 2014; 85(8):990–8. doi: 10.1007/s00115-014-4097-4
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [Stand: 07.06.2019]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>
20. Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology* 2016; 86(11):1014–21. doi: 10.1212/WNL.0000000000002469
21. Salhofer-Polanyi S, Cetin H, Leutmezer F, Baumgartner A, Blechinger S, Dal-Bianco A et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis in Austria. *Neuroepidemiology* 2017; 49(1-2):40–4. doi: 10.1159/000479696
22. Höer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, Fischaleck J, Gehrman L, Ahrens H et al. Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Serv Res* 2014; 14:381. doi: 10.1186/1472-6963-14-381
23. Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E, Schneider A, Hemmer B. A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015. *Front Neurol* 2018; 9:871. doi: 10.3389/fneur.2018.00871
24. Salter A, Tyry T, Wang G, Fox RJ, Cutter G, Marrie RA. Examining the joint effect of disability, health behaviors, and comorbidity on mortality in MS. *Neurol Clin Pract* 2016; 6(5):397–408. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000269
25. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev* 2011; 10(8):495–502. doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.006
26. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 2017; 95(1-2):633–43. doi: 10.1002/jnr.23955
27. Lecturio GmbH. Multiple Sklerose (Encephalitis disseminata); 2015 [Stand: 04.06.2019]. Verfügbar unter: <https://www.lecturio.de/magazin/multiple-sklerose/>
28. Multiple Sklerose Gesellschaft Wien. Prävalenz der Multiplen Sklerose [Stand: 04.06.2019]. Verfügbar unter: <https://www.msges.at/multiple-sklerose/entstehung/weltweite-verbreitung-der-ms/>

29. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71(3):306–14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993
30. Kriesel JD, Sibley WA. The case for rhinoviruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(1):1–4. doi: 10.1191/1352458505ms1128ed
31. Rolland A, Jouvin-Marche E, Saresella M, Ferrante P, Cavaretta R, Créange A et al. Correlation between disease severity and in vitro cytokine production mediated by MSRV (multiple sclerosis associated retroviral element) envelope protein in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005; 160(1-2):195–203. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.10.019
32. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(7):788–93. doi: 10.1177/1352458511399610
33. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17:207–16. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.020
34. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6(1):e16149. doi: 10.1371/journal.pone.0016149
35. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61(8):1122–4
36. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(11):867–74. doi: 10.1007/s10654-013-9853-4
37. Newland P, Flick L, Salter A, Dixon D, Jensen MP. The link between smoking status and co-morbid conditions in individuals with multiple sclerosis (MS). *Disabil Health J* 2017; 10(4):587–91. doi: 10.1016/j.dhjo.2017.03.005
38. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2013; 45(11):1353–60. doi: 10.1038/ng.2770
39. Fugger L, Friese MA, Bell JI. From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(6):408–17. doi: 10.1038/nri2554
40. Riedhammer C, Weissert R. Antigen Presentation, Autoantigens, and Immune Regulation in Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2015; 6:322. doi: 10.3389/fimmu.2015.00322
41. Sawcer S. The genetic aspects of multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2009; 12(4):206–14. doi: 10.4103/0972-2327.58272
42. Winkelmann A, Löbermann M, Reisinger E, Zettl U. Multiple Sklerose und Infektionskrankheiten. *Aktuelle Neurologie* 2011; 38(07):339–50. doi: 10.1055/s-0031-1291296
43. Krumbholz M, Meinl E. Immunpathogenese. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, Faiss JH, Zettl UK, Köhler W, Hrsg. *Multiple Sklerose*. 7. Auflage. München, Deutschland: Elsevier GmbH; 2018. S. 41–52 (German Medical Collection; vol. 74)

44. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128(Pt 11):2705–12. doi: 10.1093/brain/awh641
45. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47(6):707–17
46. Bö L, Geurts JGG, Mörk SJ, van der Valk P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183:48–50. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00615.x
47. Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8(4):857–66. doi: 10.1007/s11481-013-9467-3
48. Schifferdecker M. Psychische Veränderungen. In: Schmidt RM, Hoffmann FA, Faiss JH, Zettl UK, Köhler W, Hrsg. *Multiple Sklerose*. 7. Auflage. München, Deutschland: Elsevier GmbH; 2018. S. 385–93 (German Medical Collection; vol. 74)
49. KURTZKE JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444–52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
50. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD. Multiple Sklerose: Langzeitstudie über 60 Jahre: Die durchschnittliche Überlebenszeit ist angestiegen; 2018 [Stand: 12.06.2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/198679/Multiple-Sklerose-Langzeitstudie-ueber-60-Jahre-Die-durchschnittliche-Ueberlebenszeit-ist-angestiegen>
51. Lunde HMB, Assmus J, Myhr K-M, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(8):621–5. doi: 10.1136/jnnp-2016-315238
52. Multiple Sklerose; 2019 [Stand: 10.06.2019]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=187896493>
53. Neurologienetz. Klinisch isoliertes Syndrom: Neurologienetz [Stand: 10.06.2019]. Verfügbar unter: <https://www.neurologienetz.de/fachliches/erkrankungen/entzuendliche-erkrankungen-des-zns/klinisch-isoliertes-syndrom/#c3356>
54. Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie. Revision der MS-Diagnosekriterien | ÖGPB [Stand: 10.06.2019]. Verfügbar unter: <https://oegpb.at/2018/04/04/revision-der-ms-diagnosekriterien/>
55. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2):96–120. doi: 10.1177/1352458517751049
56. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose 2017
57. Jung B. Siponimod: Erste Therapieoption bei sekundär progredienter MS in USA zugelassen: DAZ.online; 2019 [Stand: 07.12.2019]. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/03/27/fda-erteilt-zulassung-fuer-mayzenta-bei-sekundaer-progredienter-multipler-sklerose>
58. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. Sekundär progrediente Multiple Sklerose: Siponimod erhält Zulassung für Europa; 2020 [Stand: 13.11.2020.512Z]. Verfügbar

unter: <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-therapien/sekundaer-progrediente-multiple-sklerose-siponimod-erhaelt-zulassung-fuer-europa/>

59. AMSEL e.V. - Landesverband der DMSG. Depression; 2019 [Stand: 14.06.2019]. Verfügbar unter: <https://www.amsel.de/multiple-sklerose/behandeln/index.php?kategorie=msbehandeln&kategorie2=&kategorie3=symptomatische-therapie&anr=3518>
60. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 26. Auflage: Thomas Karow Verlag; 2017, S.1027-1028
61. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. Neue internationale Leitlinie zur Therapie der Multiplen Sklerose bietet Orientierung; 2019 [Stand: 15.06.2019]. Verfügbar unter: <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-therapien/neue-internationale-leitlinie-zur-therapie-der-multiplen-sklerose-bietet-orientierung/>
62. Wikimedia Foundation. Komorbidität; 2019 [Stand: 29.05.2019]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=186776452>
63. DocCheck Medical Services GmbH. Komorbidität - DocCheck Flexikon: DocCheck Medical Services GmbH; 2019 [Stand: 29.05.2019]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Komorbidit%C3%A4t>
64. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. Multiple Sklerose - Wie häufig sind Zusatzerkrankungen (Komorbiditäten)?; 2019 [Stand: 02.06.2019]. Verfügbar unter: https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/news-article/News/detail/multiple-sklerose-wie-haeufig-sind-zusatzerkrankungen-komorbiditaeten/?no_cache=1&cHash=52e7519073e9fea6a3b24b724c4c83ad
65. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler* 2015; 21(3):263–81. doi: 10.1177/1352458514564491
66. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk J d., Evans C, Tremlett H et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology* 2017; 89(24):2455–61. doi: 10.1212/WNL.0000000000004716
67. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ, Jelinek GA. Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors. *PLoS ONE* 2016; 11(2). doi: 10.1371/journal.pone.0148573
68. Culpepper WJ. The incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(3):261–2. doi: 10.1177/1352458515574151
69. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, d. Campagnolo et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(13):1041–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125
70. Culpepper WJ, Wallin MT. Comorbidity increases the risk of hospitalizations in MS: prevention opportunities. *Neurology* 2015; 84(4):335–6. doi: 10.1212/WNL.0000000000001194
71. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, d. Campagnolo, Vollmer T. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology* 2009; 72(2):117–24. doi: 10.1212/01.wnl.0000333252.78173.5f

72. Conway DS, Thompson NR, Cohen JA. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course. *Mult Scler* 2017; 23(2):277–85. doi: 10.1177/1352458516650512
73. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, d. Campagnolo, Vollmer T. Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(7):1066–70. doi: 10.1212/01.wnl.0000178891.20579.64
74. Onmeda.de. Herz- und weitere Begleiterkrankungen bei multipler Sklerose (MS): gofeminin.de GmbH; 2018 [Stand: 15.06.2019]. Verfügbar unter: https://www.onmeda.de/special/multiple-sklerose/herz_und_weitere_begleiterkrankungen_bei_ms.html
75. Cohen JA. Emerging therapies for relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(7):821–8. doi: 10.1001/archneurol.2009.104
76. Herold G. Innere Medizin 2019: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold Gerd; 2018. S.970
77. Rotter D. Vitamin D Werte | Dr. Schweikart Verlag: Dr. Schweikart GmbH [Stand: 24.06.2019]. Verfügbar unter: <https://www.vitamind.net/werte/>
78. Toplak H. Hypercholesterinämie: NetDoktor.de; 2016 [Stand: 30.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.netdoktor.at/krankheit/hypercholesterinamie-8019>
79. RKI - Gesundheit A-Z - Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D [Stand: 01.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html
80. Pahlke F. Korrelationskoeffizienten interpretieren | Evidat [Stand: 10.10.2019]. Verfügbar unter: <https://www.evidat.com/correlation-coefficient>
81. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs bei Männern; 2018 [Stand: 08.10.2019]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/brustkrebs-bei-maennern.html>
82. Struma; 2019 [Stand: 22.09.2019]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=191995336>
83. Thieme vm. Organisch affektive Störungen: Georg Thieme Verlag KG; 2019 [Stand: 2019]. Verfügbar unter: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/psychiatrie+psychosomatik+und+psychotherapie/organische+affektive+st%C3%B6rungen>
84. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Patten SB et al. Estimating annual prevalence of depression and anxiety disorder in multiple sclerosis using administrative data. *BMC Res Notes* 2017; 10. doi: 10.1186/s13104-017-2958-1
85. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Svenson LW et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology* 2016; 86(14):1279–86. doi: 10.1212/WNL.0000000000002481
86. Hoang H, Laursen B, Stenager EN, Stenager E. Psychiatric co-morbidity in multiple sclerosis: The risk of depression and anxiety before and after MS diagnosis. *Mult Scler* 2016; 22(3):347–53. doi: 10.1177/1352458515588973

87. Christine Starostzik. Knochenabbau: Osteoporose bei Patienten in hohem Alter managen: *Ärztezeitung*; 2015 [Stand: 27.09.2019]. Verfügbar unter: https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/skelett_und_weichteilkrankheiten/osteoporose/article/893983/knochenabbau-osteoporose-patienten-hohem-alter-managen.html
88. gesundheitsinformation.de. Arthrose; 2019 [Stand: 27.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/arthrose.2700.de.html>
89. Hanna R, Sabine S. Anämie (Blutarmut): Beschreibung, Ursachen, Symptome: *NetDoktor.de*; 2018 [Stand: 27.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.netdoktor.de/symptome/anaemie/>
90. Nickolaus B. Symptomatische Hyperurikämie: Eine komplexe Systemerkrankung: *Deutscher Ärzteverlag GmbH; Ärzteblatt.de*; 2014 [Stand: 27.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/162678/Symptomatische-Hyperurikaemie-Eine-komplexe-Systemerkrankung>
91. Cochrane consumer network. What is a systematic review? [Stand: 12.07.2019]. Verfügbar unter: <https://consumers.cochrane.org/what-systematic-review>
92. Fromont A, Biquet C, Rollet F, Despalins R, Weill A, Clerc L et al. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol* 2013; 260(10):2629–37. doi: 10.1007/s00415-013-7041-9
93. Sicras-Mainar A, Ruíz-Beato E, Navarro-Artieda R, Maurino J. Comorbidity and metabolic syndrome in patients with multiple sclerosis from Asturias and Catalonia, Spain. *BMC Neurol* 2017; 17. doi: 10.1186/s12883-017-0914-2
94. Thormann A, Koch-Henriksen N, Laursen B, Sørensen PS, Magyari M. Inverse comorbidity in multiple sclerosis: Findings in a complete nationwide cohort. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10:181–6. doi: 10.1016/j.msard.2016.10.008
95. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, d. Campagnolo, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(8):1091–8. doi: 10.1177/1352458508092263
96. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *PLoS ONE* 2015; 10(6):e0122686. doi: 10.1371/journal.pone.0122686
97. Kampman MT, Aarseth JH, Grytten N, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP et al. Sex ratio of multiple sclerosis in persons born from 1930 to 1979 and its relation to latitude in Norway. *J Neurol* 2013; 260(6):1481–8. doi: 10.1007/s00415-012-6814-x
98. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. Association between Comorbidity and Clinical Characteristics of MS. *Acta Neurol Scand* 2010; 124(2):135–41. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01436.x
99. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S et al. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Mult Scler* 2012; 18(9):1310–9. doi: 10.1177/1352458512437814
100. Mäurer M. Primär chronisch progrediente multiple Sklerose: *MS-Docblog*; 2018 [Stand: 09.07.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ms-docblog.de/multiple-sklerose/primaer-chronisch-progrediente-multiple-sklerose/>

101. Veelken R, Ditting T. Arterielle Hypertonie. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T et al., Hrsg. Duale Reihe Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. S. 1000–1 (Duale Reihe)
102. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Cutter G et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(3):318–31. doi: 10.1177/1352458514564485
103. Kang J-H, Chen Y-H, Lin H-C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol* 2010; 17(9):1215–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x
104. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Tennakoon A, Yu N. Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84(4):350–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001187
105. Briggs FBS, Hill E, Abboud H. The prevalence of hypertension in multiple sclerosis based on 37 million electronic health records from the United States. *Eur J Neurol* 2020. doi: 10.1111/ene.14557
106. Sharon A. Warren, Karen V.L. Turpin, Sheri L. Pohar, C. Allyson Jones, and K.G. Warren. Comorbidity and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2009; (11):6–16
107. Allen NB, Lichtman JH, Cohen HW, Fang J, Brass LM, Alderman MH. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology* 2008; 30(4):234–8. doi: 10.1159/000128103
108. Tetley P, Siejka D, Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A-L et al. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology* 2016; 46(2):106–13. doi: 10.1159/000442203
109. Al-Sakran L, Marrie RA, Blackburn D, Knox K, Evans C. Impact of comorbidity on hospitalizations in individuals newly diagnosed with multiple sclerosis: A longitudinal population-based study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 40:101955. doi: 10.1016/j.msard.2020.101955
110. Kern DM, Cepeda MS. Treatment patterns and comorbid burden of patients newly diagnosed with multiple sclerosis in the United States. *BMC Neurol* 2020; 20(1):296. doi: 10.1186/s12883-020-01882-2
111. Ciampi E, Uribe-San-Martin R, Soler B, Molnar K, Reyes D, Keller K et al. Prevalence of comorbidities in Multiple Sclerosis and impact on physical disability according to disease phenotypes. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46:102565. doi: 10.1016/j.msard.2020.102565
112. Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Broła W, Szczepański M et al. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197130/>
113. Maric GD, Pekmezovic TD, Mesaros ST, Tamas OS, Ivanovic JB, Martinovic VN et al. The prevalence of comorbidities in patients with multiple sclerosis: population-based registry data. *Neurol Sci* 2020. doi: 10.1007/s10072-020-04727-5

114. Lo LMP, Taylor BV, Winzenberg T, Palmer AJ, Blizzard L, van dMI. Change and onset-type differences in the prevalence of comorbidities in people with multiple sclerosis. *J Neurol* 2020. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880720/>
115. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008-2011 : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):795–801. doi: 10.1007/s00103-013-1669-6
116. Saß A-C, Lange C, Allen J, Finger JD, Höbel J. „Gesundheit in Deutschland aktuell“ – Neue Daten für Deutschland und Europa Hintergrund und Studienmethodik von GEDA 2014/2015-EHIS. *Journal of Health Monitoring* 2017; (2(1)). doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-012
117. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; (2(1)). doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-007
118. Dagan A, Gringouz I, Kliers I, Segal G. Disability Progression in Multiple Sclerosis Is Affected by the Emergence of Comorbid Arterial Hypertension. *J Clin Neurol* 2016; 12(3):345–50. doi: 10.3988/jcn.2016.12.3.345
119. Jakimovski D, Gandhi S, Paunkoski I, Bergsland N, Hagemeyer J, Ramasamy DP et al. Hypertension and heart disease are associated with development of brain atrophy in multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *Eur J Neurol* 2019; 26(1):87-e8. doi: 10.1111/ene.13769
120. Dossi DE, Chaves H, Heck ES, Rodriguez Murúa S, Ventrice F, Bakshi R et al. Effects of Systolic Blood Pressure on Brain Integrity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2018; 9:487. doi: 10.3389/fneur.2018.00487
121. Hussein WI, Reddy SS. Prevalence of diabetes in patients with multiple sclerosis. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1984–5. doi: 10.2337/dc06-0811
122. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S et al. Comorbidity is associated with pain-related activity limitations in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(5):470–6. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.014
123. Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, Miret M, Sørensen HT, Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 2010; 35(4):267–74. doi: 10.1159/000320245
124. Castelo-Branco A, Chiesa F, Bengtsson CE, Lee S, Minton NN, Niemcryk S et al. Non-infectious comorbidity in patients with multiple sclerosis: A national cohort study in Sweden. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2020; 6(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32864156/>
125. Heidemann C, Kuhnert R, Born S, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2(1). doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-008
126. Hou W-H, Li C-Y, Chang H-H, Sun Y, Tsai C-C. A population-based cohort study suggests an increased risk of multiple sclerosis incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Epidemiol* 2017; 27(5):235–41. doi: 10.1016/j.je.2016.06.006
127. Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol* 2006; 63(7):1001–4. doi: 10.1001/archneur.63.7.1001

128. Overs S, Hughes CM, Haselkorn JK, Turner AP. Modifiable comorbidities and disability in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(5):610–7. doi: 10.1007/s11910-012-0293-4
129. Karl F, Masuhr, Marianne Neumann. Kopfschmerzen und Gesicht neuralgien - Migräne. In: Bob K, Bob A, Hrsg. *Duale Reihe Neurologie: 128 Tabellen*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. S. 500 (Das duale Lehrbuch)
130. Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. Migräne [Stand: 20.07.2019]. Verfügbar unter: http://www.dmkg.de/patienten/antworten-auf-die-wichtigsten-fragen-rund-um-den-kopfschmerz-onlinebroschuere/online_broschuere_migraene.html
131. Gustavsen MW, Celius EG, Winsvold BS, Moen SM, Nygaard GO, Berg-Hansen P et al. Migraine and frequent tension-type headache are not associated with multiple sclerosis in a Norwegian case-control study. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016; 2:2055217316682976. doi: 10.1177/2055217316682976
132. Kister I, Munger KL, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Mult Scler* 2012; 18(1):90–7. doi: 10.1177/1352458511416487
133. Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, Dobson R, Ramagopalan SV. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS ONE* 2012; 7(9):e45295. doi: 10.1371/journal.pone.0045295
134. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16(2):262–7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02406.x
135. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study. *Neuroepidemiology* 2013; 40(2):85–92. doi: 10.1159/000343188
136. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohyagi Y, Kira J-i. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. *Headache* 2009; 49(10):1513–20. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01427.x
137. Sahai-Srivastava S, Wang SL, Ugurlu C, Amezcua L. Headaches in multiple sclerosis: Cross-sectional study of a multiethnic population. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 143:71–5. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.01.017
138. Mirmosayyeb O, Barzegar M, Nehzat N, Shaygannejad V, Sahraian MA, Ghajarzadeh M. The prevalence of migraine in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2020; 79. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070914/>
139. Hauer L, Pernecky J, Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. *J Neurol* 2020. doi: 10.1007/s00415-020-10107-y
140. Kropp P, Müller B, Barchmann D, Angeli A, Straube A. Begünstigt eine Multiple-Sklerose-Erkrankung die Entwicklung einer Migräne? *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011; 79(8):467–9. doi: 10.1055/s-0031-1281603

141. Kliniken Köln - Beste Medizin für alle. Neurologie Köln-Merheim: Schwerpunkt Kopfschmerz-Migräne; 2017 [Stand: 21.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.kliniken-koeln.de/Merheim_Neurologie_Kopfschmerz_Migraene.htm
142. Diener H-C, Nägel S, Gaul C, Kropp P. Migräne: Prophylaxe und Therapie. Deutsches Ärzteblatt Online 2018. doi: 10.3238/PersNeuro.2018.09.14.03
143. Villani V, Prosperini L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. Quality of life of multiple sclerosis patients with comorbid migraine. *Neurol Sci* 2011; 32 Suppl 1:S149-51. doi: 10.1007/s10072-011-0519-2
144. Hamamcı M, Göcmen AY, Say B, Alpua M, Badem ND, Ergün U et al. Why do multiple sclerosis and migraine coexist? *Mult Scler Relat Disord* 2020; 40. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982663/>
145. Tinghög P, Björkenstam C, Carstensen J, Jansson C, Glaser A, Hillert J et al. Co-morbidities increase the risk of disability pension among MS patients: a population-based nationwide cohort study. *BMC Neurol* 2014; 14:117. doi: 10.1186/1471-2377-14-117
146. Jadidi E, Mohammadi M, Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(10):1336–40. doi: 10.1177/1352458513475833
147. Puz P, Lasek-Bal A, Steposz A, Bartoszek K, Radecka P. Effect of comorbidities on the course of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 167:76–81. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.02.014
148. Murtonen A, Kurki S, Hänninen K, Soilu-Hänninen M, Sumelahti M-L. Common comorbidities and survival in MS: Risk for stroke, type 1 diabetes and infections. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 19:109–14. doi: 10.1016/j.msard.2017.10.019
149. Marrie RA, Garland A, Schaffer SA, Fransoo R, Leung S, Yogendran M et al. Traditional risk factors may not explain increased incidence of myocardial infarction in MS. *Neurology* 2019; 92(14):e1624-e1633. doi: 10.1212/WNL.00000000000007251
150. Tavallaei MJ, Tavallaei AH, Ebrahimi N, Ghoshouni H, Afshari-Safavi A, Badihian S et al. The prevalence of Myocardial Infarction among Multiple Sclerosis Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 56:103292. doi: 10.1016/j.msard.2021.103292
151. Tseng C-H, Huang W-S, Lin C-L, Chang Y-J. Increased risk of ischaemic stroke among patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015; 22(3):500–6. doi: 10.1111/ene.12598
152. Zulfiqar M, Qeadan F, Ikram A, Farooqui M, Richardson SP, Calder CS et al. Intracerebral Hemorrhage in Multiple Sclerosis: A Retrospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(2):267–75. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.050
153. Robert-Koch-Institut. GEDA - Gesundheit in Deutschland: GEDA 2009: Robert-Koch-Institut [Stand: 08.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.geda-studie.de/de/deutsch/gesundheitsstudie/geda-2009.html>
154. Saß A-C, Lampert T, Prütz F. Wie gesund sind die älteren Menschen? In: *Gesundheit in Deutschland*, Hrsg. Robert-Koch-Institut; 2015. S. 407–32
155. Dornquast C, Kroll LE, Neuhauser HK, Willich SN, Reinhold T, Busch MA. Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(42):704–11. doi: 10.3238/arztebl.2016.0704

156. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH. Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease: Results from the German Health Update (GEDA) from 2009–2012; 2016 [Stand: 08.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143789/#R24>
157. Lange C. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Berlin: Robert-Koch-Inst; 2014. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes)
158. Busch M, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017. doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-009
159. Busch M, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2(1). doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-010
160. Marrie RA, Patten S, Tremlett H, Svenson LW, Wolfson C, Yu BN et al. Chronic lung disease and multiple sclerosis: Incidence, prevalence, and temporal trends. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8:86–92. doi: 10.1016/j.msard.2016.05.009
161. Egesten A, Brandt L, Olsson T, Granath F, Inghammar M, Löfdahl C-G et al. Increased prevalence of multiple sclerosis among COPD patients and their first-degree relatives: a population-based study. *Lung* 2008; 186(3):173–8. doi: 10.1007/s00408-008-9081-y
162. Hill E, Abboud H, Briggs FBS. Prevalence of asthma in multiple sclerosis: A United States population-based study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28:69–74. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.012
163. Tremlett HL, Evans J, Wiles CM, Luscombe DK. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *QJM* 2002; 95(11):753–6
164. Manouchehrinia A, Edwards LJ, Roshanifefat H, Tench CR, Constantinescu CS. Multiple sclerosis course and clinical outcomes in patients with comorbid asthma: a survey study. *BMJ Open* 2015; 5(5). doi: 10.1136/bmjopen-2015-007806
165. Castelo-Branco A, Chiesa F, Conte S, Bengtsson C, Lee S, Minton N et al. Infections in patients with multiple sclerosis: A national cohort study in Sweden. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45:102420. doi: 10.1016/j.msard.2020.102420
166. Munger KL, DeLorenze GN, Levin LI, Rubertone MV, Vogelmann JH, Peck CA et al. A prospective study of *Chlamydia pneumoniae* infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurology* 2004; 62(10):1799–803
167. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Obstructive sleep apnea is an under-recognized and consequential morbidity in multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(6):709–10. doi: 10.5664/jcsm.3820
168. Kaminska M, Kimoff RJ, Benedetti A, Robinson A, Bar-Or A, Lapierre Y et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(8):1159–69. doi: 10.1177/1352458511432328
169. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(2):155–62. doi: 10.5664/jcsm.3442
170. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; (2 (3)). doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-052

171. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave. 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2(3). doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-053
172. Marrie RA, Reider N, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter GR et al. The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler* 2015; 21(3):332–41. doi: 10.1177/1352458514564488
173. Ogino M, Shiozawa A, Ota H, Okamoto S, Hiroi S, Kawachi I. Treatment and comorbidities of multiple sclerosis in an employed population in Japan: analysis of health claims data. *Neurodegener Dis Manag* 2018; 8(2):97–103. doi: 10.2217/nmt-2017-0047
174. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(3):282–93. doi: 10.1177/1352458514564490
175. Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, Kyritsis AP, Tsivgoulis G, Christodoulou D et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017; 264(2):254–9. doi: 10.1007/s00415-016-8340-8
176. Alkhawajah MM, Caminero AB, Freeman HJ, Oger JJF. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: what we know and what we would need to know! *Mult Scler* 2013; 19(3):259–65. doi: 10.1177/1352458512461393
177. Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, Loftus EV, Melton LJ, O'Brien PC et al. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(8):802–6. doi: 10.4065/75.8.802
178. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129(3):819–26. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.022
179. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129(3):827–36. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.021
180. Zéphir H, Gower-Rousseau C, Salleron J, Simon O, Debouverie M, Le Page E et al. Milder multiple sclerosis course in patients with concomitant inflammatory bowel disease. *Mult Scler* 2014; 20(8):1135–9. doi: 10.1177/1352458513515081
181. Tourbah A, Clapin A, Gout O, Fontaine B, Liblau R, Batteux F et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1998; 55(4):517–21. doi: 10.1001/archneur.55.4.517
182. Langer-Gould A, Albers KB, van den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult Scler* 2010; 16(7):855–61. doi: 10.1177/1352458510369146
183. Edwards NC, Munsell M, Menzin J, Phillips AL. Comorbidity in US patients with multiple sclerosis. *Patient Relat Outcome Meas* 2018; 9:97–102. doi: 10.2147/PROM.S148387

184. Seze J de, Canva-Delcambre V, Fajardy I, Delalande S, Stojkovic T, Godet E et al. Autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidental association? *Mult Scler* 2005; 11(6):691–3. doi: 10.1191/1352458505ms1239oa
185. Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D, Alvarez N, López-Vázquez A, González S. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2011; 11:31. doi: 10.1186/1471-2377-11-31
186. Guan X-L, Wang H, Huang H-S, Meng L. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2015; 36(5):671–81. doi: 10.1007/s10072-015-2067-7
187. Gastritis; 2019 [Stand: 18.09.2019]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=189335870>
188. Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos SA, Vlachaki E et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Ann Gastroenterol* 2015; 28(3):353–6
189. Bornemann R, Gaber E. Gastritis, Magen- und Zwölfingerdarmgeschwüre. In: Robert Koch-Institut, Hrsg. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin; 2013
190. Sommer A, Arzt. Häufigkeit des Reizdarmsyndroms: Zahlen und Fakten: Praxis für medizinische Ernährungsberatung; 2016 [Stand: 18.09.2019]. Verfügbar unter: <https://reizdarm.one/blog/haeufigkeit-reizdarmsyndrom/>
191. Stallmach A, Häuser W, Marschall U. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2012 2012:286–309
192. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD. Entzündliche Darm-er-krank-ungen in Schwellenländern immer häufiger; 2017 [Stand: 18.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/81916/Entzuendliche-Darm%C2%ADer%C2%ADkrank%C2%ADungen-in-Schwellenlaendern-immer-haeufiger>
193. Langsch R, Zillessen E. Morbus Crohn - Colitis ulcerosa 222 Fragen und Antworten für Betroffene und ihre Angehörigen. Gesellschaft für Rehabilitation bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. 2016
194. Zimmermann Ruth. Hepatitis B und C in Deutschland. Dortmund, Vortrag am 17. NRW-Dialog Infektionsschutz, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut; 2016
195. Sun L-M, Lin C-L, Chung C-J, Liang J-A, Sung F-C, Kao C-H. Increased breast cancer risk for patients with multiple sclerosis: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2014; 21(2):238–44. doi: 10.1111/ene.12267
196. Kyritsis AP, Boussios S, Pavlidis N. Cancer specific risk in multiple sclerosis patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98:29–34. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.002
197. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(3):294–304. doi: 10.1177/1352458514564489
198. Midgard R, Glattre E, Grønning M, Riise T, Edland A, Nyland H. Multiple sclerosis and cancer in Norway. A retrospective cohort study. *Acta Neurol Scand* 1996; 93(6):411–5

199. Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1990; 40(5):780–6. doi: 10.1212/wnl.40.5.780
200. Hajiebrahimi M, Montgomery S, Burkill S, Bahmanyar S. Risk of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer among Multiple Sclerosis Patients. *PLoS ONE* 2016; 11(10):e0165027. doi: 10.1371/journal.pone.0165027
201. Fleming ST, Blake RL. Patterns of comorbidity in elderly patients with multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(10):1127–32
202. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology* 2009; 72(13):1170–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000345366.10455.62
203. Hjalgrim H, Rasmussen S, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Munksgaard L et al. Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(10):780–4. doi: 10.1093/jnci/djh135
204. Moisset X, Perié M, Pereira B, Dumont E, Lebrun-Frenay C, Lesage F-X et al. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study. *PLoS ONE* 2017; 12(11):e0188120. doi: 10.1371/journal.pone.0188120
205. Sumelahti M-L, Pukkala E, Hakama M. Cancer incidence in multiple sclerosis: a 35-year follow-up. *Neuroepidemiology* 2004; 23(5):224–7. doi: 10.1159/000079947
206. Krhut J, Hradilek P, Nemeč D, Tvrdík J, Zapletalová O, Zvara P. Incidence of the urological tumours in patients suffering from multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2014; 130(3):193–6. doi: 10.1111/ane.12264
207. Bloomgren G, Sperling B, Cushing K, Wenten M. Assessment of malignancy risk in patients with multiple sclerosis treated with intramuscular interferon beta-1a: retrospective evaluation using a health insurance claims database and postmarketing surveillance data. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8:313–21. doi: 10.2147/TCRM.S31347
208. Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(2):215–21. doi: 10.1136/jnnp.2009.175463
209. Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, Koch-Henriksen N, Storm HH, Melbye M et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer* 2006; 118(4):979–84. doi: 10.1002/ijc.21437
210. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, Defer G, Rumbach L, Clavelou P et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol* 2011; 258(7):1304–11. doi: 10.1007/s00415-011-5929-9
211. Gaindh D, Kavak KS, Teter B, Vaughn CB, Cookfair D, Hahn T et al. Decreased risk of cancer in multiple sclerosis patients and analysis of the effect of disease modifying therapies on cancer risk. *J Neurol Sci* 2016; 370:13–7. doi: 10.1016/j.jns.2016.09.005
212. Nørgaard M, Veres K, Didden EM, Wormser D, Magyari M. Multiple sclerosis and cancer incidence: A Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28:81–5. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.014

213. Achiron A, Barak Y, Gail M, Mandel M, Pee D, Ayyagari R et al. Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(3):265–70. doi: 10.1007/s10549-004-2229-4
214. Goldacre MJ, Seagroatt V, Yeates D, Acheson ED. Skin cancer in people with multiple sclerosis: a record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58(2):142–4. doi: 10.1136/jech.58.2.142
215. Ridder D de, van Poppel H, Demonty L, D'hooghe B, Gonsette R, Carton H et al. Bladder cancer in patients with multiple sclerosis treated with cyclophosphamide. *J Urol* 1998; 159(6):1881–4
216. Fuchs J, Busch M, Lange C, Scheidt-Nave C. Prevalence and patterns of morbidity among adults in Germany. Results of the German telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(4):576–86. doi: 10.1007/s00103-012-1464-9
217. Rhiem K, Schmutzler RK. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Onkologe* 2015; 21(3):202–10. doi: 10.1007/s00761-014-2837-5
218. Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft. Hirntumor - Definition und Häufigkeit - Deutsche Krebsgesellschaft: Deutsche Krebsgesellschaft; 2017 [Stand: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hirntumor/definition-und-haeufigkeit.html>
219. Gesundheit Nordhessen - Klinikum Kassel. Hirntumoren; 2019 [Stand: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit-nordhessen.de/klinikum-kassel/fachkliniken-institute/neurochirurgie/leistungen/hirntumoren/>
220. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausg. Berlin; 2012. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes)
221. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016
222. Zentrum für Krebsregisterdaten. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Robert Koch-Institut; 2012 [Stand: 20.09.2019]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Praevalenzbroschuere/praevalenzbroschuere_node.html
223. Bevölkerungsstand [Stand: 20.09.2019]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html#sprg233974
224. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Magen 2012
225. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Speiseröhre 2012
226. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Darm 2012
227. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Prostata 2012
228. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Hoden 2012
229. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Gebärmutterhals 2012

230. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Gebärmutterkörper 2012
231. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Eierstöcke 2012
232. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Malignes Melanom der Haut 2012
233. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Lunge 2012
234. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Morbus Hodgkin 2012
235. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Non-Hodgkin-Lymphome 2012
236. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Leukämien 2012
237. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Schilddrüse 2012
238. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Nieren und ableitende Harnwege 2012
239. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Harnblase 2012
240. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen A d. Association Between Pemphigus and Neurologic Diseases. *JAMA Dermatol* 2018; 154(3):281–5. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5799
241. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007; 29(1):1–9. doi: 10.1016/j.jaut.2007.05.002
242. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2011; 131(3):631–6. doi: 10.1038/jid.2010.357
243. Kibsgaard L, Rasmussen M, Lamberg A, Deleuran M, Olesen AB, Vestergaard C. Increased frequency of multiple sclerosis among patients with bullous pemphigoid: a population-based cohort study on comorbidities anchored around the diagnosis of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2017; 176(6):1486–91. doi: 10.1111/bjd.15405
244. Brick KE, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF et al. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(6):1191–7. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.052
245. Atopisches Ekzem; 2019 [Stand: 21.09.2019]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=192054142>
246. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy* 2014; 69(1):37–45. doi: 10.1111/all.12246
247. Fang C-W, Wang H-P, Chen H-M, Lin J-W, Lin W-S. Epidemiology and comorbidities of adult multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Taiwan, 2001-2015. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45:102425. doi: 10.1016/j.msard.2020.102425
248. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD. Diagnostik und Stufentherapie der Neurodermitis; 2014 [Stand: 21.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/161077/Diagnostik-und-Stufentherapie-der-Neurodermitis>

249. Tseng C-C, Chang S-J, Tsai W-C, Ou T-T, Wu C-C, Sung W-Y et al. Increased incidence of rheumatoid arthritis in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(26). doi: 10.1097/MD.0000000000003999
250. Seze J de, Devos D, Castelnovo G, Labauge P, Dubucquoi S, Stojkovic T et al. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57(8):1359–63. doi: 10.1212/wnl.57.8.1359
251. Egeberg A, Mallbris L, Gislasen GH, Skov L, Hansen PR. Risk of Multiple Sclerosis in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Invest Dermatol* 2016; 136(1):93–8. doi: 10.1038/JID.2015.350
252. Islam MM, Poly TN, Yang H-C, Wu C-C, Li Y-C. Increase Risk of Multiple Sclerosis in Patients with Psoriasis Disease: An Evidence of Observational Studies. *Neuroepidemiology* 2019; 52(3-4):152–60. doi: 10.1159/000495112
253. Marrie RA, Hanwell H. General health issues in multiple sclerosis: comorbidities, secondary conditions, and health behaviors. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(4 Multiple Sclerosis):1046–57. doi: 10.1212/01.CON.0000433284.07844.6b
254. Fanouriakis A, Mastorodemos V, Pamfil C, Papadaki E, Sidiropoulos P, Plaitakis A et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis: prevalence, clinical characteristics, and natural history. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(6):751–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.007
255. Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999; 53(4):883–5
256. Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, Berghold A, Reisecker F, Költringer P et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250(6):672–5. doi: 10.1007/s00415-003-1053-9
257. Sloka JS, Phillips P-WEM, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005; 2:9. doi: 10.1186/1740-2557-2-9
258. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Leung S, Fisk J d. Increased incidence and prevalence of psoriasis in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 13:81–6. doi: 10.1016/j.msard.2017.02.012
259. Guido N, Cices A, Ibler E, Huynh T, Majewski S, Sable K et al. Multiple sclerosis association with psoriasis: a large U.S. population, single centre, retrospective cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(9):e397-e398. doi: 10.1111/jdv.14205
260. Miron G, Gurevich M, Baum S, Achiron A, Barzilai A. Psoriasis comorbidity affects multiple sclerosis neurological progression: a retrospective case - control analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(12):2055–61. doi: 10.1111/jdv.14403
261. <https://www.facebook.com/Autoimmun-Portal-529749730739181/>. Wie viele Menschen in Deutschland haben Hashimoto? | Autoimmunportal.de; 2018 [Stand: 22.09.2019]. Verfügbar unter: <https://autoimmunportal.de/wie-viele-menschen-in-deutschland-haben-hashimoto/>
262. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland--Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen* 2011; 73(5):308–13. doi: 10.1055/s-0030-1252022

263. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Rheuma in Zellen - Betroffene Menschen in Deutschland; 2018 [Stand: 22.09.2019]. Verfügbar unter: <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>
264. Declémy A, Haddad R, Chesnel C, Charlanes A, Le Breton F, Sheikh Ismael S et al. Prevalence of comorbidities in multiple sclerosis patients with neurogenic bladder. *Prog Urol* 2021. doi: 10.1016/j.purol.2020.10.011
265. Derler K, Sebek K. Blasenstörungen bei Multipler Sklerose: netdoktor.at GmbH; 2016 [Stand: 22.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.netdoktor.at/krankheit/ms-diagnose-verlauf/blasenstoerungen-bei-multipler-sklerose-6881536>
266. Stoffel JT. Chronic Urinary Retention in Multiple Sclerosis Patients: Physiology, Systematic Review of Urodynamic Data, and Recommendations for Care. *Urol Clin North Am* 2017; 44(3):429–39. doi: 10.1016/j.ucl.2017.04.009
267. Mathias Mäurer. Blasenfunktionsstörungen in fortgeschrittenen Stadien der MS | MS-Docblog: MS-Docblog; 2016 [Stand: 22.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ms-docblog.de/multiple-sklerose/blasenfunktionsstoerungen-in-fortgeschrittenen-stadien-der-ms/>
268. Fitzgerald KC, Cassard LA, Fox SR, Probasco JC, Cassard SD, Mowry EM. The prevalence and utility of screening for urinary tract infection at the time of presumed multiple sclerosis relapse. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35:61–6. doi: 10.1016/j.msard.2019.06.038
269. Mahadeva A, Tanasescu R, Gran B. Urinary tract infections in multiple sclerosis: under-diagnosed and under-treated? A clinical audit at a large University Hospital. *Am J Clin Exp Immunol* 2014; 3(1):57–67
270. Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M, Wagner Usn Mc CM, Minton N, Niemcryn S et al. Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41:101982. doi: 10.1016/j.msard.2020.101982
271. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; 49(2):53–70. doi: 10.1067/mda.2003.7
272. Metz LM, McGuinness SD, Harris C. Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. *Axone* 1998; 19(4):67–70
273. Nelson RE, Xie Y, DuVall SL, Butler J, Kamau AWC, Knippenberg K et al. Multiple Sclerosis and Risk of Infection-Related Hospitalization and Death in US Veterans. *Int J MS Care* 2015; 17(5):221–30. doi: 10.7224/1537-2073.2014-035
274. Li V, Barker N, Curtis C, Porter B, Panicker JN, Chataway J et al. The prevention and management of hospital admissions for urinary tract infection in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45:102432. doi: 10.1016/j.msard.2020.102432
275. Hummers-Pradier E, Schmiemann G. Diagnostik und Therapie der Harnwegsinfekte in der Allgemeinmedizin
276. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention, Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017 2017

277. Nikseresht A, Salehi H, Foroughi AA, Nazeri M. Association Between Urinary Symptoms and Urinary Tract Infection in Patients With Multiple Sclerosis. *Glob J Health Sci* 2015; 8(4):120–6. doi: 10.5539/gjhs.v8n4p253
278. Amboss - Fachwissen für Mediziner. Benignes Prostatasyndrom [Stand: 23.09.2019]. Verfügbar unter: https://www.amboss.com/de/wissen/Benignes_Prostatasyndrom
279. DocMedicus Verlag GmbH & Co. KG. Schilddrüse - DocMedicus Gesundheitslexikon: DocMedicus Verlag GmbH & Co. KG; 2019 [Stand: 23.09.2019]. Verfügbar unter: <http://www.gesundheitslexikon.com/Schilddruese/Schilddruesenueberfunktion-Hyperthyreose/>
280. Schumm-Dräger PM, Feldkamp J. Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2(3):153–8. doi: 10.1007/s11553-007-0077-x
281. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13(8):803–10. doi: 10.1089/105072503768499680
282. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, d. Campagnolo, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler* 2009; 15(3):385–92. doi: 10.1177/1352458508099477
283. Schübel J, Feldkamp J, Bergmann A, Drossard W, Voigt K. Latent Hypothyroidism in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(25):430–8. doi: 10.3238/arztebl.2017.430
284. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler* 2015; 21(3):305–17. doi: 10.1177/1352458514564487
285. Marrie RA, Fisk J d., Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P et al. Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurol* 2013; 13:16. doi: 10.1186/1471-2377-13-16
286. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; 372:331–41. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067
287. Marrie RA, Patten SB, Greenfield J, Svenson LW, Jette N, Tremlett H et al. Physical comorbidities increase the risk of psychiatric comorbidity in multiple sclerosis. *Brain Behav* 2016; 6(9). doi: 10.1002/brb3.493
288. Dahl O-P, Stordal E, Lydersen S, Midgard R. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. *Mult Scler* 2009; 15(12):1495–501. doi: 10.1177/1352458509351542
289. Brenner P, Alexanderson K, Björkenstam C, Hillert J, Jokinen J, Mittendorfer-Rutz E et al. Psychiatric Diagnoses, Medication and Risk for Disability Pension in Multiple Sclerosis Patients; a Population-Based Register Study. *PLoS ONE* 2014; 9(8). doi: 10.1371/journal.pone.0104165
290. Harel Y, Barak Y, Achiron A. Dysregulation of affect in multiple sclerosis: new phenomenological approach. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(1):94–8. doi: 10.1111/j.1440-1819.2007.01616.x
291. Joseph B, Nandakumar AL, Ahmed AT, Gopal N, Murad MH, Frye MA et al. Prevalence of bipolar disorder in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-based mental health* 2020. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328183/>

292. Pakpoor J, Wotton CJ, Schmierer K, Giovannoni G, Goldacre MJ. Gender identity disorders and multiple sclerosis risk: A national record-linkage study. *Mult Scler* 2016; 22(13):1759–62. doi: 10.1177/1352458515627205
293. Goldman Consensus Group 2005. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(3):328–37. doi: 10.1191/1352458505ms1162oa
294. Koch MW, Patten S, Berzins S, Zhornitsky S, Greenfield J, Wall W et al. Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study. *Mult Scler* 2015; 21(1):76–82. doi: 10.1177/1352458514536086
295. Whitehouse CE, Fisk J d., Bernstein CN, Berrigan LI, Bolton JM, Graff LA et al. Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology* 2019. doi: 10.1212/WNL.0000000000006854
296. McKay KA, Marrie RA, Fisk J d., Patten SB, Tremlett H. Comorbidities Are Associated with Altered Health Services Use in Multiple Sclerosis: A Prospective Cohort Study. *Neuroepidemiology* 2018; 51(1-2):1–10. doi: 10.1159/000488799
297. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007; 13(1):67–72. doi: 10.1177/1352458506071161
298. Pham T, Jetté N, Bulloch AGM, Burton JM, Wiebe S, Patten SB. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 19:35–9. doi: 10.1016/j.msard.2017.11.003
299. Mustač F, Pašić H, Medić F, Bjedov B, Vujević L, Alfirević M et al. Anxiety and Depression as Comorbidities of Multiple Sclerosis. *Psychiatr Danub* 2021; 33(Suppl 4):480–5
300. Iacovides A, Andreoulakis E. Bipolar disorder and resembling special psychopathological manifestations in multiple sclerosis: a review. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24(4):336–40. doi: 10.1097/YCO.0b013e328347341d
301. Jun-O'Connell AH, Butala A, Morales IB, Henninger N, Deligiannidis KM, Byatt N et al. The prevalence of bipolar disorders and association with quality of life in a cohort of patients with multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2016; 29(1):45–51. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15120403
302. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(3):342–9. doi: 10.1177/1352458514564486
303. Ostacoli L, Carletto S, Borghi M, Cavallo M, Rocci E, Zuffranieri M et al. Prevalence and significant determinants of post-traumatic stress disorder in a large sample of patients with multiple sclerosis. *J Clin Psychol Med Settings* 2013; 20(2):240–6. doi: 10.1007/s10880-012-9323-2
304. Chalfant AM, Bryant RA, Fulcher G. Posttraumatic stress disorder following diagnosis of multiple sclerosis. *J Trauma Stress* 2004; 17(5):423–8. doi: 10.1023/B:JOTS.0000048955.65891.4c
305. Carletto S, Borghi M, Scavelli F, Francone D, Perucchini ML, Cavallo M et al. Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder in Patients With Multiple Sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 2018; 206(2):149–51. doi: 10.1097/NMD.0000000000000780

306. Foroughipour M, Behdani F, Hebrani P, Marvast MN, Esmatinia F, Akhavanrezayat A. Frequency of obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *J Res Med Sci* 2012; 17(3):248–53
307. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. Zahlen und Fakten der Psychiatrie und Psychotherapie. *PSYCH up2date* 2016; 10(02):99–109. doi: 10.1055/s-0041-108237
308. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung : Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 2014; 85(1):77–87. doi: 10.1007/s00115-013-3961-y
309. Thorn J, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz der selbstberichteten ärztlich diagnostizierten Depression in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; (2(3)). doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-057
310. Robert Koch-Institut. Robert Koch-Institut zum Weltgesundheitstag 2017: Daten und Fakten zu Depressionen [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/D/Depression/Daten_Fakten/daten_fakten_depressionen_inhalt.html
311. Statista-Deutsches Online-Portal für Statistik. Bevölkerungsanteil mit Angststörungen (Lebenszeitprävalenz [Stand: 28.09.2019]). Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/182616/umfrage/haeufigkeit-von-angststoerungen/>
312. Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. Zur Bedeutung der Bipolaren Störung [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: <https://dgbs.de/bipolare-stoerung/bedeutung/>
313. Gaebel W, Wölwer W. Schizophrenie. In: Robert Koch-Institut, Hrsg. Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2010
314. Prof. Dr. Martin Lambert. Diagnostik und Therapie der Persönlichkeitsstörungen
315. DocCheck Medical Services GmbH. Persönlichkeitsstörung - DocCheck Flexikon: DocCheck Medical Services GmbH [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Pers%C3%B6nlichkeitsst%C3%B6rung>
316. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S et al. Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2009; 30(1):15–20. doi: 10.1007/s10072-008-0009-3
317. McKay KA, Tremlett H, Fisk J d., Zhang T, Patten SB, Kastrukoff L et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90(15):e1316-23. doi: 10.1212/WNL.0000000000005302
318. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29(5):463–72. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555
319. Corallo F, Lo Buono V, Genovese R, Palmeri R, Di Cara M, Rifici C et al. A complex relation between depression and multiple sclerosis: a descriptive review. *Neurol Sci* 2019. doi: 10.1007/s10072-019-03889-1

320. Sparaco M, Lavorgna L, Bonavita S. Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *J Neurol* 2019. doi: 10.1007/s00415-019-09426-6
321. Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2015; 22:15–22. doi: 10.1016/j.smrv.2014.10.002
322. Horton M, Rudick RA, Hara-Cleaver C, Marrie RA. Validation of a self-report comorbidity questionnaire for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2010; 35(2):83–90. doi: 10.1159/000311013
323. Schürks M, Bussfeld P. Multiple sclerosis and restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2013; 20(4):605–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03873.x
324. Ning P, Hu F, Yang B, Shen Q, Zhao Q, Huang H et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies to understand the prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis: an update. *Sleep Med* 2018; 50:97–104. doi: 10.1016/j.sleep.2018.05.039
325. Shaygannejad V, Ardestani PE, Ghasemi M, Meamar R. Restless legs syndrome in Iranian multiple sclerosis patients: a case-control study. *Int J Prev Med* 2013; 4(Suppl 2):S189-93
326. Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, Sueri C, Cianci V, Russo C et al. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2017; 38(3):399–406. doi: 10.1007/s10072-016-2803-7
327. Krökki O, Bloigu R, Ansakorpi H, Reunanen M, Remes AM. Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(1):72–7. doi: 10.1016/j.msard.2013.06.006
328. Chou IJ, Kuo CF, Tanasescu R, Tench CR, Tiley CG, Constantinescu CS et al. Epilepsy and associated mortality in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2019; 26(2):342-e23. doi: 10.1111/ene.13821
329. Benjaminsen E, Myhr K-M, Alstadhaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure* 2017; 52:131–5. doi: 10.1016/j.seizure.2017.09.022
330. Leonavicius R, Adomaitiene V. Features of sleep disturbances in multiple sclerosis patients. *Psychiatr Danub* 2014; 26(3):249–55
331. Časar Rovazdi M, Vidović V, Kraml O, Bašić Kes V. Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis Patients – Patient Experience at Lipik Special Hospital for Medical Rehabilitation. *Acta Clin Croat* 2017; 56(1):80–3. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.12
332. Ma S, Rui X, Qi P, Liu G, Yang J. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis in China. *Sleep Breath* 2017; 21(1):149–54. doi: 10.1007/s11325-016-1416-y
333. Brass SD, Li C-S, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(9):1025–31. doi: 10.5664/jcsm.4044
334. Makhoul J, Ghaoui N, Sleilaty G, Koussa S, Abbas S, Azar C et al. Restless legs syndrome among multiple sclerosis patients in Lebanon. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113183/>
335. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154(5):632–42. doi: 10.1016/j.pain.2012.12.002

336. Zakrzewska JM, Wu J, Brathwaite TS-L. A Systematic Review of the Management of Trigeminal Neuralgia in Patients with Multiple Sclerosis. *World Neurosurg* 2018; 111:291–306. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.147
337. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, Toncev G et al. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med* 2015; 16(8):1597–602. doi: 10.1111/pme.12731
338. Clemenzi A, Pompa A, Casillo P, Pace L, Troisi E, Catani S et al. Chronic pain in multiple sclerosis: Is there also fibromyalgia? An observational study. *Med Sci Monit* 2014; 20:758–66. doi: 10.12659/MSM.890009
339. Margarete Pfäfflin. *Epidemiologie der Epilepsien: Informationszentrum Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie*; 2011
340. Epilepsie kann man gut behandeln. Lebenszeitprävalenz [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.epilepsie-gut-behandeln.de/service/epilepsie-lexikon/detail/3509/lebenszeitpraevalenz>
341. Neurologienetz. Trigeminusneuralgie: Neurologienetz [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.neurologienetz.de/fachliches/erkrankungen/hirnnervenerkrankungen/trigeminusneuralgie/>
342. DocMedicus Verlag GmbH & Co. KG. Trigeminusneuralgie | DocMedicus Gesundheitslexikon: DocMedicus Verlag GmbH & Co. KG; 2019 [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: <http://www.gesundheits-lexikon.com/Schmerzen/-Trigeminusneuralgie/>
343. Karin Stiasny. Restless-Legs-Syndrom: Die vergessene Krankheit; *Deutsches Ärzteblatt* [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: https://www.google.com/search?ei=aDiPXdP3J-Kt1fAPprmoqAU&q=restless+legs+syndrom+pr%C3%A4valenz&oq=restless+legs+syndrom+pr%C3%A4v&gs_l=psy-ab.1.0.0i22i30.85.983.2433...0.2.0.226.625.2j2j1.....0...1.gws-wiz.....0i71j0i67.cJZd93gVh7Q
344. Trenkwalder C. Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD): *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*; 2017 [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2386-II-06-2012-restle%C3%9F-legs-syndrom-rls-und-periodic-limb-movement-disorder-plmd.html>
345. RLS kann man gut behandeln. Wie häufig ist das Restless Legs Syndrom? [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.rls-gut-behandeln.de/was-ist-rls/haeufigkeit-des-restless-legs-syndrom>
346. DocMedicus Verlag GmbH & Co. KG. Karpaltunnelsyndrom | DocMedicus Gesundheitslexikon: DocMedicus Verlag GmbH & Co. KG; 2019 [Stand: 28.09.2019]. Verfügbar unter: <http://www.gesundheits-lexikon.com/Knochen-Gelenke-Sehnen-Muskeln-Bindegewebe/Karpaltunnelsyndrom/>
347. Su S, Liu H. The association between multiple sclerosis and fracture risk. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(11):4327–31
348. Dong G, Zhang N, Wu Z, Liu Y, Wang L. Multiple sclerosis increases fracture risk: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015; 2015:650138. doi: 10.1155/2015/650138

349. Zhang T, Zullo AR, Shireman TI, Lee Y, Mor V, Liu Q et al. Epidemiology of hip fracture in nursing home residents with multiple sclerosis. *Disabil Health J* 2018; 11(4):591–7. doi: 10.1016/j.dhjo.2018.03.002
350. Kępczyńska K, Zajda M, Lewandowski Z, Przedlacki J, Zakrzewska-Pniewska B. Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2016; 50(4):251–7. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.04.010
351. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(17):1394–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181beece8
352. Sioka C, Kyritsis AP, Fotopoulos A. Multiple sclerosis, osteoporosis, and vitamin D. *J Neurol Sci* 2009; 287(1-2):1–6. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.012
353. Murphy O, Zandi MS, Lindenberg N, Murphy E, Chataway J. Bone health in patients with multiple sclerosis relapses. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 6:75–80. doi: 10.1016/j.msard.2016.02.003
354. Gibson JC, Summers GD. Bone health in multiple sclerosis. *Osteoporos Int* 2011; 22(12):2935–49. doi: 10.1007/s00198-011-1644-8
355. Moen SM, Celius EG, Nordsletten L, Holmøy T. Fractures and falls in patients with newly diagnosed clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011; (191):79–82. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01548.x
356. Bisson EJ, Finlayson ML, Ekuma O, Leslie WD, Marrie RA. Multiple sclerosis is associated with low bone mineral density and osteoporosis. *Neurology. Clinical practice* 2019; 9(5). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750024/>
357. RKI. 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland
358. Rabenberg M. Arthrose. In: Robert Koch-Institut (RKI), Hrsg. Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2010
359. RKI. 12-Monats-Prävalenz von Osteoporose in Deutschland
360. Robert-Koch-Institut. GEDA 2009: Prävalenz von Osteoporose 2009
361. Mayer H, Heider F. Der lumbale Bandscheibenvorfall. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2016; 11(06):427–47. doi: 10.1055/s-0042-105603
362. Lunny C, Knopp-Sihota JA, Fraser SN. Surgery and risk for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC Neurol* 2013; 13:41. doi: 10.1186/1471-2377-13-41
363. Broadley SA, Deans J, Chataway SJ, Sawcer SJ, Compston DA. Multiple sclerosis and tonsillectomy: no evidence for an influence on the development of disease or clinical phenotype. *Mult Scler* 2000; 6(2):121–3. doi: 10.1177/135245850000600211
364. Roshanifefat H, Bahmanyar S, Hillert J, Olsson T, Montgomery SM. Appendectomy and multiple sclerosis risk. *Eur J Neurol* 2011; 18(4):667–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03147.x
365. Ooi HS, Viswanathan S, Botross NP, Eow GB, Chin YT, Kanesalingam R et al. Association between Appendectomy and Demyelinating Disorders in Subjects 40 Years and Older. *Neurol India* 2020; 68(4):850–5. doi: 10.4103/0028-3886.293469

366. Koudriavtseva T, Renna R, Plantone D, Mandoj C, Piattella MC, Giannarelli D. Association between anemia and multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2015; 73(3-4):233–7. doi: 10.1159/000381212
367. Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N. Eisenmangel und Eisenmangelanämie: onkopedia leitlinien; 2018 [Stand: 27.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html>
368. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Wie viele Menschen sind vom Glaukom betroffen?; 2012 [Stand: 27.09.2019]. Verfügbar unter: https://www.uksh.de/augenklinik-luebeck/Informationen+f%C3%BCr+Patienten/Augenerkrankungen/Gr%C3%BCner+Star+_+Glaukom/Wie+viele+Menschen+sind+vom+Glaukom+betroffen_+-p-56.html
369. Jahnsen K, Strube H, Starker A. Hypertonie. In: Robert Koch-Institut, Hrsg. Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2008
370. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen 2015
371. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Patten SB et al. Physical comorbidities increase the risk of psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2018; 51:71–8. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2018.01.003
372. Zeiher J, Kuntz B, Lange C. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland: Robert Koch-Institut; 2017
373. Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O, Mousavi SE, Abdolalizadeh A, Lakeh MM et al. Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018; 138(1):62–9. doi: 10.1111/ane.12916
374. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Runia TF, Siepmann TAM, Wokke BHA, Samijn JPA et al. Smoking at time of CIS increases the risk of clinically definite multiple sclerosis. *J Neurol* 2018; 265(5):1010–5. doi: 10.1007/s00415-018-8780-4
375. Geraldès R, Juryńczyk M, Dos Passos G, Prichler A, Chung K, Hagens M et al. Distinct influence of different vascular risk factors on white matter brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(4):388–91. doi: 10.1136/jnnp-2019-322369
376. Lange C, Manz K, Kuntz B. Alkoholkonsum bei Erwachsenen in Deutschland: Riskante Tringmengen. *Journal of Health Monitoring* 2017; (2(2))
377. Wang Y-J, Li R, Yan J-W, Wan Y-N, Tao J-H, Chen B et al. The epidemiology of alcohol consumption and multiple sclerosis: a review. *Neurol Sci* 2015; 36(2):189–96. doi: 10.1007/s10072-014-2007-y
378. Roma S, Ronny K, Thamm M. 12-Monats-Prävalenz von Allergien in Deutschland: Robert Koch-Institut; 2017
379. Monteiro L, Souza-Machado A, Menezes C, Melo A. Association between allergies and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2011; 123(1):1–7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01355.x
380. Alonso A, Hernán MA, Ascherio A. Allergy, family history of autoimmune diseases, and the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2008; 117(1):15–20. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00898.x

381. Bourne T, Waltz M, Casper TC, Kavak K, Aaen G, Belman A et al. Evaluating the association of allergies with multiple sclerosis susceptibility risk and disease activity in a pediatric population. *J Neurol Sci* 2017; 375:371–5. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.041
382. Lavela SL, Prohaska TR, Furner S, Weaver FM. Chronic diseases in male veterans with multiple sclerosis. *Prev Chronic Dis* 2012; 9:E55
383. Lange C, Hrsg. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Berlin: Robert-Koch-Inst; 2012. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes)
384. Schienkiewitz A, Mensik G, Kuhnert R. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland: Robert Koch-Institut; 2017
385. Robert Koch-Institut. RKI - Gesundheit A-Z - Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D; 2019 [Stand: 02.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html
386. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(9):1079–89. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602825
387. Duan S, Lv Z, Fan X, Le Wang, Han F, Wang H et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2014; 570:108–13. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.021
388. Kampman MT, Steffensen LH. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Photochem Photobiol B, Biol* 2010; 101(2):137–41. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2010.04.003
389. Mazdeh M, Seifirad S, Kazemi N, Seifrabie MA, Dehghan A, Abbasi H. Comparison of vitamin D3 serum levels in new diagnosed patients with multiple sclerosis versus their healthy relatives. *Acta Med Iran* 2013; 51(5):289–92
390. Runia TF, Hop WCJ, Rijke YB de, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79(3):261–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825fdec7
391. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79(21):2140–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182752ea8
392. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 14:35–45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014
393. Ashtari F, Toghianifar N, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol Res* 2016; 38(10):888–92. doi: 10.1080/01616412.2016.1227913
394. Kotb MA, Kamal AM, Aldossary NM, Bedewi MA. Effect of vitamin D replacement on depression in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29:111–7. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.029
395. Berezowska M, Coe S, Dawes H. Effectiveness of Vitamin D Supplementation in the Management of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6). doi: 10.3390/ijms20061301

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Dr. Robert Weißert für seine stetige Unterstützung bedanken. Er hat es mir ermöglicht, diese retrospektive Studie zu den Komorbiditäten bei Multipler Sklerose mithilfe der Patientendaten der Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg selbstständig durchzuführen. Die Arbeit im Archiv der Poliklinik hat mir sehr viel Spaß gemacht. An dieser Stelle gilt mein Dank auch den Mitarbeitern des Archivs, die mir bei Fragen zu den Patientenakten immer weitergeholfen haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei meinen Freunden aus dem Studium bedanken, die mich zu jeder Zeit ermutigt und angespornt haben, diese Arbeit nach bestem Engagement zu verfassen.

Diese Arbeit widme ich meiner Freundin und meiner Familie, die mich immer und überall unterstützen.

Lebenslauf von Daniel Lang

Kontaktdaten:	Schillerstraße 45 92318 Neumarkt i. d. Opf. Tel: 0151/70055284 Mail: langdaniel97@gmx.de	
Geburtsdatum:	09.02.1997	
Geburtsort:	Neumarkt in der Oberpfalz	
Familie	Eltern: Michael und Gabriele Lang Schwester: Tamara Lang (23.06.1999)	
Schulausbildung:	2003 - 2007 Grundschule Wolfstein 2007 - 2015 Willibald-Gluck-Gymnasium in Neumarkt	
Schulabschluss:	2015 Allgemeine Hochschulreife (Notendurchschnitt 1,0)	
Studium	Seit WS 15/16 Student der Humanmedizin Universität Regensburg September 2017: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Notendurchschnitt: 1,5) April 2021: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 3,0)	
Preise und Auszeichnungen	2012 Bundessieger im Europäischen Wettbewerb Kunst 2013 Landessieger im Europäischen Wettbewerb Kunst 2014 Internationale Chemie-Olympiade: 2. Runde 2015 Jugend forscht Oberpfalz 2. Platz Chemie 2015 MINT-EC-Zertifikat mit Auszeichnung	
Sprachkenntnisse:	Sehr gute Kenntnisse in Englisch und Latein Cambridge First Certificate B2, Grade B, Score: 179 (vierwöchiger Sprachkurs in Dublin August 2019) Grundkenntnisse in Schwedisch	
Besondere Kenntnisse:	Fundierte Allgemeinbildung und Computerkenntnisse Jugendretter Schwimmen Gold	
Interessen:	Naturwissenschaftliche, technische und medizinische Themen Aktuelle politische und wirtschaftliche Themen	
Hobbys:	Lesen, Zeichnen, Joggen und aktiver Schwimmer bei ASV und bei DLRG Neumarkt (ehemaliger Leistungsschwimmer)	
Ehrenamtliches Engagement:	Aufsichtsperson bei Badeveranstaltungen und Training der beiden Vereine und bei Campus-Asyl der Universität Regensburg Mitwirken bei ehrenamtlichen Veranstaltungen der Fachschaft für Humanmedizin Uni Regensburg Erteilen von Nachhilfestunden Heimrat im Studentenwohnheim	