

DMSG

DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT

BUNDESVERBAND E.V., KÜSTERSTRASSE 8, 30519 HANNOVER
TEL: 0511 96834-0 • FAX: 0511 96834-50 • E-MAIL: DMSG@DMSG.DE

Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose

**Aktuelle Therapieempfehlungen (August 2004)
Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
(MSTKG)**

Alle Rechte dieses Manuskriptes verbleiben gemeinschaftlich bei den Autoren. Verwendung (Abdruck, Verbreitung) des Textes oder Teile davon sind nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung der DMSG, Bundesverband e.V. zulässig.

- Autoren** H. Albrecht (Berg), W. Feneberg (Berg) J. Haas (Berlin), M. Haupts (Bochum), T. Henze (Nittenau), C. Kabus (Berlin), J. Kesselring (Valens), N. König (Berg), W. Kristoferitsch (Wien), K.H. Mauritz (Berlin), M. Pette (Dresden), W. Pöllmann (Berg), P. Rieckmann (Würzburg), D. Seidel (Isselburg), M. Starck (Berg), A. Steinbrecher (Regensburg), R. Voltz (München), U. K. Zettl (Rostock), K.V. Toyka (Würzburg)
- * im Auftrag des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple-Sklerose Gesellschaft (DMSG)
- Initiative, Redaktion** T. Henze (Nittenau), M. Pette (Dresden), P. Rieckmann (Würzburg)
- Korrespondenz** Prof. Dr. T. Henze, Klinik am Regenbogen,
Fachklinik für Neurologische Rehabilitation, Eichendorffstr. 21,
D-93149 Nittenau,
Fax: #49-9436-950818
E-Mail: t.henze@klinikamregenbogen.de
- Schlüsselwörter** Multiple Sklerose, symptomatische Therapie, Konsensuspapier, Expertenmeinung, evidenz-basierte Medizin
- Keywords** Multiple Sclerosis, symptomatic treatment, consensus paper, expert opinion, evidence-based medicine

Zusammenfassung

Neben der Immunmodulation und Immunsuppression bildet die symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose (MS) einen weiteren wichtigen Schwerpunkt im Gesamtbehandlungskonzept dieser chronischen Erkrankung. Wesentliche Ziele sind die Beseitigung oder Reduktion von Krankheitssymptomen, die die funktionellen Fähigkeiten der Betroffenen und ihre Lebensqualität beeinträchtigen. Auch soll die Entwicklung sekundärer Schäden und damit weiterer Funktions- und Fähigkeitsstörungen vermieden werden.

Hierzu stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung, von denen viele jedoch für die Indikation „Multiple Sklerose“ oder auch für die Therapie spezieller Symptomenkomplexe nicht untersucht oder zugelassen sind. Trotz einer z.T. außerordentlich umfangreichen Literatur bestehen für die einzelnen Symptome bislang nur wenige evidenzbasierte oder im Rahmen eines Expertenkonsensus entwickelte Behandlungsvorschläge. Andererseits kann oftmals auf umfangreiche Erfahrungen von langjährig mit der Therapie der MS befassten Ärzten und Kliniken zurück gegriffen werden.

Deshalb erschien es notwendig, sowohl die bestehenden Evidenzen als auch die vorhandenen Therapieerfahrungen im Sinne einer Experten-Empfehlung zusammen zu fassen und damit Leitlinien für die symptomatische Therapie der MS („nach allen Regeln der Kunst“) zu formulieren. So soll verhindert werden, dass eine Vielzahl von offenkundig wirksamen, jedoch mittels kontrollierter Studien niemals vollständig überprüften bzw. überprüfaren Behandlungsmöglichkeiten künftig entfallen und dies zu problematischen Lücken innerhalb des therapeutischen Angebots führt.

Das hiermit vorgelegte Konsensuspapier enthält Behandlungsvorschläge zu den häufigsten Symptomen der MS: Störungen der Motorik und der Koordination, der Hirnnervenfunktionen, der vegetativen, neuropsychologischen und kognitiven Funktionen, Schmerzen und epileptische Anfälle. Ergänzt wird es durch Empfehlungen zur Rehabilitation und zur palliativen Therapie schwerkranker MS-Patienten.

Wie bereits in den Konsensuspapieren zur Immunmodulation/Immunsuppression wurden die mittels einer umfangreichen Literatursuche gefundenen Therapiestudien und –berichte entsprechend den Goodin-Kriterien (Goodin et al., Neurology 2002; 58: 169-178) dargestellt und bewertet. Jedes Kapitel enthält eine kurze Definition des jeweiligen Symptoms einschließlich Angaben zur Häufigkeit, Möglichkeiten zur Quantifizierung, Ziele der Therapie sowie eine Darstellung der Behandlungsmöglichkeiten (nicht medikamentös – medikamentös – invasiv/operativ). Am Ende eines jeden Kapitels sind Empfehlungen zur pragmatischen Therapie zusammen gestellt. Diese Empfehlungen sind Ergebnis bestehender Evidenzen sowie der erarbeiteten Expertenmeinung.

Summary

Besides immunomodulation and immunosuppression the symptomatic treatment of multiple sclerosis (MS) is another important part of the overall management of this chronic disease. Symptomatic treatment is aimed at the elimination or reduction of symptoms impairing the functional abilities and quality of life of the affected patients. Moreover, with symptomatic treatment the development of secondary physical impairment due to existing symptoms (i.e. lumbar radiculopathy as a sequel of spasticity-related gait disorder) may be avoided.

A lot of different drugs are used for the treatment of MS symptoms, but only few of them have been under investigation especially in MS patients and are approved by the national health authorities. Despite of large lists of publications only a small number of evidence-based studies exists and consensus reports are very rare, too.

Therefore it seemed to be necessary to develop a consensus statement on symptomatic treatment of MS which comprises existing evidence-based literature as well as therapeutic experience of neurologists who have dealt with these problems over a long time. With this consensus paper it should be possible to avoid that a lot of obviously effective drug treatments, whose effectiveness, on the other hand, had never been proven by sophisticated controlled studies, cannot further be prescribed resulting in an unacceptable restriction of treatment modalities.

This consensus paper contains proposals for the treatment of the most common MS symptoms: Disorders of motor function and coordination, of cranial nerve function, of autonomic, cognitive, and psychologic functions as well as MS-related pain syndromes and epileptic seizures. The paper is completed by some proposals for rehabilitation and for palliative care of the most affected patients.

As in the formerly published consensus statements on immunomodulation and immunosuppression (MSTKG) an extensive Medline search was performed. Then the treatment studies found were evaluated using the criteria of Goodin and co-workers (Neurology 2002; 58: 169-178). Each chapter of our paper contains a short definition of the respective symptom and some details of its frequency, evaluation methods, treatment goals and, then, a detailed description of treatment methods (non-drug – drug-related – invasive/operative), followed by a consensus proposal on pragmatical therapy.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Allgemeines	7
Symptomatische Behandlung der MS	7
Methodisches Vorgehen	9
Spastik	10
Definition, funktionelle Bedeutung.....	10
Quantifizierung des Symptoms	10
Therapieziele	10
Spezifische Therapie	10
Pragmatische Therapie.....	14
Müdigkeit („Fatigue“)	15
Definition, funktionelle Bedeutung.....	15
Quantifizierung des Symptoms	15
Therapieziele	15
Spezifische Therapie	15
Pragmatische Therapie.....	18
Schmerzen	19
Definition, funktionelle Bedeutung.....	19
Quantifizierung der Symptome.....	19
Spezifische Therapie	19
Pragmatische Therapie.....	23
Blasenfunktionsstörungen	24
Definition, funktionelle Bedeutung.....	24
Therapieziele	24
Quantifizierung der Symptome.....	24
Spezifische Therapie	24
Pragmatische Therapie.....	30
Darmfunktionsstörungen	31
Definition, funktionelle Bedeutung.....	31
Therapieziele	31
Spezifische Therapie	31
Pragmatische Therapie.....	31
Störungen der Sexualität	33
Definition, funktionelle Bedeutung.....	33
Therapieziel	33
Spezifische Therapie	33
Pragmatische Therapie.....	35
Ataxie und Tremor	36
Definition, funktionelle Bedeutung.....	36
Quantifizierung des Symptoms	36
Therapieziel	36
Spezifische Therapie	36
Pragmatische Therapie.....	39
Kognitive Störungen	40
Definition und funktionelle Bedeutung.....	40
Quantifizierung der Symptome.....	40

Therapieziele	40
Spezifische Therapie	40
Pragmatische Therapie.....	42
Depressionen	43
Definition und funktionelle Bedeutung:.....	43
Quantifizierung des Symptoms	43
Therapieziele	43
Spezifische Therapie	43
Pragmatische Therapie.....	45
Paroxysmale Störungen.....	46
Definitionen.....	46
Therapieziel	46
Spezifische Therapie	46
Pragmatisches Vorgehen.....	49
Augenbewegungsstörungen	50
Definition, funktionelle Bedeutung.....	50
Therapieziel	50
Spezifische Therapie	50
Pragmatische Therapie.....	51
Dysarthrie und Dysphonie	52
Definition, Häufigkeit und funktionelle Bedeutung	52
Quantifizierung des Symptoms	52
Therapieziele	52
Spezifische Therapie	52
Pragmatische Therapie.....	53
Dysphagie	54
Definition, Häufigkeit, funktionelle Bedeutung	54
Quantifizierung des Symptoms	54
Therapieziele	54
Spezifische Therapie	54
Pragmatische Therapie.....	56
Epileptische Anfälle	57
Definition und funktionelle Bedeutung.....	57
Therapieziel	57
Spezielle Therapie	57
Pragmatische Therapie.....	57
Rehabilitation.....	58
Definitionen, Allgemeines	58
Indikationen	58
Quantifizierung.....	58
Therapieziele	58
Spezifische Therapie	58
Pragmatisches Vorgehen (Expertenmeinung).....	60
Palliative Versorgung von MS Patienten	61
Definition, Bedeutung.....	61
Allgemeines Vorgehen, allgemeine Therapie.....	61
Depression und Suizid.....	62
Sterbephase	62
Pragmatische Therapie (Expertenmeinung).....	63

Einleitung

Allgemeines

1999 haben wir erstmals Empfehlungen zur Durchführung der immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapie bei Multipler Sklerose (MS) im deutschsprachigen Raum publiziert [1] und im Jahr 2001 fortgeschrieben [2]. In einer weiteren, im Juni 2002 veröffentlichten Ergänzung wurden zusätzliche Gesichtspunkte wie Diagnosekriterien, Krankheitskosten, Dosis-Wirkungs-Beziehung der Interferon- β -Präparate, ethische Aspekte placebo-kontrollierter Studien, Eskalationstherapie des MS-Schubes, standardisierte Dokumentation, Impfungen bei MS ergänzt, um neuen Entwicklungen Rechnung zu tragen [3]. Die Empfehlungen zur immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapie sind mittlerweile zu einem wichtigen Standard geworden, der die Behandlung von MS-Betroffenen vor allem dort vereinheitlicht, wo klare Studienergebnisse fehlen und Expertenmeinung an deren Stelle tritt.

Neben einer adäquaten Immunmodulation bzw. Immunsuppression bildet die Behandlung der zahlreichen Krankheitssymptome der MS eine zweite, ganz wesentliche Säule der Therapie. Die Literatur zu Behandlungsmöglichkeiten von MS-Symptomen ist dabei außerordentlich umfangreich und entsprechend unübersichtlich. Kontrollierte Studien fehlen in vielen Bereichen. Deshalb erschien es uns sinnvoll und notwendig, nach einer transparenten und mittlerweile bewährten Methodik Empfehlungen und Leitlinien für die symptomatische Therapie der MS zu formulieren.

Aus der Vielzahl bekannter Symptome, die im Rahmen der MS auftreten können, haben wir in der vorliegenden Zusammenstellung folgende Kategorien bearbeitet:

- Störungen der Motorik und Koordination (Spastik, Muskelschwäche, Ataxie, Tremor)
- Störungen im Bereich der Hirnnerven (Augenbewegungsstörungen, Dysarthrie, Dysphagie)
- Vegetative Funktionsstörungen (Blasen- und Darmentleerungsstörungen, Störungen der Sexualität)
- Neuropsychologische Symptome (kognitive Defizite, Fatigue, Depression)
- Schmerzen und paroxysmale Symptome einschließlich epileptischer Anfälle

Darüber hinaus haben wir zwei weitere wichtige Themenbereiche in die Konsensusempfehlungen aufgenommen. Hierbei handelt es sich zum einen um die Rehabilitation, deren Bedeutung durch die Entwicklung neuer Behandlungstechniken sowie der aktuellen Erkenntnisse zur Neuroplastizität ständig wächst. Es ist mittlerweile ausreichend belegt, dass Rehabilitation auch bei einer chronisch progredienten Erkrankung wie der MS eine wichtige Rolle bei der Verbesserung oder Aufrechterhaltung körperlicher Funktionen, der Vermeidung sekundärer Komplikationen sowie der Anhebung von Lebensqualität spielt.

Zum anderen bedarf auch die Versorgung schwerstkranker und sterbender MS-Patienten einer Behandlungsempfehlung, zumal dieses Thema, gemessen an seiner Bedeutung, noch immer viel zu wenig Beachtung findet.

Symptomatische Behandlung der MS

Die symptomatische Behandlung der MS dient in erster Linie dem Erreichen folgender Ziele:

- Symptome, welche die funktionellen Fähigkeiten der Betroffenen und ihre Lebensqualität beeinträchtigen, sollen möglichst beseitigt, zumindest jedoch reduziert werden.
- Die Entwicklung sekundärer Schäden und damit weiterer Funktionsstörungen soll vermieden werden (z.B. Kontrakturen/Schmerzen bei erheblicher Spastik, Bandscheibendegene-

rationen oder Arthrosen als Folge von Gangstörungen, ascendierende Infektionen bei Blasenentleerungsstörungen).

Um diese Ziele zu erreichen, stehen prinzipiell zahlreiche Medikamente zur Verfügung. Viele dieser Substanzen sind jedoch für die Indikation „Multiple Sklerose“ oder auch für die Therapie spezieller Symptomenkomplexe bislang weder durch moderne Studien in ihrer Wirksamkeit belegt noch behördlich zugelassen. Ihr klinischer Einsatz bei den genannten Indikationen ist jedoch seit langem weit verbreitet und hat insbesondere in Kliniken und Praxen mit einem Schwerpunkt in der Versorgung MS-Krankter zu umfangreichen Erfahrungen geführt. Es ist zu befürchten, dass es künftig zu Problemen bei der Kostenübernahme durch Krankenkassen kommen wird (Off-Label-Use).

Ein vordringliches Ziel unserer Konsensus-Empfehlung zur symptomatischen Therapie der MS soll daher sein, Leitlinien zu publizieren, die diese Expertise als „Experten-Empfehlung“, d.h. „nach allen Regeln der Kunst“ zusammenfassen. So soll verhindert werden, dass eine Vielzahl von offenkundig wirksamen, jedoch mittels kontrollierter Studien niemals vollständig überprüften bzw. überprüfbaren Behandlungsmöglichkeiten entfallen und dies zu problematischen Lücken innerhalb des therapeutischen Angebots führt. Solche Therapien sollten jedoch von in der MS-Therapie erfahrenen Ärzten/Kliniken durchgeführt werden. Indem wir als Konsensusgruppe erfahrener MS-Therapeuten kritisch mit den wenigen geprüften und zahlreichen empirischen Daten umgehen, können wir durch ausgewogene Empfehlungen und die Einbeziehung wissenschaftlicher Evidenzen einer solchen Entwicklung entgegen wirken.

In diesem Zusammenhang ist die Bewertung von Studien zur Wirksamkeit physiotherapeutischer, ergotherapeutischer und logopädischer Methoden allerdings schwierig, da rehabilitative Techniken, z.B. Bobath-Methode oder die propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF), nur eingeschränkt standardisiert sind, Kontrolltherapien nicht existieren und eine „Verblindung“ nicht möglich ist. In einigen Studien wird dieses Problem dadurch berücksichtigt, dass die Gruppe der mit Physiotherapie behandelten (= untersuchten) Patienten mit einer Gruppe mit vergleichbaren funktionellen Einschränkungen verglichen wird, die sich allerdings zunächst noch auf einer Warteliste befindet. Diese Gruppe wird dann anschließend behandelt.

Methodisches Vorgehen

Aus den Suchresultaten einer umfangreichen Medline-Suche haben wir große Therapiestudien, Fallserien, gut dokumentierte Erfahrungsberichte und empirische Hinweise extrahiert und im Text oder in zusammenfassenden Tabellen dargestellt. Die gefundenen Publikationen wurden in 4 Klassen eingeteilt [4]:

- Klasse I: Randomisierte kontrollierte prospektive Studie, u.a. mit eindeutig definierten primären Zielparametern und eindeutigen Ein- und Ausschlusskriterien
- Klasse II: Prospektive Kohortenstudie oder randomisierte kontrollierte prospektive Studie mit kleineren methodischen Fehlern
- Klasse III: Alle anderen kontrollierten Studien einschließlich historischer Kontrollen oder Patienten, die als eigene Kontrollen dienen
- Klasse IV: Evidenz aus unkontrollierten Studien, Fallserien, Fallberichten oder Expertenmeinungen

Die sich hieraus ergebenden Empfehlungen wurden folgendermaßen eingruppiert:

- A: Nachgewiesenermaßen wirksam, unwirksam oder wirksam, aber zu viele unerwünschte Wirkungen in Bezug auf die untersuchte Erkrankung und die untersuchte Patientengruppe. Nachweis der Wirksamkeit durch mindestens 1 überzeugende Klasse-I-Studie oder mindestens 2 eindeutige, überzeugende Klasse-II-Studien.
- B: Wahrscheinlich wirksam, unwirksam, oder zu viele unerwünschte Wirkungen in Bezug auf die untersuchte Erkrankung und die untersuchte Patientengruppe. Nachweis durch mindestens 1 überzeugende Klasse-II-Studie oder mindestens 3 eindeutige Klasse-III-Studien.
- C: Möglicherweise wirksam, unwirksam oder zu viele unerwünschte Wirkungen in Bezug auf die untersuchte Erkrankung und die untersuchte Patientengruppe. Nachweis durch mindestens 2 überzeugende und eindeutige Klasse-III-Studien.
- U: Daten unzulänglich oder widersprüchlich; aufgrund gegenwärtiger Erkenntnisse als unbewiesene Therapie zu bezeichnen.

Zusätzlich wurde das Item „Expertenmeinung“ aufgenommen. Dieses Item bezeichnet Therapien, deren Nutzen durch evidenz-basierte Daten auf Grund fehlender Studien schlecht belegt werden kann, jedoch nach Erfahrung der Verfasser eindeutig vorhanden ist.

Die in den einzelnen Abschnitten dargestellten Studien umfassen nicht immer die vollständigen Suchresultate. Dies war aus Platzgründen nicht möglich. Die Therapieempfehlungen beziehen sich jedoch immer auf die Ergebnisse aller gefundenen Studien.

Die einzelnen Abschnitte enthalten jeweils eine kurze Definition des jeweiligen Symptoms einschließlich Häufigkeit, Möglichkeiten zur Quantifizierung des Symptoms, Ziele der Therapie sowie eine Darstellung der Behandlungsmöglichkeiten (nicht medikamentös – medikamentös – invasiv/operativ). Am Ende eines jeden Kapitels sind Empfehlungen zur pragmatischen Therapie zusammen gestellt.

Spastik

Definition, funktionelle Bedeutung

Spastik führt durch eine geschwindigkeitsabhängige Zunahme des Muskeltonus, gesteigerte Muskeldehnungs- und pathologische Fremdreﬂexe zu verminderter Kraft- und Ausdauerleistung der betroffenen Muskulatur. Darüber hinaus ist der Bewegungsablauf im Zusammenspiel von Agonisten und Antagonisten gestört. Der Muskeltonus kann permanent, aber auch intermittierend (einschießende Spastik) gesteigert sein. Je nach Ausprägung der Spastik können begleitende Schmerzen (einschießende Beugespasmen der Beine), Kontrakturen sowie eine erschwerte Blasenentleerung und Intimpflege (Adduktorenspastik) Funktionen und Lebensqualität erheblich beeinträchtigen.

Quantifizierung des Symptoms

Eine beschreibende Quantifizierung der Extremitätenspastik ist mittels der modifizierten Ashworth - Skala möglich.

Therapieziele

- Eliminierung, Korrektur oder Vermeidung spastikauslösender Faktoren (urogenitale Infekte, Störungen der Magen-Darm-Funktion, Schmerzen, Dekubitalulzera) und Erlernen spastikvermeidender Techniken in Bezug auf Haltung, Lagerung und Transfer
- Verbesserung motorischer Funktionen unter Berücksichtigung einer wichtigen Stützfunktion der Spastik
- Schmerzreduktion
- Erleichterung pflegerischer Maßnahmen
- Vermeidung von Komplikationen (Kontrakturen, Dekubitalulzera)

Spezifische Therapie

Physiotherapie

In aller Regel gehen Paresen bei MS mit einer spastischen Tonuserhöhung einher. Bislang wurde unseres Wissens lediglich eine kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer Physiotherapie bei MS-bedingten Gangstörungen publiziert [5], so dass auf Erfahrungen zur Spastikbehandlung bei anderen Erkrankungen zurück gegriffen werden muss. Die derzeit am häufigsten angewandten Verfahren wie Bobath, propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF) oder Vojta unterscheiden sich sowohl theoretisch als auch praktisch erheblich, scheinen jedoch im Vergleich ähnlich wirksam zu sein [6].

Wie in verschiedenen kontrollierten Untersuchungen demonstriert, kann eine multimodale Rehabilitation unter Einschluss von Physiotherapie das Ausmaß MS-bedingter motorischer Defizite reduzieren [7,8,5]. Wichtig sind dabei eine ausreichende Intensität und Häufigkeit [9].

Motorgetriebene Fahrräder zur Durchführung passiver Tretbewegungen ermöglichen eine Reduktion der Spastik von einer Stunde und länger. Wiederholtes Training einer paretischen Hand vermindert den spastischen Tonus und führt zu besseren Ergebnissen als die isolierte Tonusreduktion [10]. Auch die Laufbandtherapie in Verbindung mit alternierender Vojta-Behandlung kann bei MS-Patienten die Spastik reduzieren [11]. Aerobes Fitnessstraining kann zu größeren Kraftreserven, besserer Koordination, kardiovaskulärer Fitness und mehr Lebensfreude führen [12].

Passive Maßnahmen vermindern den gesteigerten Muskeltonus. Hierzu gehören vor allem

- eine spezielle Lagerung zur Dehnung spastischer Muskeln (z.B. „Stufenbettlagerung“, ggf. – nach Erprobung – Verordnung eines elektrisch bis 90° verstellbaren Betteinsatzes),
- eine langsam zunehmende tonische Muskeldehnung,
- mehrfach tägliches passives Bewegen aller wichtigen Gelenke (motorgetriebene Standfahrräder u.a.),
- Benutzung von dynamischen oder statischen Schienen [13], sowie
- die Benutzung von Airsplints.

Auch die Wirksamkeit einer Eis- und Kältebehandlung auf Tonus und Schmerz, z.B. mit Eis- tauchbädern der Extremitäten sowie lokalen oder großflächigen Eisabreibungen ist seit lan- gem bekannt [14,15].

Medikamentöse Therapie

Eine Spastik rechtfertigt nicht immer den Einsatz von Antispastika, zumal deren Wirksamkeit auch mangels genauer Messparameter nur unbefriedigend nachweisbar ist [16]. Dennoch sollte die Wirkung spastiksenkender Medikamente vor und während der Therapie mittels der Überprüfung der gesamten Gehstrecke oder der benötigten Zeit für eine kurze Distanz von z.B. 10 m überwacht werden. Die Gabe von Antispastika sollte situations- und zeitgerecht geplant werden (erfordernisbezogene Verteilung über den Tag, erste Gabe bereits 30-45 min. vor dem Aufstehen, ggf. fünf- bis siebenmalige regelmäßige Gabe, auch vor dem Einschlafen, griffbereite „Bedarfsmedikation“ zur Erleichterung der Nachtruhe). Die ideale Dosis muss da- bei oft langsam „titriert“ werden. Ein abruptes Absetzen hat ggf. einen Reboundeffekt zur Fol- ge und sollte vermieden werden.

Orale Antispastika

Zur Senkung eines spastisch erhöhten Muskeltonus sind zahlreiche Wirkstoffe in Gebrauch, vor allem *Baclofen* und *Tizanidin*, die insbesondere auf die spinale Spastik wirken. In mehre- ren leider nicht sehr gut geplanten und daher qualitativ eingeschränkten Studien konnte zu- meist keine eindeutige funktionelle Verbesserung durch Gabe dieser Substanzen nachgewie- sen werden (siehe Tabelle 1). In geringerem Maße werden auch Benzodiazepine sowie in einigen Zentren *Memantine*, *Dantrolen* und *Tolperison* eingesetzt. Während Diazepam zumin- dest in 3 Vergleichsstudien gegenüber Baclofen und Tizanidin geprüft wurde (keine bessere Wirkung als Baclofen und Tizanidin, jedoch höhere Zahl an Nebenwirkungen; Übersicht bei Paisley [17]), liegen für Memantine, Dantrolen und Tolperison unseres Wissens noch weniger oder gar keine Daten vor.

Behandelte Patienten berichten jedoch häufig über eine subjektiv geringere Spastik und - vor allem nachts - geringere spastik-bedingte Schmerzen und/oder Kloni. Ein Einsatz einer der genannten Substanzen ist also möglich [17].

Tabelle 1 Orale Antispastika

Medikamente	Dosierung*	Nebenwirkungen
<i>Baclofen</i> (z.B. Lioresal®)	5-120 mg/d	Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Psychose und Verwirr- heit, Ataxie, Depression des Atem- und kardiovaskulären Systems, Kopfschmerz (besonders bei Niereninsuffizienz)
<i>Tizanidin</i> (z.B. Sirdalud®)	2-24 mg/d	Arterielle Hypotonie (besonders bei gleichzeitiger antihypertensiver Therapie), Mundtrockenheit, Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden
<i>Gabapentin</i> (Neurontin®)	300-2400 mg/d (bis 3600 mg/d)	Schwindel, Müdigkeit, Schwäche

* Initial- und Höchstdosis. Die jeweilige Höchstdosis bestimmt sich aus der individuellen Symptombesserung und aus den Nebenwirkungen.

Die Wirksamkeit des GABA-B-Agonisten *Gabapentin* ist in zwei doppelblinden und placebo-kontrollierten Cross-over Studien belegt. Die Therapie mit 1200 mg/d bzw. 2700 mg/d führte zu einer deutlichen Reduktion der Spastik sowie der spastikbedingten Schmerzen, in einer Studie auch zu einer Verbesserung des EDSS [18,19]. Ein Vergleich von *Gabapentin* gegen die etablierten Antispastika fehlt.

Cannabis-Präparate wurden bislang nur unzureichend hinsichtlich ihrer antispastischen Wirkung untersucht. In einer jüngst publizierten Studie konnte mittels der Ashworth-Skala kein positiver Effekt auf die Spastik nach oraler Einnahme von Tetrahydrocannabinol oder einem Cannabis-Pflanzenextrakt objektiviert werden. Es fand sich wohl aber eine Besserung des Gehvermögens sowie eine subjektive Schmerzreduktion [20]. Auch in einer kleineren Untersuchung an 16 MS-Patienten wurde nach Gabe von Tetrahydrocannabinol sowie eines Cannabis-Pflanzenextraktes keine Reduktion der Spastik festgestellt [21]. Aufgrund dieser Resultate kann der Einsatz von Cannabis-Präparaten derzeit nur im Rahmen von Studien oder in Einzelfällen durch MS-Therapeuten mit großer Erfahrung empfohlen werden.

Tabelle 2 Literatur zur Therapie der Spastik mit oralen Antispastika

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenzklass
Sawa et al. 1979 [22]	n=21 (MS Patienten); doppelblind, placebokontrolliert, cross-over	<i>Baclofen</i> signifikant ($p < 0.001$) besser als Placebo zur Spastik-Reduktion (eigene Spastik-Skala)	II
Brar et al. 1991 [23]	n=30 (MS Patienten); blind, cross-over, prospektiv, kontrolliert; 3 Gruppen: <i>Baclofen</i> , <i>Baclofen</i> + Dehnübungen; Dehnübungen allein	<i>Baclofen</i> und <i>Baclofen</i> + Dehnübungen signifikant besser als Placebo zur Reduktion der Spastik im M. quadriceps bei MS-Patienten ($p < 0,5$)	II
Orsnes et al. 2000 [24]	n=14 (MS Patienten); placebokontrolliert, doppelblind, cross-over	<i>Baclofen</i> nur in einem Item besser als Placebo ($p = 0,04$), Haltungsvermögen dabei erheblich beeinträchtigt	II
Smith et al. 1994 [25]	n=220 (MS Patienten); randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind <i>Tizanidin</i> 2 – 36 mg/d vs. Placebo	<i>Tizanidin</i> besser als Placebo bei Spastik und Kloni entsprechend einer Patientenselbsteinschätzung ($p=0,052$), keine signifikante Besserung in der Ashworth-Skala	I
Nance et al. 1997 [26]	n=142 (MS Patienten); randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert: Placebo, <i>Tizanidin</i> 8 mg oder 16 mg	<i>Tizanidin</i> signifikant besser als Placebo in der Ashworth-Skala ($p < 0.001$), Abhängigkeit der Wirkung vom Plasmaspiegel	I

Invasive/operative Therapiemaßnahmen

Botulinumtoxin

Eine Indikation besteht vor allem bei lokaler Spastik (z.B. ausgeprägte Adduktoren-Spastik). Bislang wurden zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien, je eine mit Botox® bzw. mit Dysport® publiziert (siehe Tabelle 3), die jeweils eine signifikante Verbesserung der vorbestehenden Adduktorenspastik gegenüber Placebo demonstrierten. Entsprechend der Stellungnahme des Arbeitskreises *Botulinumtoxin* e.V. der DGN zur Kostenerstattung bei „Off-Label-Indikationen“ durch die gesetzlichen Krankenkassen sollte eine Kostenübernahme bei Behandlung der Extremitätenspastik infolge Multipler Sklerose in Deutschland möglich sein. In der Schweiz besteht eine Zulassung zur Behandlung der fokalen Spastizität im Erwachsenenalter ohne Einschränkungen, in Österreich bei fokaler Spastik in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung bei ambulanten Patienten mit infantiler Zerebralparese nach dem 2.

Lebensjahr und bei fokaler Spastizität des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten.

Tabelle 3 Literatur zur Behandlung der Adduktorenspastik mit *Botulinumtoxin*

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenzklass
Snow et al. 1990 [27]	n=9 (MS Patienten); randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, cross-over; 400 E <i>Botulinumtoxin</i> (Botox [®]) in die Adduktoren	Adduktorenspastik nach Therapie signifikant besser, ebenso ein Hygiene-Score	II
Hyman et al. 2000 [28]	n=74 (MS Patienten); randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, Parallelgruppen; Adduktoren-Spastik, EDSS > 7; 3 verschiedene Dosen Dysport [®] und Placebo, multizentrisch	Signifikante Verbesserung der „range of motion“ in der Gruppe mit 1500 E (p=0.02), bei 1500 E jedoch auch vermehrte Nebenwirkungen	I

Intrathekales Baclofen

Die Wirksamkeit einer kontinuierlichen intrathekalen Infusion von *Baclofen* mit Hilfe einer implantierbaren Pumpe ist bei Patienten mit MS und schwerer, anders nicht zu beeinflussender Spastik belegt (siehe Tabelle 4). Bei spinaler und bei supraspinaler Spastik wird eine deutliche Reduktion des Muskeltonus sowie der Häufigkeit spontaner Muskelspasmen erzielt. Die Lebensqualität von MS-Kranken wird positiv beeinflusst [260].

Die Komplikationen können jedoch erheblich, ggf. lebensbedrohlich sein, insbesondere Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Infektionen oder Katheterdislokationen. Eine dauerhafte fachkundige Betreuung des Patienten muss daher unbedingt gewährleistet sein. Die Kombination einer intrathekalen Baclofentherapie mit einer fokalen *Botulinumtoxin*-Applikation zur Verbesserung der Mobilität bei ausgewählten Einzelfällen wurde beschrieben [29].

Tabelle 4 Therapie mit intrathekalem Baclofen und intrathekalem Triamcinolon-Azetonid

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenzklass
Penn et al. 1989 [30]	n=20 (MS, WS-Trauma); randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, Cross-over intrathekales <i>Baclofen</i> über 3 Tage; orales <i>Baclofen</i> zuvor ohne ausreichende Wirkung	Verumgruppe signifikant besser in der Ashworth-Skala (p>0.001) und der Häufigkeit von Muskelkrämpfen (p>0.0005)	II
Middel et al. 1997 [31]	n=22 (MS, WS-Trauma); randomisiert, doppelblind, multizentrisch; zunächst Beobachtung über 13 Wochen, dann intrathekales <i>Baclofen</i> oder Placebo über 1 Jahr; orales <i>Baclofen</i> , <i>Tizanidin</i> und Dantrolen zuvor ohne ausreichende Wirkung	Nach der Therapiephase Verumgruppe signifikant besser in praktisch allen Kategorien der Sickness Impact Scale und in der Ashworth-Skala (p=0,04)	II
Hoffmann et al. 2003 [32]	n=36 (progrediente MS); offen, prospektiv; 6 intrathekale Injektionen von <i>Triamcinolon-Acetonid</i> 40 mg mit einer atraumatischen Nadel, jeden 3. Tag	Signifikant besserer EDSS (p<0.001) und längere Gehstrecke (p<0.001) nach 6 Injektionen, bei keinem Pat. Anstieg des EDSS oder Verringerung der Gehstrecke	III

Intrathekale Gabe von Triamcinolon-Acetonid-Kristallsuspension (Volon A®)

Im Gegensatz zu einer Methylprednisolon-Kristallsuspension, die in den 80iger-Jahren in den USA zum Einsatz kam und zu irreversiblen Arachnopathien führte, wurde bei Gabe von *Triamcinolon-Acetonid* noch nicht über derartige Nebenwirkungen berichtet. Vielmehr wird es gerade zur Behandlung schmerzhafter Arachnopathien eingesetzt. Obwohl methodisch einwandfreie Studien zum Vergleich der intrathekalen Gabe von *Triamcinolon-Acetonid* mit der parenteralen Kortison-Hochdosistherapie bislang fehlen, wird dieses Behandlungsverfahren in Deutschland in verschiedenen Kliniken angewandt. Es liegt seit kurzem eine kleine Studie an 36 Patienten mit progredienter MS vor, bei denen sich EDSS-Scores sowie die Gehstrecke nach Behandlungsende signifikant gebessert hatten und ernste Nebenwirkungen nicht auftraten [32] (siehe Tabelle 4). Angesichts des invasiven Charakters der Therapie und der lückenhaften Datenlage sollte die Behandlung nur in Kliniken mit besonderer Erfahrung durchgeführt werden.

Pragmatische Therapie

- Die Basis der antispastischen Behandlung ist die regelmäßige und intensive Physiotherapie (Expertenmeinung).
- Durch vorsichtige und individuelle Dosierung der oralen Antispastika *Baclofen* und *Tizanidin* kann zusätzlich versucht werden, eine spastische Tonuserhöhung so zu modifizieren, dass ein funktioneller Gewinn messbar wird (Typ A Empfehlung). Aufgrund der Datenlage ist auch eine Behandlung mit *Gabapentin* möglich (Typ A Empfehlung); die Substanz ist derzeit allerdings noch nicht für diese Indikation zugelassen. Der Einsatz weiterer oraler Antispastika, z.B. *Benzodiazepine* kann auf Grund möglicher unerwünschter Wirkungen nur in Ausnahmefällen (z.B. Angsterkrankung, kurzfristige Gabe bei akuter Zunahme der Spastik) befürwortet werden.
- Als invasive Verfahren besitzen die lokale Applikation von *Botulinumtoxin* in der Behandlung einer ausgeprägten Adduktorenspastik (Typ A Empfehlung) und die kontinuierliche intrathekale Gabe von *Baclofen* bei schwerster, anders nicht kontrollierbarer Spastik (Typ A Empfehlung) einen gesicherten Stellenwert.
- Die Anwendung folgender Verfahren kann derzeit nur durch Ärzte/Kliniken mit großer Erfahrung in der MS-Therapie oder im Rahmen von Studien empfohlen werden: orale antispastische Behandlung mit *Cannabinoiden*; intrathekale Gabe von *Triamcinolon-Acetonid*.

Müdigkeit („Fatigue“)

Definition, funktionelle Bedeutung

Multiple Sklerose-Erkrankte leiden nicht selten unter z. T. stark behindernder, abnormer körperlicher und kognitiver Ermüdbarkeit, sogenannter „Fatigue“. Sie betrifft im Krankheitsverlauf mehr als 75% der Patienten, wird von Betroffenen als deutlich verschieden von normaler Erschöpfung beschrieben und wirkt sich auf Berufsfähigkeit und soziales Leben behindernd aus. Oft verschlechtert Wärme diese Beschwerden; sie können unabhängig vom messbaren körperlichen Behinderungsgrad ein Hauptsymptom der Erkrankung und eine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität darstellen.

Quantifizierung des Symptoms

Fatigue Severity Scale (FSS) [33]; modifizierte Fatigue-Impact-Scale (MFIS) [34], zum Vergleich einzelner Fatigue-Scores siehe [35].

Therapieziele

- Minderung der subjektiven Behinderung
- Ermöglichung der normalen Teilnahme am Alltagsleben
- Vermeidung sekundärer Partizipationsstörungen

Spezifische Therapie

Senkung der Körpertemperatur, Vermeidung von Hitze

Als Behandlungsmöglichkeiten wurden vor allem Körperkühlung, körperliches Training, Rehabilitations- sowie medikamentöse Maßnahmen untersucht [36]. Kühlung des Körpers oder der Gliedmaßen durch Kühlelemente, kühle Bäder oder externe Klimatisierung kann eine wichtige Hilfe sein; der Vorteil liegt in der leichten Verfügbarkeit auch als Selbsttherapie. Alle Untersuchungen berichten deutliche Verminderungen der "Fatigue" nach Kühlung über ca. 30-45 Minuten mit einer Dauer der Effekte über maximal wenige Stunden (siehe Tabelle 5).

Körperliches Training

Verschiedene Formen von körperlichem Training, insbesondere aerobe Ausdauersportarten führten zu deutlich verbessertem subjektivem Befinden der teilnehmenden Patienten und auch nachweisbaren körperlichen Trainingseffekten, allerdings ohne signifikante Verbesserungen von Fatigue-Skalenwerten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Literatur zu Kühlung und zu körperlichem Training

Autoren	Patientenanzahl, Design	kurze Zusammenfassung	Evidenzklasse
Beenakker et al. 2001 [37]	n=10; randomisiert, placebokontrolliert, cross-over	Besserung der Fatigue (p= 0.015), der posturalen Stabilität (p= 0.027) und der Muskelkraft der Beine (p= 0.019) bei aktiver Kühlung (7°C)	II
White et al. 2000 [38]	n=6; offene Studie: Kühlung vor Belastung	Signifikant geringere Fatigue und bessere Gehfähigkeit	IV
Flesner et al. 2002 [39]	n=8; Fallstudien: Kühlanzug bei MS-Patienten	Reduktion der Fatigue auf einer visuellen Analogskala und der Fatigue Impact Scale	IV
NASA MS Cooling Study Group 2003 [40]	n=84; randomisiert, „doppelblind“, cross-over; „low-dose“ vs. „high-dose“-Kühlung	Nach „high-dose“-Kühlung Besserung des MSFC (p= 0,007), subjektive Besserung während der Kühlung in beiden Gruppen, Blindung nicht durchgehend möglich	II
Mostert und Kesselring 2002 [41]	n=26; Parallelgruppen, randomisiert, offen, aerobes Training	Intensives Training verbessert die aerobe Schwelle (+13%), Vitalität (+46%), soziale Interaktionen (+36%) und Aktivitätsniveau (+17%), FSS nicht signifikant verbessert	III
Petajan et al. 1996 [12]	n=54; prospektiv, randomisiert, single-blinded, kontrolliert; 3 Sitzungen/Woche über 15 Wochen; aerobes Training, u.a. max. aerobe Kapazität, isometrische Kraft, Stimmung, Fatigue	Nach 15 Wochen hinsichtlich sozialer Interaktion, emotionalem Verhalten, Wohlbefinden bessere Befunde als Kontrollgruppe	III

Multimodale Rehabilitationsmaßnahmen

Multimodale, strukturierte mehrwöchige Rehabilitationsmaßnahmen (einschließlich Physio-, Ergo- und Milieuthherapie) zeigten sich als erfolgreich hinsichtlich mehrerer MS-bezogener Parameter (Tab. 6). Zwei große, doppelblinde Studien belegten positive Effekte auf das Zielsymptom "Fatigue". Auch edukative Strategien wie die Vermittlung von Energie-Effizienz-Strategien oder Hilfsmittelschulungen sind bei der abnormen Ermüdbarkeit der MS als effektiv beschrieben und können im Rahmen umfassender Rehabilitationsmaßnahme vermittelt werden.

Tabelle 6 Literatur zu Multimodalen Rehabilitationsmaßnahmen

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenzklasse
Di Fabio et al. 1998 [42]	n=46; ambulante Therapie vs. Warteliste, offene Studie	Fatigue signifikant reduziert nach 1 Jahr Therapie	III
Mathiowetz et al. 2001 [43]	n=54; Energieeffizienz-Training, Messwiederholung	Fatigue (Impact Skala) (p= <0.001) und die mit dem SF-36 gemessene Lebensqualität (p= <0.05) signifikant besser	IV
Patti et al. 2002 [44]	n=111 ; ambulante Therapie vs. Warteliste, randomisiert, placebokontrolliert	Fatigue (p= <0.001) und die mit dem SF-36 gemessene Lebensqualität (p= >0.001) nach 6 Wochen signifikant besser	II

Bei diesen Studien ist allerdings anzumerken, dass – trotz der relativ hohen Teilnehmerzahlen – erhebliche methodische Probleme hinsichtlich Standardisierung und Studiendesign ihre Aussagekraft einschränken.

Medikamentöse Therapie:

Hier kommen *Amantadin*, *4-Aminopyridin*, *3,4-Diaminopyridin*, *Pemolin* und *Modafinil* zum Einsatz (siehe Tabelle 7 und 8).

Amantadinsulfat

Bei Testung von *Amantadin* gegenüber Placebo zeigten sich moderate Verbesserungen der subjektiven Ermüdbarkeit bei insgesamt guter Verträglichkeit. Die Handelspräparate sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht für MS, wohl aber für andere neurologische Indikationen wie z.B. extrapyramidale Erkrankungen oder Vigilanzstörungen nach Hirntraumata zugelassen.

4-Aminopyridin, 3,4-Diaminopyridin

Aminopyridine wurden in kleinen Doppelblindprüfungen angewendet; *4-Aminopyridin* (4-AP) wurde gegenüber *3,4-Di-Aminopyridin* (3,4-DAP) als wirksamer bei der Verbesserung temperaturabhängiger MS-Symptome beschrieben [45].

Die therapeutische Breite ist gering. Handelspräparate sind in Deutschland nicht verfügbar, lediglich die Rohsubstanz in pharmazeutischer Reinheit. 4-AP und 3,4-DAP-Kapseln können aber auf ärztliche Einzelverordnung von einem Apotheker zur Therapie angefertigt werden (genaue schriftliche Aufklärung des Patienten ist erforderlich). Die Behandlung ist offenbar insbesondere bei wärmeabhängigen motorischen Funktionsstörungen wirksam, bekräftigt von einer neuen, großangelegten Studie mit einer Laufzeitdauer über 1 Jahr, die allerdings nur bei hohen Serumspiegeln (Aminopyridin über 30 ng/ml) einen statistisch signifikanten Therapieerfolg und besser ausgeprägte transkranial magnet-evozierte motorische Potentiale bei Fatigue belegen konnte. Für die retardierte Form von 4-Aminopyridin wurde in einer kleinen Studie ein positiver Effekt auf die Fatigue nachgewiesen [46] (siehe Tabelle 7). Die retardierte Form ist als "Fampridine" Gegenstand aktueller klinischer Studien (<http://www.acorda.com>). Die Wirkung auf nicht-motorische Funktionen ist derzeit offen.

Pemolin

Pemolin, ein zentral wirksames Stimulans, wird in einer Dosis von 75mg als wirksam gegen "Fatigue", jedoch weniger effektiv als *Amantadin* beurteilt. Niedrigere Dosen (18,5mg) sind in der Wirkung nicht sicher von Placebo verschieden, höhere Dosen von 75mg gehen in 25% der Behandlungen mit z. T. beeinträchtigenden Nebenwirkungen einher, die zum Therapieabbruch führten [47].

Modafinil

Aufgrund erster positiver Berichte wird auch *Modafinil*, ein alpha-adrenerges Medikament gegen abnorme Tagesmüdigkeit angewendet [48]. *Modafinil* ist zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen.

Tabelle 7 Wirkstoffe zur Behandlung der Fatigue

Wirkstoff	Dosierung	Wichtigste Nebenwirkungen (siehe auch Fachinfo)
<i>Amantadin</i>	100-200 mg/d	Unruhe, Schlafstörungen, Augendruckhöhung; Harnretention bei Prostatahyperplasie, Livedo reticularis, Ödeme
Aminopyridine	10-30 mg/d	Epileptische Anfälle, Übelkeit, Parästhesien
<i>Pemolin</i>	75 mg/d	Unruhe, Schlafstörungen (Einschlafstörungen), Appetitlosigkeit, Abhängigkeit, selten Leberschäden

<i>Modafinil</i>	200-400 mg/d	Kopfschmerz, Schwindel, Nervosität, Herzjagen, Leberwertveränderungen
------------------	--------------	---

Tabelle 8 Literatur zur medikamentösen Behandlung der Fatigue

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Cohen und Fisher 1989 [49]	n=29; doppelblind, placebokontrolliert; Pat. mit EDSS <=6; <i>Amantadin</i> 2x100 mg/d	Signifikante Besserung durch <i>Amantadin</i> bei allgemeinem Energieniveau (subjektiv), Konzentration/ Gedächtnis, Lösungsverhalten, Wohlbefinden	II
Krupp et al. 1995 [50]	n=93; doppelblind, randomisiert; <i>Amantadin</i> vs. <i>Pemolin</i>	<i>Amantadin</i> vermindert Fatigue signifikant; keine signifikanten Ergebnisse für <i>Pemolin</i>	I
Rossigni et al. 2001 [51]	n=54; doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert, cross-over	Fatigue unter <i>4-Aminopyridin</i> signifikant gebessert bei Serumspiegel > 30 ng / ml	I
Schwid et al. [46]	n=10; doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert, cross-over	Besserung der Fatigue unter <i>4-Aminopyridin</i> (Nebenparameter)	II
Sheean et al. 1998 [52]	n=8, offen	Unter <i>4-Aminopyridin</i> Verbesserungen in der FSS und von motorischen Funktionen	IV
van Diemen et al. 1992 [53]	n=70; doppelblind, randomisiert, cross-over	Unter <i>4-Aminopyridin</i> signifikante Reduktion im EDSS-Behinderungs-Score (keine Fatigue-Studie !)	II
Zifko et al. 2002 [54]	n=49; offen	Signifikante Verminderung der Fatigue unter <i>Modafinil</i>	IV
Rammohan et al. 2002 [48]	n=72; einfachblind, Dosissteigerung; Vergleich Placebo vs. <i>Modafinil</i> 200 bis 400mg	Signifikante Reduktion der Fatigue unter <i>Modafinil</i>	IV

Pragmatische Therapie

- Ausschluss anderweitiger behandelbarer Ursachen (Depression, Hypothyreose etc.)
- Kühlungsmaßnahmen (Typ A Empfehlung)
- medikamentöser Versuch beginnend mit *Amantadin* (nebenwirkungsarm) (Typ A Empfehlung), bei nicht ausreichender Wirksamkeit Versuch mit *4-Aminopyridin* (Typ A Empfehlung) oder *Modafinil* (Expertenmeinung)
- ergänzend oder bei nicht ausreichender Wirkung: komplexe Rehabilitationsmaßnahme einschließlich Energieeffizienztraining (Typ B Empfehlung)

Schmerzen

Definition, funktionelle Bedeutung

Die Häufigkeit klinisch relevanter Schmerzzustände bei MS-Patienten wird zwischen 29% und 86% angegeben. Diese erheblich variierenden Angaben ergeben sich aus der sehr unterschiedlichen Patientenauswahl (retro-, prospektiv; ambulante, stationäre Patienten, Art der Erhebung der Symptome usw.).

Die Schmerzen bei MS lassen sich in vier Kategorien unterteilen, auch wenn bei einigen Symptomen eine definitive Zuordnung aufgrund von Überschneidungen (z.B. Rückenschmerz) nicht immer möglich ist:

- **Schmerz als direkte Folge der MS:** akute Optikusneuritis, Kopfschmerz bei Herd im Hirnstamm oder Halsmark; paroxysmale Syndrome (Trigeminus- u.a. Neuralgien, paroxysmale Dyskinesien mit schmerzhafter Muskelverkrampfung (tonische Hirnstammanfälle, Lhermitte-Zeichen); chronische schmerzhaftige Dys- und Parästhesien, pseudoradikuläre Schmerzen, Thalamusschmerz
- **Schmerz als indirekte Folge von MS-Symptomen:** Gelenk-/Muskelschmerzen infolge Fehlhaltung; Spastik, Kontrakturen, chronisch-dystrophe Syndrome, Druckläsionen; Dekubitus; viszerale Schmerzen (Blasenstörungen, Obstipation); periphere Nervenläsionen (Fehlhaltung, ungeeignete Hilfsmittel)
- **Schmerzen unter medikamentöser Therapie:** Beta-Interferone, Glatirameracetat
- **MS-unabhängige Schmerzen:** „Rückenschmerz“ (multifaktoriell, oft indirekte MS-Folge); degenerative Knochenerkrankungen; Osteoporose, periphere Neuropathien, primäre Kopfschmerzen

➤

Evidenzbasierte Studien zur Behandlung von Schmerzen bei MS-Patienten stehen nur in sehr begrenztem Umfang zur Verfügung, so dass zumeist Substanzen Anwendung finden, die primär für andere Indikationen getestet wurden.

Quantifizierung der Symptome

Dokumentation mittels Schmerztagebuch: Dauer, Intensität, Begleiterscheinungen, mögliche Auslöser, angewandte Therapien.

Abschätzung der Schmerzintensität z.B. mit einer visuellen Analogskala.

Therapieziel:

- Schmerzreduktion, hierdurch geringere Beeinträchtigung von Mobilität, Leistungsvermögen und seelischer Belastung, Besserung der Lebensqualität

Spezifische Therapie

Die Wahl der Behandlungsmethode hängt entscheidend von der Art der bestehenden Schmerzen ab. Daher werden im Folgenden die Behandlungsmöglichkeiten für die vier unterschiedlichen Schmerzformen, die im Rahmen der MS auftreten können, separat genannt.

Schmerz als direkte Folge der MS

Akute Schmerzen

Bei der akuten Retrobulbärneuritis ist die hochdosierte Kortikoid-Infusion Therapie der Wahl [1,3]. Darunter bildet sich der Schmerz meist rasch zurück.

Die symptomatische Behandlung der Trigeminusneuralgie und die sekundären paroxysmalen Dyskinesien mit schmerzhafter Verkrampfung der Extremitätenmuskulatur (tonische Hirnstammanfälle) sind unter der Überschrift „Paroxysmale Symptome“ abgehandelt. Zur insgesamt sehr seltenen Glossopharyngeusneuralgie fehlen Therapiestudien, sie wird derzeit wie die Trigeminusneuralgie behandelt.

Chronische Schmerzen

Chronische Schmerzen als direkte MS-Folge manifestieren sich meist als unangenehme „brennende“ Dysästhesien an Extremitäten und Rumpf, oft bilateral und asymmetrisch. Als *physikalische Behandlungsmaßnahme* kann die mehrfache Anwendung eines absteigend gepolten Stangerbads bei gleichzeitiger Behandlung der betroffenen Hautareale mit einer als Kathode geschalteten Bürste angewandt werden. Nach 6 Behandlungen (je 15 min.) verringerten sich Schmerzintensität und Behinderung durch die Dysästhesien bei 7 von 10 Patienten um bis zu 75% [55] (Evidenzklasse IV).

Medikamentös werden bei diesen neuropathischen Schmerzen vorrangig trizyklische Antidepressiva und Antikonvulsiva als Mittel der 1. Wahl eingesetzt (siehe Tabelle 9).

- Serotonin-Reuptake hemmende Antidepressiva (SSRI) wirken vergleichsweise schlecht mit einer mittleren NNT (= number needed to treat) von 6.7 [56].
- *Lamotrigin* reduziert Schmerzen, die nach Schlaganfällen auftreten [57], bei MS gibt es nur Einzelfallberichte [58,59].
- Kasuistisch werden positive Effekte für *Topiramate* [60], *Amantadin* [61] und *Gabapentin* [62] bei MS berichtet. Für *Gabapentin* liegen mehrere kontrollierte Studien bei neuropathischen Schmerzen vor (Typ B Empfehlung). Zu erwägen ist auch lokal aufgetragenes *Capsaicin* [56].
- *Cannabinoide* scheinen etablierten Schmerztherapien nicht überlegen zu sein [63].
- *Morphin* im Rahmen der Therapieeskalation bei zentralen Schmerzen wirkt erst in höheren Dosierungen [64], beeinflusst nur spezielle Schmerztypen und wird von Patienten nur selten als Langzeittherapie akzeptiert [65].

Neuroleptika werden in der Schmerztherapie vor allem zur Unterdrückung des durch Opioide ausgelösten Brechreizes oder Erbrechens eingesetzt. Die analgetische Eigenpotenz und die erhoffte Einsparung von Analgetika sind jedoch bislang nicht gesichert [66].

Tabelle 9 Wirkstoffe zur Behandlung chronischer Dys- und Parästhesien

Wirkstoffe	Dosierung	Wichtigste Nebenwirkung (siehe auch Fachinfos)
<i>Amitriptylin</i> (z.B. Saroten ret.® u.a.)	25 – 150 mg /Tag	Wie alle Anticholinergika: Mundtrockenheit, Tachykardie, Restharnbildung, Obstipation, Sedierung, ggf. Verschlechterung der Kognition
<i>Carbamazepin</i> ret (Tegretal ret.®, Sirtal ret. ® u.a.)	1200-2400 mg/d	Vigilanz- und Koordinationsstörungen, Hyponatriämie, Hautallergien, Blutbildveränderungen, Anstieg der Leberenzyme (gamma-GT)
<i>Gabapentin</i> (Neurontin® u.a.)	800-2400 mg/d (bis 3600 mg/d)	Müdigkeit, in hoher Dosis Senkung des Muskeltonus
<i>Lamotrigin</i> (Lamictal ®)	25– 200 (400) mg/d	Hautreaktion (Rash), Müdigkeit
<i>Morphin</i> i.v.	9 – 30 mg/d	Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Atemdepression

Tabelle 10 Relevante Studien zur medikamentösen analgetischen Therapie

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Attal et al. 2002 [65]	n=15; randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, iv-Morphin bei zentralem Schmerz	Kurzfristige Wirksamkeit von Morphin bei mechanischer Allodynie (46 % Ansprechen)	II
Vestergaard et al. 2001 [57]	n=30; randomisiert, doppelblind, cross-over	<i>Lamotrigin</i> lindert Poststroke-Schmerz bei 12 von 30 Pat. (44%)	III
Backonja 2002 [67]	Metaanalyse zu <i>Carbamazepin (CBZ)</i> , <i>Phenytoin</i> , <i>Gabapentin</i> , <i>Lamotrigin</i> , Zonisamid	<i>Gabapentin</i> und CBZ bei diabetischer/postherpetischer Neuralgie wirksam	Meta-Analyse
Sindrup und Jensen 2000 [56]	Metaanalyse von 34 Studien zur Therapie neuropathischer Schmerzen	Trizyklika wirksam, geringere Wirksamkeit der SSRI	Meta-Analyse
Nix 1998 [66]	Metaanalyse von 6 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, cross-over Studien mit unterschiedlichen Neuroleptika	Kein sicherer Nachweis analgetischer Potenz von Neuroleptika	Meta-Analyse

Schmerz als indirekte Folge der MS

Fehlhaltungsbedingte Überlastungen von Gelenken und/oder Muskeln

Bei indirekt MS-verursachten Schmerzen handelt es sich vor allem um fehlhaltungsbedingte Überlastungen von Gelenken und Muskeln. Diese können sich manifestieren

- als Kreuz- oder Hüftschmerzen bei stark asymmetrischem hinkenden Gangbild mit einseitig betonten zentralen Paresen,
- als Knieschmerz beim „Durchschlagen“ ins Genu recurvatum zur Vermeidung einer Instabilität,
- als radikuläre oder pseudoradikuläre Schmerzen im Bereich von HWS und oder LWS.

Basismaßnahmen sind die Aufklärung des Patienten über die ursächlichen Zusammenhänge, da es sich um partiell vermeidbare Schmerzsyndrome handelt [15].

Intensive Physio- und Ergotherapie zielt auf das Erlernen alternativer Strategien bzw. eine Optimierung der Hilfsmittelversorgung.

Bei chronischen Nackenschmerzen – oft bei kompensatorischer Fehlhaltung bei Patienten mit hochgradigen Paresen und Rollstuhlfahrern - besteht nur für die individuelle supervidierte Übungsbehandlung („therapeutic exercises“ mit propriozeptiver Reedukation) eine Empfehlung A für die Schmerzreduktion [68]. Manualtherapie mit spinaler Mobilisation soll einer konventionellen Physiotherapie überlegen sein [69]. Die möglichen Risiken dieser Therapie (Dissektion, Verschluß der A. vertebralis) sind zu beachten.

Bei Schulterschmerzen ergab sich eine überzeugende Schmerzlinderung nur für Ultraschallbehandlung bei kalzifizierter Tendinitis [68].

Die medikamentöse Therapie der genannten Schmerzsyndrome kann sich pragmatisch an den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Behandlung der Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen orientieren, da spezifische Studien für die MS nicht vorliegen

(http://www.akdae.de/35/10Hefte/87_Gelenkerkrankungen_2001_2Auflage.pdf).

Druckläsionen

Schmerzen bzw. schmerzhafte Sensibilitätsstörungen bei Druckläsionen (vor allem Peroneäusdruckläsion), ein Carpal-tunnelsyndrom oder ein Sulcus-ulnaris-Syndrom erfordern neben der Analyse von Auslösern eine Anpassung von Hilfsmitteln (Schiene, Rollstuhl, Gehstöcke) sowie Krankengymnastik und Ergotherapie, z.B. bei starker Ataxie oder Spastik. Auch zur Dekubitusprävention (siehe auch www.evidence.de) ist es essentiell, Druck bzw. Fehlhaltungen zu vermeiden. Haltung und Lagerung müssen kritisch überprüft und ggf. optimiert werden [15].

Schmerzen durch therapeutische Maßnahmen

Lokale Schmerzen nach subkutan injizierten Beta-Interferonen bzw. Glatirameracetat lassen sich durch Kälte-Applikation vor und nach Gabe und eine optimale Injektionstechnik lindern (Typ U Empfehlung).

Grippeähnliche Symptome bei Interferontherapie mit Muskelschmerzen werden mit *Paracetamol*, *Ibuprofen*, anderen nicht-steroidalen Antirheumatika oder niedrigdosiertem *Cortison* reduziert [70], (Typ B Empfehlung). Bei Zunahme von Kopfschmerzen unter der Therapie empfiehlt sich eine Optimierung der Attackenkupierung bzw. die Einleitung einer Prophylaxe nach den Leitlinien der DGN.

Primär MS-unabhängige Schmerzen und Zweiterkrankungen

"Rückenschmerzen" kommen multifaktoriell bei bis zu 39% der MS-Patienten in Folge von Immobilisation, Muskelverspannungen, Fehlhaltungen, Spastik der Rückenstrecker und auch degenerativen Wirbelsäulenveränderungen vor.

Physiotherapeutisch steht hier neben einer Haltungs- und Transferschulung eine Tonusregulierung und die Verordnung geeigneter Hilfsmittel im Vordergrund. Wirksam ist eine Übungsbehandlung bei subakuten und chronischen Rückenschmerzen [71]. In der physikalischen Therapie kommen Massagen zur Anwendung, wobei eine Akupunkturmassage möglicherweise wirksamer ist als die klassische [72].

Für die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) ist die Datenlage widersprüchlich [71,73] [74].

Zur medikamentösen analgetischen Therapie siehe

([http://www.akdae.de/35/10Hefte/87 Gelenkerkrankungen 2001 2Auflage.pdf](http://www.akdae.de/35/10Hefte/87_Gelenkerkrankungen_2001_2Auflage.pdf)).

Schmerzen im Lumbal-, Becken- und Ileosakralbereich sind oft pseudoradikulärer Natur, bei radikulär anmutenden Schmerzen wird zunächst immer die entsprechende Ausschlussdiagnostik erforderlich sein. Bei Osteoporose werden in Analogie zur Schmerzbehandlung bei osteoporose-bedingten Frakturen Biphosphonate eingesetzt [75]. Der Osteoporose-verstärkende Einfluss von Cortisontherapien ist ggf. zu bedenken. Schmerzen können auch durch eine Metastasierung (z.B. Knochenschmerzen) bedingt sein.

Bei Kopfschmerzen finden die Leitlinien der DGN zu „Migräne“ und „Kopfschmerz vom Spannungstyp“ (www.dgn.org) sowie die Empfehlungen der DMKG Anwendung (www.dmkg.de).

Pragmatische Therapie

- Gezielte Befragung nach Schmerzen, da sie spontan oft nicht berichtet werden, Dokumentation in einem „Schmerztagebuch“ als Basis für die Therapiebeurteilung, sowie Differenzierung des Schmerztyps.
- Bei schmerzhaften Missempfindungen *Amitriptylin* oder *Carbamazepin* (Typ A Empfehlung), alternativ *Gabapentin* (Typ B Empfehlung)
- Bei Gelenk-, Schulter- und Nackenschmerzen: Aufklären über Fehlhaltungen, Erlernen alternativer Strategien, ggf. Hilfsmittelversorgung. Individuell supervidierte Physiotherapie (Typ A Empfehlung). Medikamentöse Therapie anhand der Empfehlungen der AKDÄ 2001 (Typ B/C Empfehlungen)
- Bei grippalen Symptomen und Muskelschmerzen unter Interferon-Therapie Paracetamol oder andere NSAR (Typ B Empfehlung), bei lokalen Schmerzen Kälteapplikation (Typ U Empfehlung), bei verstärkten Kopfschmerzen Anwendung der Regeln von DGN (2002) bzw. DMKG
- Bei Kreuzschmerzen Physiotherapie (Typ A Empfehlung), ggf. ergänzt durch Massagen und TENS (Typ B/C Empfehlung). Medikamentöse Therapie anhand der Empfehlungen der AKDÄ (Typ B/C Empfehlungen).
- Neu auftretende Schmerzen müssen abgeklärt bzw. dürfen nicht automatisch auf die MS zurückgeführt werden
- In der Regel ist eine langfristige multidisziplinäre Betreuung erforderlich

Blasenfunktionsstörungen

Definition, funktionelle Bedeutung

Neurogene Blasenfunktionsstörungen (BFS) treten im Verlauf der Erkrankung bei bis zu 80% aller MS-Betroffenen auf und haben einen deutlich negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Gelegentlich sind sie sogar erste Manifestation einer MS und können auch bei ansonsten symptomfreien Patienten bestehen.

Häufigste Form ist die Detrusor-Hyperreflexie (spastische Blase) mit eingeschränkter Speicherfunktion und imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und Inkontinenz. Bei der Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie treten Harndrang, verzögerte Blasenentleerung, Harnretention und Inkontinenz auf. Die Blasen-Hyporeflexie entsteht aufgrund einer verringerten Aktivität des Detrusors und bewirkt eine unvollständige Blasenentleerung mit erhöhtem Restharnvolumen.

Blasenfunktionsstörungen führen auch zu rezidivierenden Harnwegsinfekten und Schlafstörungen durch Nykturie, Blasen- und Unterbauchschmerzen mit assoziierter Spastik. Endzustand ist meist eine Detrusorhyperreflexie mit obstruktiver Komponente.

Aufgrund der hohen Inzidenz unterschiedlicher und im Krankheitsverlauf ggf. wechselnder Blasenfunktionsstörungen sind – neben der Basisdiagnostik (Miktionstagebuch, Retentionswerte, Urostix, Mikrobiologie, regelmäßige Restharn-Bestimmungen) – auch die Uroflowmetrie sowie – in bestimmten Situationen – die Sonographie der harnableitenden Organe und die Urodynamik erforderlich (Expertenmeinung). Indikationen für eine urodynamische Untersuchung sind:

- Erstdiagnostik einer BFS mit Inkontinenz und/oder deutlich erhöhten RH-Werten, bzw. auffälliger Uroflowmetrie,
- Abschätzung des Risikos schon bestehender oder zu erwartender Sekundärschäden,
- Verlaufsdagnostik nach 1-2 Jahren bei vorbeschriebenen Veränderungen der Blase zur Therapiekontrolle oder bei Versagen der bisherigen Therapiestrategie,
- Diagnostik vor Daueranlage einer suprapubischen Blasenfistel.

Eine enge Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Urologen ist daher erforderlich.

Therapieziele

- Verbesserung der Speicherfunktion der Blase (druckarme Speicherphase, möglichst vollständige Entleerung), Normalisierung der Miktionsfrequenz, Wiederherstellung der Kontinenz
- Vermeidung von Komplikationen: (rezidivierende) Harnwegsinfekte, Schädigung der oberen Harnwege wie Urosepsis, Nierensteinbildung, eingeschränkte Nierenfunktion
- Verbesserung der Lebensqualität

Quantifizierung der Symptome

Führen eines Miktionstagebuches

Spezifische Therapie

Allgemeine Maßnahmen, Hilfsmittel

- Aufklärung des Patienten über Art der Blasenfunktionsstörungen sowie etwaige Komplikationsmöglichkeiten.

- Verhaltenshinweise: Miktionskalender, gleichmäßig auf den Tag verteilte Trinkmengen (1,5 – 2L/Tag), individuell geplante Miktionsintervalle, keine Verzögerung der Miktion nach Spüren des Harndrangs.
- Beratung und Blasentraining [76] sowie Toilettentraining [77].
- Beratung über Hilfsmittel: Einlagen, Tropfenfänger, Windeln sowie externe urinaire Hilfsmittel wie Kondomurinale, Klebesysteme (derzeit vorwiegend für Männer)

Physiotherapie

Biofeedback und Beckenbodentraining

Biofeedback und Beckenbodentraining bei neurogener Inkontinenz können zu einer Reduktion des imperativen Harndrangs und der Inkontinenz führen, ohne dass sich urodynamische Untersuchungsparameter unter der Therapie änderten [78,79]. Es profitieren vor allem weniger behinderte Patienten mit geringer Beckenbodenspastizität [80]. Bei 80 MS-Patienten mit niedrigem Restharn zeigte sich bei der Kombination aus Beckenbodenübungen und elektrischer Muskelstimulation insbesondere bei Männern ein Effekt auf Miktionshäufigkeit, Harndrang und Inkontinenz [81]. Der Nutzen des Biofeedback erscheint eher fraglich [82].

Elektrostimulation

Mehrmals tägliche sakrale Stimulation mit TENS-Geräten erbrachte bei MS-Patienten eine deutliche Reduktion von Harndrang und Inkontinenzepisoden [83]. Bei einem Vergleich TENS vs. Oxybutynin an 43 Patienten [84] war letzteres in der Wirksamkeit überlegen. Maximale intraanale/vaginale Elektrostimulation zeigte in einer Untersuchung von 30 Frauen mit MS deutliche klinische und urodynamische Besserungen [85].

Tabelle 11 Literatur zu Allgemeinen Maßnahmen und Physiotherapie bei Blasenfunktionsstörungen

Autoren	Patientenanzahl, Design	kurze Zusammenfassung	Evidenz
Subak et al. 2002 [86]	n=152, keine MS-Patienten; randomisiert, prospektiv; sechswöchiges Blasentraining vs. Miktionsprotokoll allein	In der Behandlungsgruppe 50% Reduktion der Inkontinenz-Ereignisse gegenüber 15% in der Kontrollgruppe (p<0.001)	II
De Ridder et al. 1999 [80]	n=30, MS Patienten; offen, prospektiv; Beckenbodentraining	Bei 25 Patientinnen signifikante Besserung der Beckenbodenkraft nach dem Training gegenüber vorher (p<0.001)	IV
Vahtera et al. 1997 [81]	n=80, MS Patienten; placebokontrolliert, randomisiert, offen; elektrische Stimulation mit anschl. Beckenbodentraining vs. Placebo	signifikante Besserung von Harndrang (p>0.05), Miktionshäufigkeit (p<0.05), und Inkontinenz (p<0.01) in der behandelten Gruppe, Männer mit größerem Erfolg als Frauen	III
Primus und Kramer 1996 [85]	n=75, 30 MS Patienten; offen, maximale Elektrostimulation (intravaginal oder -anal) bei Harndrang/Inkontinenz	59% mit urodynamischer und subjektiver Besserung, 40% mit nur subjektiver Besserung	IV

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung umfasst Substanzen zur Verbesserung der Blasenentleerungsfunktion (Anticholinergika, Alpha-Blocker, Antispastika), zur Verringerung der Nykturie, zur Therapie akuter Harnwegsinfekte und Vermeidung von Infekt-Rezidiven.

Tabelle 12 Wirkstoffe zur Behandlung von Blasenfunktionsstörungen

Wirkstoff	Dosierung	Wichtigste Nebenwirkungen (weitere Details siehe Fachinfos)
<i>Oxybutynin</i> (Dridase® u.a.)	5-15 mg/d	Wie alle Anticholinergika, insbesondere ggf. Anstieg des RH, ggf. Verschlechterung der Kognition
<i>Flavoxat</i> (Spasuret®)	600 mg/d	Wie alle Anticholinergika, insbesondere ggf. Anstieg des RH, ggf. Verschlechterung der Kognition
<i>Tolterodin</i> (Detrusitol®)	2-4 mg/d	Wie alle Anticholinergika, insbesondere ggf. Anstieg des RH, ggf. Verschlechterung der Kognition
<i>Trospiumchlorid</i> (Spasmex®)	30-45 mg/d	Wie alle Anticholinergika, insbesondere ggf. Anstieg des RH, ggf. Verschlechterung der Kognition
<i>Propiverin</i> (Mictonorm® u.a.)	30-45 mg/d	Wie alle Anticholinergika, insbesondere ggf. Anstieg des RH, ggf. Verschlechterung der Kognition
<i>Phenoxybenzamin</i> (Dibenzyran®)	max. 60 mg/d	Schwindel, orthostatische Hypotonie, Reflextachykardie, Kopfschmerzen, Müdigkeit
<i>Desmopressin</i> (Minirin® Nasenspray u.a.)	10-20 µg als Einmalgabe	Hyponatriämie und Gewichtszunahme durch Wasserretention, insbesondere bei Dosissteigerung (Missbrauch !)

Detrusordämpfende Medikamente

Die positiven Wirkungen von *Oxybutynin* und *Tolterodin* auf die überaktive Blase wurden in mehreren Studien bei Inkontinenz und imperativem Harndrang nachgewiesen [78]. Die anticholinergen Nebenwirkungen können durch symptomatische Maßnahmen oder die Verwendung von Retardformulierungen abgeschwächt werden [87]. Nach *Tolterodin* scheinen sie zwar im Vergleich zu *Oxybutynin* geringer ausgeprägt, sind aber in höheren Dosierungen dennoch vorhanden.

Trospiumchlorid ist in seiner Wirkung mit *Oxybutynin* vergleichbar, weist jedoch bei Dosierungen von 40-60 mg/d geringere anticholinerge Wirkungen auf (siehe Tabelle 12).

Für *Propiverin* wurde bei Dosierungen bis 45 mg/d ein positiver Effekt bei Detrusor-Hyperreflexie nachgewiesen, bei im Vergleich zu *Oxybutynin* geringeren anticholinergen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 12). ZNS-Nebenwirkungen scheinen unter Trospiumchlorid und *Tolterodin* geringer ausgeprägt als bei unretardiertem *Oxybutyninhydrochlorid* (45mg vs. 4 mg vs. 15 mg) [88].

Für *Flavoxat* liegen bei Urge-Inkontinenz lediglich Studien der Evidenzklasse II vor [89].

Sphinkterhemmende Medikamente

Alphablocker wie Alfuzosin oder Tamsulosin können v.a. bei gleichzeitiger Detrusorhyperreflexie einen erhöhten Blasenauflasswiderstand senken. Es liegen mehrere z. T. widersprüchliche kleinere Studien der Klasse III und IV Evidenz vor. Nur für den unselektiven irreversiblen Alphablocker Phenoxybenzamin besteht eine Zulassung für neurogene Blasenfunktionsstörungen.

Antispastika

Positive Effekte bei spastischem oder dyssynergem Sphincter zeigten sich für *Baclofen* in oraler [90] und intrathekaler Darreichungsform [91] (jeweils Evidenzklasse III). Aufgrund häufigerer systemischer Nebenwirkungen ist *Baclofen* lediglich Therapieoption der zweiten Wahl (Typ U Empfehlung).

Desmopressin

Für Desmopressin, das antidiuretische Hormon, wurde ein positiver Effekt auf die nächtliche Miktionsfrequenz bei Nykturie gezeigt [92,93]. Voraussetzung sind eine intakte Nieren- und Herzfunktion sowie eine genaue Instruktion über den Wirkmechanismus. Eine Dosis von 20 µg intranasal sollte nicht überschritten werden [94] (Evidenzklasse II), die Behandlung ist dann risikoarm [95]. Es besteht eine Zulassung für die primäre Enuresis nocturna.

Tabelle 13 Literatur zur medikamentösen Behandlung von Blasenfunktionsstörungen

Autoren	Patientenanzahl, Design	kurze Zusammenfassung	Evidenz
Drutz et al. 1999 [96]	n=277; randomisiert, kontrolliert, doppelblind, multizentrisch; <i>Tolterodin</i> 2x2 mg vs. <i>Oxybutynin</i> 3x5 mg vs. Placebo bei Patienten mit überaktiver Blase	Mit Tolterodin und Oxybutynin jeweils signifikante Besserung bei Miktionsmenge ($p=0,0075$ bzw. $0,0001$) und –häufigkeit ($p=0,036$ bzw. $0,066$) sowie Inkontinenzepisoden ($p=0,063$ bzw. $0,10$) gegenüber Placebo; <i>Tolterodin</i> gegenüber Placebo verträglicher ($p=0,013$)	I
Jacquetin und Wyn-daele 2001 [97]	n=251; randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch: <i>Tolterodin</i> 1-2x2 mg/d vs. Placebo bei Patienten mit überaktiver Blase	Signifikante Reduktion der Inkontinenzereignisse bei beiden Dosierungen ($p<0,045$ bzw. $<0,0089$) und des Miktionsvolumens gegenüber Placebo	I
Cardozo et al. 2000 [98]	n=208; randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind; <i>Trospiumchlorid</i> 2x20 mg/d vs. Placebo bei Patienten mit instabilem Detrusor	Signifikante Erhöhung der Blasenkapazität gegenüber Placebo ($p<0,0054$)	I
Stöhrer et al. 1999 [99]	n=113, Querschnittsyndrome; randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind; <i>Propiverin</i> 2x15 mg/d Placebo bei Patienten mit Detrusor-Hyperaktivität	Signifikante Erhöhung der Blasenkapazität ($p<0,001$) und des RH ($p<0,01$) sowie unerwünschter anticholinergener NW	II
Hoverd und Fowler 1998 [92]	n=22, MS Patienten; randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, cross-over; <i>Desmopressin</i> nasal 20µg/d bei Patienten mit gehäufte Miktion (>8/d)	Signifikante Reduktion der Miktionshäufigkeit gegenüber Placebo ($p<0,05$) und der Urinproduktion in der Behandlungsphase. 24-h-Urinvolumer nicht verändert gegenüber Placebo	II

Therapie des akuten Harnwegsinfektes

Leidet ein Patient mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen an einem Harnwegsinfekt, so ist dieser praktisch immer als potentiell kompliziert, weil chronisch rezidivierend anzusehen. Daher ist stets eine Therapie nach Antibiotogramm empfehlenswert [100]. Kurzzeittherapien (<10 Tage) sind meist nicht hilfreich. Die Differenzierung Bakteriurie versus signifikanter Infekt ist angesichts oft vorhandener Sensibilitätsstörungen und imperativen Harndrangs schwierig. Laborparameter (Leukozyturie, Leukozytose, BSG und CRP – Erhöhung) können hilfreich sein. Aufgrund der oft kurzen Urinverweildauer in der Blase kann das Nitrit falsch negativ sein.

Prophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfekten

Wesentlichstes Risiko für komplizierte Harnwegsinfektionen bzw. ein Infektrezidiv ist die Dauerableitung über einen Katheter. Nachweisbare prophylaktische Effekte zeigen sich für *Methenamin* und *Methionin* (siehe Tabelle), eher fraglich für Preiselbeersaft. Vitamin C scheint wirkungslos [101].

Der Wert einer antibiotischer Langzeittherapie ist umstritten [102], da es mittelfristig meist zur Keimselektion kommt. Dies gilt ebenso für die längerfristige Gabe von Nitrofurantoin [103], wobei hier gegen die Gefahr einer Polyneuropathie abgewogen werden muss.

Wichtiger als die Antibiose ist auf Dauer eine druckarme Speicherphase mit restharnarmer Entleerung [104].

Tabelle 14 Wirkstoffe zur Ansäuerung des Harns

Medikamente	Dosierung	Wichtigste Nebenwirkungen (siehe auch Fachinfos)
<i>Methenamin</i> (Urotractan®)	2 x 1 g/d	Ggf. gastrointestinale Beschwerden
<i>Methionin</i> (Acimethin® u.a.)	3 x 500-1000 mg/d	Cave bei azidosegefährdeten Patienten; ggf. gastrointestinale Beschwerden, Hyperhomocysteinämie (bei Mangel an Folsäure, Vit. B ₂ , B ₆ und/oder B ₁₂)

Tabelle 15 Literatur zur medikamentösen Ansäuerung des Harns

Autoren	Design	Zusammenfassung	Evidenz
Banovac et al. 1991 [105]	n=56; randomisiert, placebokontrolliert, prospektiv: <i>Methenamin</i> 2x1 g/d bei Patienten mit neurogenen BFS	Signifikante Reduktion (bakteriell) positiver Urinkulturen unter <i>Methenamin</i> gegenüber Placebo ($p < 0.001$)	III
Fünfstück et al. 1997 [106]	n=33; randomisiert; <i>Methionin</i> 3x500 mg/d vs. Nalidixinsäure 3x1 Tbl.	Signifikante Reduktion der Bakterienbeladung uroepithelialer Zellen im Behandlungsverlauf unter <i>Methionin</i> ($p < 0.03$)	III

Invasive und operative Therapiemaßnahmen

Intermittierende Einmalkatheterisierung

Der intermittierende aseptische Einmalkatheterismus ist Mittel der Wahl bei hyperreflexiver Blase mit obstruktiver Komponente, aber auch hypo/areflexiven Blasenstörungen [107]. Hauptkomplikationen sind kleinere Urethrablutungen und Bakteriurie. Bei einer durchschnittlichen Katheterisierungsfrequenz von 4-6x/Tag sollten Gleitmittel und nicht traumatisierendes Kathetermaterial (12-14 Fr) verwendet werden. Angesichts der potentiellen Schubausslösung durch fieberhafte Infekte sowie einer oft erhöhten Infektionsneigung durch begleitende immunsuppressive Maßnahmen ist die mehrmalige Verwendung von Kathetern nicht sinnvoll (Expertenmeinung).

Bei MS-Patienten liegen oft die Handhabung erschwerende Begleitsymptome (Visusstörungen, Ataxie mit feinmotorischen und sensiblen Defiziten der Arme und Hände, kognitive Störungen) vor. Eine gute Schulung des Patienten ist für den Langzeiterfolg entscheidend [108], im Hinblick auf die Handhabbarkeit werden Katheter mit integriertem Gleitmittel bevorzugt. Vor allem bei Hochrisikopatienten ist intermittierende Einmalkatheterisierung in Verbindung mit medikamentöser Dämpfung des Detrusors bezüglich Langzeitkomplikationen der oberen Harnwege effektiver als eine konservative Therapie mit Entleerung durch Triggern, Bauchpresse oder Credé-Manöver [109]. Die Rate symptomatischer Harnwegsinfekte konnte durch Dauergabe von Cotrimoxazol nicht gesenkt werden [110].

Intravesikale Therapie

Bei Unverträglichkeit oraler Anticholinergika können sowohl Anticholinergika als auch Vanilloide (*Capsaicin*, *Resiniferatoxin*) intravesikal appliziert werden. Für *Oxybutinin* [111] und *Trospiumchlorid* [112] (jeweils Evidenzklasse II) wurde ein deutlich hemmender Effekt auf unwillkür-

liche Detrusorkontraktionen nach intravesikaler Instillation bei praktisch fehlenden systemischen Nebenwirkungen nachgewiesen.

Dies ist vor allem bei Patienten, die ohnehin regelmäßig den intermittierende Einmalkatheterisierung durchführen, eine therapeutische Option (Typ B Empfehlung).

Die Wirkung von intravesikalem *Capsaicin* bei Detrusor-Hyperreflexie konnte in zahlreichen klinischen Studien gezeigt werden [113] (Evidenzklasse II). Die Instillation ist allerdings sehr schmerzhaft. Ggf. könnte das wohl ebenso effektive, aber kaum schmerzhaftes *Resiniferatoxin* einen Fortschritt bringen [114] (Evidenzklasse III).

Für die Vanilloide insgesamt reichen die bisherigen Erfahrungen allerdings noch nicht aus, um eine Therapieempfehlung zu geben. Die Behandlung sollte daher auf erfahrene Zentren und nur im Rahmen kontrollierter Studien beschränkt bleiben (Typ U Empfehlung).

Dauerharnableitung

Eine transurethrale Dauerableitung sollte wegen der hohen langfristigen Komplikationsraten (chronischer Infekt, Begünstigung eines vesikoureteralen Refluxes, Steinbildung, erhöhtes Blasenkarzinomrisiko) möglichst vermieden werden. Bei erforderlicher Dauerableitung sollte daher eine suprapubische Blasenfistel bevorzugt werden. Die Verwendung geschlossener Systeme und eine optimale Hygiene sind zwingend.

Bei Infekthinweis ist stets zunächst die Qualität der Drainage zu überprüfen. Bei fortbestehender Hyperreflexie und oft auch assoziierter Beugespastik kann die zusätzliche anticholinerge Medikation fortgesetzt werden (Typ U Empfehlung).

Zu empfehlen sind die Verwendung von Reinsilikon-Kathetern und Antireflux-Systemen, Vermeidung eines Sekretstaus und unnötiger Diskonnektionen, Ansäuern des Urins (Typ C oder U Empfehlung), ggf. *Methenamin*. Der Sinn von Blasenspülungen oder niedrig dosierter Antibiotika-Dauertherapie ist unsicher [102].

Botulinumtoxin

Botulinumtoxin bei spastischem Blasensphinkter scheint eine viel versprechende Therapieform zu sein [115], größere Studien fehlen (Evidenzklasse III).

Bei Detrusor-Hyperreflexie konnten nach zystoskopischer Injektion in die Blasenwand bei Patienten mit spinalem Querschnittssyndrom Blasenvolumen, Compliance und Kontinenz positiv beeinflusst werden, der Effekt hielt bis zu 9 Monate an [116]. Für MS-Patienten liegen bislang nur Einzelfallberichte vor.

Neuromodulation und operative Verfahren

Die chronische S3-Stimulation mit implantierten Elektroden scheint bei ausgewählten sonst therapieresistenten Patienten mit hyperreflexiver Blase viel versprechend zu sein [117], sollte aber nur in erfahrenen und spezialisierten Zentren erfolgen. Randomisierte Studien fehlen (Evidenzklasse IV).

Operative Verfahren wie Sphinkterotomien, Stent-Implantation bei Detrusor-Sphincter-Dyssynergie oder die Autoaugmentation der Blase können bei der nicht vorhersehbaren Dynamik der MS nicht generell empfohlen werden, die Indikationsstellung sollte erfahrenen Zentren vorbehalten sein (Typ U Empfehlung).

Pragmatische Therapie

- Ausschluss eines Harnwegsinfektes, ggf. Antibiose nach Antibiogramm.
- Basisdiagnostik mit Miktionstagebuch, körperlicher Untersuchung – möglichst auch Restharn-Bestimmung und Uroflow bei Obstruktion, Kreatinin, ggf. Kreatininclearance und Abdomensonographie (Typ B Empfehlung)
- Information über regelmäßige und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme, ggf. Beratung über Hilfsmittel (Expertenmeinung)
- Bei „unkompliziertem“ imperativen Harndrang, niedrigem Behinderungsgrad und fehlenden Komplikationen: Beckenboden- und Toilettentraining bei zumindest teilweise erhaltener Sphinkterkontrolle (Typ B Empfehlung); detrusordämpfende Medikation; *Trospiumchlorid* oder *Tolterodin*, *Oxybutynin*, *Propiverin* (Typ A Empfehlung); Elektrotherapie (Typ C Empfehlung)
- Bei potentiell obstruktiver Begleitsymptomatik mit oder ohne imperativen Harndrang urodynamische Abklärung, anschließend Therapie anhand des urodynamischen Befundes in Zusammenarbeit mit einem Urologen oder einem erfahrenen Zentrum. Häufigste Therapieempfehlung: Detrusordämpfung und sterile Einmalkatheterisierung (Expertenmeinung)
- Bei Detrusor-Hyperreflexie und Unverträglichkeit von Anticholinergika ebenfalls Vorstellung in spezialisiertem Zentrum zur intravesikalen Therapie (Anticholinergikum oder Vanilloide) bzw. *Botulinumtoxingabe* (Empfehlung C)
- Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten: Beratung und Optimierung der symptomatischen Therapie, Medikation mit *Methionin*, in schwereren Fällen kombiniert mit *Methenamin* (Expertenmeinung). Keine Dauertherapie mit Antibiotika (Expertenmeinung)
- Bei therapieresistenter Nykturie: *Desmopressin* 20 µg nasal (Typ A Empfehlung)
- Operationen und Katheterdauerableitung aufgrund der Irreversibilität/Spätkomplikationen und des nicht vorhersagbaren Krankheitsverlaufes nur als ultima ratio (Empfehlung C)

Darmfunktionsstörungen

Definition, funktionelle Bedeutung

Störungen der Darmentleerung im Sinne von Obstipation und/oder Inkontinenz treten bei MS im Verlauf bei bis zu 70% der Patienten auf. Angesichts der Häufigkeit einer Obstipation in der gesunden Bevölkerung ist ein Zusammenhang jedoch oft fraglich. Unbestritten ist die negative Auswirkung auf einzelne MS-Symptome wie Blasenfunktionsstörungen oder Spastik unabhängig von der Kausalität der Obstipation. Die Schilderung des Patienten und die klinische Untersuchung sichern in der Regel die Diagnose, elektrophysiologische Verfahren sind zu meist nicht erforderlich. Andere gastrointestinale Erkrankungen sollten ggf. ausgeschlossen werden.

Therapieziele

- Normalisierung der Entleerungsfrequenz und der Kontinenz
- Vermeidung von Komplikationen: (Sub)-Ileus, Dekubitus

Spezifische Therapie

Physiotherapie, Hilfsmittel, medikamentöse Therapie

In einer kleinen offenen Studie schien Biofeedbacktraining bei wenig behinderten Patienten einen positiven Effekt zu haben [118], größere Studien fehlen hierzu ebenso wie zu einem möglichen Nutzen des Beckenbodentrainings [119]. Elektrostimulation scheint bei der Stuhlinkontinenz von Frauen mit Beckenbodenschwäche partiell wirksam zu sein [120], Therapiestudien bei MS fehlen. Auch für die medikamentöse Therapie mit Laxantien, Prokinetika, *Botulinumtoxin*, etc. liegen keine größeren Studien vor [121,118]. Zunächst gelten auch für MS-Kranke die allgemeinen Therapieregeln.

Pragmatische Therapie

Bei im Vordergrund stehender Obstipation (Expertenmeinung)

- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (1,5 – 2 L/Tag), ballaststoffreiche Mischkost
- Physiotherapie (Stehständer, fremdkraftbetriebener Beintrainer, Kolonmassage)
- Beckenbodengymnastik zur gezielten Sphinkterrelaxation, ggf. Biofeedback
- Bei harter Stuhlkonsistenz Gabe von *Lactulose* oder *Macrogol* (Cave bei gleichzeitiger Inkontinenz !)
- Erleichterung der Rektumentleerung durch *Glycerinzäpfchen*, ggf. auch Klistiere
- In Einzelfällen gezielte Nutzung von „Reflexentleerungen“ (Darmentleerung bei voller Blase, Suche nach perianalen Triggerpunkten, Vermeidung einer größeren Sphinkterdehnung)
- Strenge Indikationsstellung für Anticholinergika und Antispastika
- Bei schmerzhafter Sphinkterspastik bzw. Hinweis für paradoxe Sphinkter-/ Puborektalis-Kontraktion Versuch mit niedrigdosiertem *Botulinumtoxin* (z.B. 50 – 100 MU Dysport)
- Fragliche Wirksamkeit von Prokinetika (*Metoclopramid*, *Domperidon*)

Bei im Vordergrund stehender Stuhlinkontinenz (Expertenmeinung)

- Gezieltes regelmäßiges Abführen – z. B. Klistier jeden 3. oder 4. Tag (Cave Pseudodiarrrhoe bei massiver Obstipation und Kotsteinen)
- Bei Frauen mit Beckenbodenschwäche und noch partieller Sphinkterkontrolle Beckenbodentraining, ggf. in Kombination mit intraanaler Elektrotherapie
- EMG bei schlaffem Sphincter zum Ausschluß peripherer Ursachen, Rektoskopie
- Adäquate Hilfsmittelversorgung – ggf. bei Bedarf intraanale Tampons vor allem bei gehfähigen Patienten
- Intensive Hautpflege, Dekubitusprophylaxe

Störungen der Sexualität

Definition, funktionelle Bedeutung

Störungen der Sexualität stellen nicht nur ein individuelles Problem des Betroffenen dar, vielmehr entwickeln sich hieraus immer wieder erhebliche Partnerschaftskonflikte. MS-betroffene Frauen klagen oft über eine verminderte Libido sowie Störungen der Orgasmusfähigkeit z.B. aufgrund herabgesetzter Sensibilität im Genitalbereich oder Schmerzen beim Verkehr (Dyspareunie). Männer leiden meist an einer erektilen Dysfunktion oder, seltener, einer zu frühen oder fehlenden Ejakulation. Zudem erschweren motorische Defizite (Spastik, Paresen) den Sexualverkehr. Primäre Sexualstörungen sind Symptome, die direkt durch die pathologischen Vorgänge bei der MS hervorgerufen werden. Als sekundäre Sexualstörungen werden diejenigen bezeichnet, die als Folge anderer MS-Symptome auftreten, während die tertiären durch die vielfältigen psychischen Reaktionen auf die Erkrankung zustande kommen.

Sexuelle Störungen treten im Verlauf der MS bei bis zu 80% aller Betroffenen auf, zu Beginn allerdings deutlich seltener. Männer sind mit ca. 75% häufiger als Frauen (ca. 50%) betroffen. Sexuelle Funktionsstörungen finden sich häufig gleichzeitig mit Störungen der Blasenfunktion.

Therapieziel

- Besserung, evtl. auch Normalisierung des Sexuallebens des MS-Betroffenen und seines Partners

Spezifische Therapie

Allgemeines

Voraussetzungen sind eine ausführliche neurologische und sexualitätsbezogene Anamnese, die klinisch-neurologische Untersuchung sowie ggf. neurophysiologische Untersuchungen (z.B. Pudendus-SSEP).

Immer sollte nach Medikamenten gefragt werden, die eine erektile Dysfunktion hervorrufen oder verstärken können, u.a.: Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Clonidin, Betablocker. Symptome, die den Sexualverkehr erschweren (z.B. ausgeprägte Adduktoren-Spastik) oder die Intimität stören (Blaseninfekte, Inkontinenz), bedürfen der entsprechenden Behandlung. Partnerschaftskonflikte, die möglicherweise erschwerend hinzukommen, eröffnen gesprächstherapeutische Ansätze [122].

Wirksamkeit und therapeutischer Nutzen verschiedener Therapieansätze wurden speziell bei MS-Betroffenen bislang kaum untersucht. Daher beziehen sich die nachfolgenden Therapieempfehlungen vorwiegend auf Studien mit freiwilligen Probanden oder anderen Patientenkollektiven. MS-Patienten wird auch die probatorische Anwendung besonderer Sexualpraktiken empfohlen, bei denen die vordergründig beeinträchtigten Funktionen (Spastik, Schmerz) ausgeschaltet werden. Die erektile Dysfunktion kann ebenfalls gelegentlich durch besondere Zuwendung gelindert werden.

Medikamentöse Therapie

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird vor allem *Sildenafil* und viel seltener auch *Apomorphin* eingesetzt (siehe Tabelle). Dosierungen von 25, 50 und 100 mg *Sildenafil* waren zumeist gut verträglich [123]. Als Dosis werden 25-100 mg oral ca. 1 Stunde vor dem Geschlechtsverkehr empfohlen. Bekannte Kontraindikationen mit möglichen lebensbedrohlichen

Komplikationen sind eine vorbestehende koronare Herzkrankheit, frische Herz- und Hirninfarkte sowie eine Vormedikation mit Nitraten oder *Molsidomin*.

Die neueren Phosphodiesterase-5-Inhibitoren *Vardenafil* und *Tadalafil* werden möglicherweise hinsichtlich Wirkdauer und Nebenwirkungsprofil Vorteile bieten.

Alternativ zu den vorbenannten Phosphodiesterase-Hemmern ist, insbesondere bei Patienten mit kardialer Vorschädigung, *Apomorphin* sublingual als Bedarfsmedikation zu nennen, dessen Wirkung ca. 20 min. nach Einnahme einsetzt [124,125]. Bei im Vergleich zu *Sildenafil* geringerer Wirksamkeit sind die möglichen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Müdigkeit nicht unerheblich.

Yohimbin führt insbesondere bei Patienten mit überwiegend psychogener erektiler Dysfunktion zu verbesserter Erektion [126].

Bei Patientinnen kann bei mangelnder Lubrifikation und daraus resultierender Dyspareunie die Anwendung von Hormonpräparaten (*Tibolon*, östrogenhaltige Salben) empfohlen werden [127,128].

Tabelle 16 Wirkstoffe zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen

Wirkstoff	Dosierung	Wichtigste Nebenwirkungen (siehe auch Fachinfos)
<i>Sildenafil</i> (<i>Viagra</i> ®)	25-100 mg	Kopfschmerzen, Gesichtsrötung, Nasensekretion, Schwindel, Dyspepsie Cave: gleichzeitige Einnahme von Nitraten oder Molsidomin
<i>Apomorphin</i> (<i>Uprima</i> ®, <i>Ixense</i> ®)	2-3 mg	Übelkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, selten: vasovagale Synkopen
<i>Tibolon</i> (<i>Liviella</i> ®)	2,5 mg	HDL-Reduktion; vor der Menopause: gestörte Menstruation

Tabelle 17 Literatur zur medikamentösen Behandlung sexueller Funktionsstörungen

Autoren	Design	kurze Zusammenfassung	Evidenz
Fowler et al. 1999 [123]	n=217 MS Patienten; doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch: <i>Sildenafil</i> in unterschiedlicher Dosierung	Flexible Dosierung. Signifikant vermehrte/verbesserte Erektionen und Geschlechtsverkehr unter <i>Sildenafil</i> ($p < 0,0001$), kein Therapieabbruch wg. Nebenwirkungen	II
Dula et al. 2000 [124]	n=569, Pat. mit erektiler Dysfunktion; doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert, multizentrisch	Steigende Dosierungen bis 6 mg <i>Apomorphin</i> sublingual (SL). Signifikant vermehrte/verbesserte Erektionen/Geschlechtsverkehr unter <i>Apomorphin</i> ($p = < 0,001$). Übelkeit als unerwünschte Wirkung ging im Verlauf der Studie zurück	II
Laan et al. 2001 [127]	n=38, postmenopausal; doppelblind, placebokontrolliert, crossover; 2,5 mg/d <i>Tibolon</i>	In der Verumgruppe signifikant bessere Libido, vaginale Lubrifikation (Blindung daher nur unvollkommen)	II

Hilfsmittel/Invasive/operative Therapiemaßnahmen

Als nichtmedikamentöse Alternativen kommen trotz der den Sexualverkehr störenden Handhabung Vakuumpumpen [129] und selten Penisprothesen in Betracht [130].

Weiterhin werden die Schwellkörper-Autoinjektions-Therapie mit Prostaglandinen (*Alprostadil*) [131,132] und auch dessen transurethrale Applikation angewandt [133]. Auf penile Schmer-

zen, Schwindelsensationen und eine zu lange, mitunter schmerzhaftere Erektion müssen die Patienten bei Einweisung durch Fachpersonal ausdrücklich hingewiesen werden. Daher sollte mit niedrigen Dosierungen begonnen werden. All diese Therapieverfahren sind seit Markteinführung von Sildenafil in den Hintergrund getreten.

Intrakavernöse *Papaverin-Injektionen* sind in Deutschland nicht zugelassen.

Tabelle 18 Literatur zur lokalen Behandlung sexueller Funktionsstörungen

Autoren	Design	Zusammenfassung	Evidenz
Lewis et al. [129]	n=5847, keine MS Patienten; Review mehrerer Studien zum Gebrauch von Vakuumpumpen	83,5% der Patienten benutzen die Vakuumpumpe dauerhaft	III
Linet et al. 1996 [132]	n=296, erektile Dysfunktion; parallel, doppelblind, multizentrisch; 2,5–20 µg Alprostadil intrakavernös n=201, erektile Dysfunktion; einfachblind, multizentrisch; Dosissteigerung von 0,5 bis 30 µg, n=683; offen, variable Dosierung von Alprostadil	Alle Dosierungen von Alprostadil besser als Placebo, signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung (p= <0,001) geringste effektive Dosis bei < 2µg sexuelle Aktivität nach 94% der Injektionen möglich, befriedigender Zustand subjektiv nach 87% der Injektionen	II
Padma-Nathan et al. 1997 [133]	n=1511, erektile Dysfunktion; doppelblind, placebokontrolliert; transurethrales Alprostadil 125,250, 500, 1000 µg	Alprostadil signifikant besser als Placebo (p= <0,001), in der Verumgruppe jedoch auch nur bei 65,9% der Injektionen suffiziente Erektion Bei 10,8 % Auftreten von Penisschmerzen	II

Pragmatische Therapie

- Absetzen aller Medikamente, die eine erektile Dysfunktion hervorrufen oder verstärken können; Behandlung von Harnwegsinfektionen sowie einer lokalen Spastik (Expertenmeinung)
- Diagnostik und Behandlung bestehender Partnerschaftskonflikte (Expertenmeinung)
- Bei erektiler Dysfunktion *Sildenafil* (Typ A Empfehlung) unter strenger Beachtung der Kontraindikationen. Bei deren Vorliegen oder Unverträglichkeit gegenüber *Sildenafil*: Versuch mit *Apomorphin* sublingual (Typ B Empfehlung), ggf. Versuch mit Vakuumpumpen, intrakavernösem oder intraurethralem *Alprostadil* (jeweils Typ B Empfehlung)
- Bei Libidoverlust oder Dyspareunie Hormonpräparat (z.B. *Tibolon*, Typ B Empfehlung).

Ataxie und Tremor

Definition, funktionelle Bedeutung

Etwa 80 % der MS-Patienten leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an ataktischen Symptomen, wobei Mischbilder aus zerebellärer und spinaler bzw. sensibler Ataxie häufig vorkommen. Zusätzlich interferieren spastische Paresen.

Neben der Gang- und Standataxie stellt die gliedkinetische Ataxie der oberen Extremitäten mit distal betontem Intentionstremor, z. T. kombiniert mit Haltetremorkomponente und Dysmetrie eines der am meisten behindernden MS-Symptome dar. Die Ausprägung der ataktischen Symptome ist abhängig von der individuellen Tagesform, Belastbarkeit und aktuellen psychischen Situation des Patienten.

Quantifizierung des Symptoms

Klinische bzw. ADL-Scores [134,135], Computerisierte Messungen [136].

Therapieziel

- Besserung der Ataxie, insbesondere wenn durch das Symptom die alltags-, sozial- und berufsrelevanten Fähigkeiten (Waschen, Ankleiden, Schreiben, Haushalt, Kommunikation, Berufstätigkeit etc.) beeinträchtigt oder unmöglich werden.

Spezifische Therapie

Allgemeines

Diese umfasst Physio- und Ergotherapie, medikamentöse sowie – in Ausnahmefällen – operative Behandlungen. Medikamentös kann lediglich der Tremor beeinflusst werden. Insgesamt ist die Therapie außerordentlich schwierig und erfordert oft hartnäckige Behandlungsversuche, um die Lebensqualität der sehr beeinträchtigten Patienten partiell zu verbessern.

Physiotherapie und Ergotherapie

Basis ist ein gemeinsames Konzept von Physio- und Ergotherapie [137]. Inhalte sind u.a.

- die Tonusregulation,
- der Abbau fixierender Kompensationsmechanismen,
- die Rumpfstabilisierung,
- die Sensibilitätsschulung,
- das Erarbeiten koordinierter Bewegungsabläufe und
- adäquate Hilfsmittelversorgung sowie
- die Arbeit mit möglichst großen Unterstützungsflächen, die bei zunehmendem Therapiefortschritt allmählich reduziert werden [138].
- Vermittlung der Umsetzung der o.g. ataxiehemmenden Techniken in den Alltag.

Es werden vor allem alltagsrelevante Bewegungsabläufe eingeübt, wie z.B. Essen und Trinken. Entsprechend erfolgt auch der Einsatz von Hilfsmitteln, z.B. Besteck mit verdickten Griffen und verbreiterten Auflageflächen. Bei zusätzlich bestehenden Armparesen und/oder Rumpfinstabilität können propriozeptive Fazilitationsverfahren zum gezielten Tonusaufbau eingesetzt werden.

Der Einsatz von Handgelenkgewichten z.B. beim Haltetremor ist unwirksam [139]; bestehende Fixationstendenzen werden sogar verstärkt und führen zu einer unerwünschten Tonusserhöhung [138]. Durch Entspannung soll der Patient vielmehr in die Lage versetzt werden,

die o.g. Fixationen abzubauen. Autogenes Training und Progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen sind ebenfalls hilfreich.

Eine deutliche Reduktion des Intentionstremors ist durch kurzzeitige (1 Minute) lokale Eis Anwendung zu erzielen [135] (siehe Tabelle 19). Sie hat den Vorteil, dass die Patienten sie als bedarfsbezogene Eigetherapie einsetzen können, z.B. vor einer Mahlzeit, vor Durchführung einer Selbstkatheterisierung, bei Arbeiten am PC, etc.

Tabelle 19 Literatur zur physio- und ergotherapeutischen Behandlung eines Tremors

Autoren	Design	Zusammenfassung	Evidenz
Albrecht et al. 1998 [135]	n=21, MS Patienten; prospektiv; lokale, kurzzeitige Eisapplikation (45-60 sec.) Arm und Hand bei Pat. mit Intentionstremor	Deutlicher positiver Effekt nach Kühlung auf den Intentionstremor, durchschnittliche Dauer 45 min.	IV
Armutlu et al. 2001 [140]	n=26, MS Patienten; kontrolliert; Patienten mit Druckschienen + Physiotherapie (Behandlungsgruppe) vs. nur Physiotherapie (Kontrollgruppe)	Signifikante Besserungen ($p < 0.05$) der Befunde vor vs. nach Therapie in nahezu allen Tests, kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen	III

Medikamentöse Therapie

Ergänzend zur Physio- und Ergotherapie werden bei ausgeprägtem Intentionstremor vor allem Antikonvulsiva und andere zentral wirkende Medikamente eingesetzt, aber auch Betarezeptorenblocker (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20 Wirkstoffe zur Tremorbehandlung

Wirkstoff	Dosierung	Wichtigste Nebenwirkungen (siehe auch Fachinfos)
<i>Propranolol</i> (Dociton® u.a.)	80-320 mg/d	Bradykardie, Müdigkeit, Depression, Bronchospasmus, sexuelle Dysfunktion u.a.
<i>Primidon</i> (Mylepsinum® u.a.)	62,5-250 mg/d	Müdigkeit, Hypotonie, Leberwerterhöhung, Schwindel, weitere Nebenwirkungen wie bei Barbituraten
<i>Carbamazepin</i>	400-800 mg/d	Müdigkeit, Leberwerterhöhung, Schwindel, Übelkeit, Hyponatriämie, Leukopenie, Thrombopenie, u.a.
<i>Ondansetron</i> (Zofran® u.a.)	8-16 mg/d	Kopfschmerzen, Singultus, Wärmegefühl
<i>Oxtripitan</i> (Levothym®, Oxitriptan®)	600-1000 mg/d	Müdigkeit, Blutbildkontrollen empfohlen (in Einzelfällen Eosinophilie-Myalgie-Syndrom)
<i>Isoniazid</i> (+ Vit. B6) (Isozid® u.a.)	600-1200 mg/d (+ 100 mg Vit. B6)	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Polyneuropathien, epileptiforme Krämpfe; Kombination mit ca. 100 mg Pyridoxin/Vit. B6

Betarezeptorenblocker

Für Betarezeptorenblocker wurden gesicherte Effekte nur bei essentiellen Tremor nachgewiesen, bei zerebellärem Tremor war *Propranolol* jedoch nicht eindeutig wirksam (siehe Tabelle). Dennoch profitieren offenbar einige MS-Patienten von einer Behandlung mit Beta-

blockern, eventuell auch dadurch, dass die Abhängigkeit der Tremorausprägung von psychischen Erregungen etwas abgemildert erscheint.

Antiepileptika

Für *Primidon* ist ebenfalls lediglich beim essentiellen Tremor eine positive Wirkung nachgewiesen, *Gabapentin* hat sich nur bei essentiellen und orthostatischen Tremor als wirksam erwiesen. *Carbamazepin* zeigte einen positiven Effekt bei zerebellären Tremorformen (siehe-Tabelle 21).

Sonstige Wirkstoffe

Mit *Clonazepam* kann ein zerebellärer Tremor wahrscheinlich ebenfalls positiv beeinflusst werden, es liegen allerdings lediglich Fallberichte vor. Es werden Dosierungen bis zu 3–6mg/d empfohlen [141].

Die Wirkung von *Oxitriptan* (5-Hydroxytryptophan) auf Stand- und Gangataxie tritt häufig erst nach ca. 6 Wochen Behandlung mit suffizienten Dosen (3 x 300 mg/d) auf [142]. Für *Ondansetron*, einen 5-Hydroxytryptophan-(HT3)-Antagonisten, liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, für eine p.o. Dosierung von 8 mg konnten jedoch keine signifikanten Verbesserungen zerebellärer Symptome nachgewiesen werden [143,144].

Isoniazid wird in der Therapie des zerebellären Tremors eingesetzt; es liegen aber widersprüchliche Ergebnisse vor [145,146], auch ist das Nebenwirkungsspektrum problematisch. *Physostigmin* gilt als obsolet, da sich in einer kontrollierten Studie kein signifikanter Effekt zeigte [147,148].

Für Cannabinoide wie auch für Alkohol ist eine Wirkung auf ataktische Symptome beobachtet worden [149,145], ein systematischer Einsatz kann jedoch aufgrund der bislang ungenügenden Daten sowie des Nebenwirkungsprofils mit Abhängigkeitsentwicklung noch nicht empfohlen werden. Cannabinoide sollten derzeit lediglich im Rahmen von Studien verwandt werden. In den USA wird Tetrahydrocannabinol eingesetzt.

Tabelle 21 Studien zur medikamentösen Behandlung einer Ataxie

Autoren	Design	kurze Zusammenfassung	Evidenz
Koller 1984 [145]	n=6, 3 MS Patienten; prospektiv placebokontrolliert, einfachblind, cross-over, randomisiert: Propranolol, Alkohol, Isoniazid vs. Placebo	Klin. Tests, Tremorskala, Selbsteinschätzung, kein signifikanter Unterschied der Verumbehandlungen zu Placebo	III
Hallet M 1985 [146]	n=6, doppelblind, placebokontrolliert, cross-over ; Isoniazid vs. Placebo	Quantitative Tremoraufzeichnung, verblindete Video-Auswertung. Selbsteinschätzung. 3/6 Pat. in allen Wertungen verbessert, 3/6 in mindestens 1 Wertung	III
Sechi et al. 1989 [150]	n=10, zerebellärer Tremor; prospektiv, placebokontrolliert, einfachblind; <i>Carbamazepin</i> vs. Placebo	400 –600 mg guter Effekt (klin. Skala + Akzelerometermessung) im Vgl. zu Placebo.	III
Rice et al. 1997 [151]	n=20, davon 16 MS Patienten; doppelblind, placebokontrolliert, cross-over; <i>Ondansetron</i> iv. (8 mg/Tag)	Signifikante Besserung der Schreibataxie und der subjektiven Ataxie-Einschätzung (p<0.00098), keine signifikante Besserung im 9-hole peg test	III
Trouillas et al. 1988 [142]	n=30; teilweise MS Patienten; doppelblind, placebokontrolliert; <i>5-Hydroxytryptophan</i> 10 mg/kgKG/Tag oral über 4 Monate	Signifikante Besserung eines Ataxie-Scores, Zeit aufrecht zu stehen, Gehgeschwindigkeit, Sprechen, Schreiben gegenüber Placebo	III
Gbadamosi et al. 2001 [143]	n=14, MS Patienten; offen prospektiv, kontrolliert, <i>Ondansetron</i> 8mg i.v.	Keine Besserung im 9-hole peg test und anderen Tests, keine subjektive Besserung	IV

Bier et al. 2003 [144]	n=46; 6 MS Patienten; doppelblind, placebokontrolliert; <i>On-dansetron</i> oral, 8 mg	Keine signifikante Besserung (International Cooperative Ataxia Rating Scale)	III
------------------------	--	--	-----

Operative Therapiemaßnahmen

Seit mehr als 10 Jahren werden stereotaktische Operationen zur Tremorbehandlung durchgeführt, wobei die Effekte nach VIM-Thalamotomien nicht so erfolgreich beurteilt werden wie z.B. bei Parkinson-Patienten. Die chronische VIM-Stimulation nach Sondenimplantation führt zu insgesamt besseren Ergebnissen, allerdings ist meist eine wiederholte Optimierung der Stimulationsparameter notwendig, weshalb die Indikation eher zurückhalten gestellt wird (siehe Tabelle 22). Bei den bislang in mehreren kleineren Studien und Fallserien publizierten 79 Fällen wurde eine Besserung des Tremors bei 87,7% und eine Verbesserung in den Aktivitäten des täglichen Lebens bei 76% der operierten Patienten dokumentiert [152]. Behinderungsgrade und SF-36-Subskalen blieben weitgehend unverändert [153,154]. Peri- und postoperative Komplikationen sind bei beiden Verfahren selten. In Betracht kommen insbesondere Patienten mit stabilen Symptomen (ausgeprägter axialer und proximaler Armtremor, gleichzeitige Rumpfataxie [155]).

Tabelle 22 Literatur zur operativen Behandlung eines Tremors bei MS

Autoren	Design	Zusammenfassung	Evidenz
Niranjan et al. 2000 [156]	n=3; MS Patienten; prospektiv; Gamma-Knife-Thalamotomie (Nucl. ventralis intermedialis) bei ausgeprägtem Aktionstremor	Deutliche Besserung des Aktionstremors bei allen 3 Patienten, keine postoperativen Komplikationen	IV
Alusi et al. 2001 [155]	n=24; 13 operierte, 11 nicht-operierte MS Patienten; prospektiv; case-control; Unilaterale Thalamotomie bei Armtremor	Signifikante Besserung des Halte-, Bewegungs- und Kopftremors nach 3 und 12 Mon. gegenüber Baseline bei den operierten Patienten	III
Hooper et al. 2002 [153]	n=15; prospektiv; elektrische Thalamusstimulation bei schwerem Tremor/Ataxie ohne Besserung unter medikamentöser Therapie	Signifikante Besserung von Tremor und Handfunktion (jeweils p=0.02), 2 Thalamusblutungen, 2 Pat. entwickelten ein postoperatives Anfallsleiden	IV
Berk et al. 2002 [154]	n=12; prospektiv; elektrische Thalamusstimulation bei schwerem Tremor, unilateral	Signifikante Besserung des Halte-, Aktions- und Gesamttremors (p=0.01), 2 Pat. hatten post-op. Wundinfektionen	IV

Pragmatische Therapie

- Regelmäßige Physio- und Ergotherapie; Unterweisung in der Anwendung von Eis (Expertenmeinung)
- Nur bei Tremordominanz zusätzlicher medikamentöser Behandlungsansatz: zunächst Monotherapie mit einem *Betablocker* (rasche Beurteilbarkeit des Effekts), bei fehlendem Erfolg Umsetzen auf Monotherapie mit *Carbamazepin*, *Primidon* oder *Clonazepam*, erst an zweiter Stelle ggf. *Isoniazid*. In der weiteren Eskalation dann Versuch einer Kombinationstherapie (Betablocker + Antikonvulsivum) (Typ U Empfehlung). Bei den genannten Therapien müssen allerdings immer die z. T. nicht unerheblichen Nebenwirkungen berücksichtigt werden.
- Bei Versagen der Kombinationstherapie Versuch mit *Oxtripitan* (Typ U Empfehlung)
- Bei weiter nicht tolerablem Tremor oder Nebenwirkungen ggf. Vorstellung zur Elektrostimulation des Thalamus (Typ B Empfehlung)

Kognitive Störungen

Definition und funktionelle Bedeutung

Störungen neuropsychologischer Leistungen sind bei MS in individuell sehr unterschiedlichem Ausmaß häufig anzutreffen. Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen, exekutive Funktionen und visuokonstruktive Fähigkeiten sind oft stärker betroffen, implizite Fertigkeiten oder Sprache hingegen seltener. Eine Frequenz von 40% und mehr wird berichtet.

Quantifizierung der Symptome

Zunächst ist eine spezifische Leistungsanamnese (Alltag, Beruf) erforderlich. Bei Verdacht auf entsprechende Störungen sind spezielle neuropsychologische Testungen mit standardisierten Verfahren für die verschiedenen kognitiven Domänen unumgänglich.

Therapieziele

- Training erhaltener Funktionen
- Strategien zur Kompensation von Defiziten
- Vermeidung sekundärer Partizipationsstörungen und
- Verminderung subjektiven Leidensdrucks

Spezifische Therapie

Eine fokussierte Therapie gestörter Einzelfunktionen ist erforderlich, um Misserfolge und Frustration der Patienten zu vermeiden. Meist müssen mehrere kognitive Bereiche und affektive Störungen zugleich behandelt werden.

Aufmerksamkeitstraining

Typischerweise werden heute computergestützte Verfahren zum Training selektiver Aufmerksamkeitskomponenten wie Daueraufmerksamkeit, selektiver Aufmerksamkeit oder Aufmerksamkeitsaktivierung durchgeführt. Auch die Resistenz gegen Störreize ist trainierbar. Die Häufigkeit des Trainings steigert den Erfolg (Typ A Empfehlung).

Tabelle 23 Literatur zum Aufmerksamkeitsstraining

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Niemann et al. 1990 [157]	n=29; Schädel-Hirn-Traumata; Aufmerksamkeits-Training vs. Gedächtnis-Training	Aufmerksamkeit spezifisch durch Training gebessert, nicht aber unspezifische Gedächtnisbesserung (=Kontrollgrp.-Training)	III
Plohmann et al. 1998 [158]	n=22; MS Patienten; randomisiert, cross-over; 12 Sitzungen computergestütztes Aufmerksamkeitsstraining	signifikante mittelfristige Verbesserung der Aufmerksamkeit durch spezielles Aufmerksamkeitsstraining	III
Wood und Fussey 1987 [159]	n=30; kontrolliert; computergestütztes Training	Aufmerksamkeit durch Computertraining verbessert (nicht signifikant)	III

Gedächtnis-Rehabilitation

Rein repetitive Übungen von Lernaufgaben sind kaum effektiv. Bei leicht betroffenen Patienten können Lernstrategien (Mnemotechniken) hilfreich sein, schwer Betroffene benötigen in der Regel externe Gedächtnishilfen wie Notizbücher und Erinnerungen (apparativ z.B. „Neu-

roPage“). Regelmäßige Trainingseinheiten und Erfolgskontrollen sind mehrfach wöchentlich erforderlich (Typ B Empfehlung).

Tabelle 24 Literatur zur Gedächtnisrehabilitation

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Freeman et al. 1992 [160]	n=12; Parallelgruppendesign, kognitive Therapie	SHT-Patienten mit spez. Training in Gedächtnistests signifikant besser als Kontrollgruppe (p=0,02)	III
Wilson et al. 1997 [161]	n=15; Eingruppendesign: „NeuroPage“ (Erinnerung per Telekommunikationsgerät)	Neurologisch beeinträchtigte Patienten zeigen signifikante Verbesserungen nach der Behandlung (p<0,05)	IV
Mendozzi und Pugnetti 1998 [162]	n=60 Pat., 3 Gruppen: spezifisches/unspezifisches Training/Placebo für 8 Wochen	Signifikante Verbesserung von Gedächtnis und Aufmerksamkeit bei störungsspezifischem Computertraining	I
Majid et al. 2000 [163]	Cochrane-Metaanalyse bei Schlaganfall-Patienten	Effekt kognitiver Rehabilitation auf Gedächtnisprobleme nach Schlaganfall nicht zu beurteilen	Meta-Analyse

Die Kombination von spezifischen Therapieeinheiten mit Entspannungsverfahren, Behandlung affektiver Befindlichkeit, Informationen zur Erkrankungssituation, Kompensationsstrategien für verbleibende Defizite ist sinnvoll. Meist ist eine Einbeziehung von Bezugspersonen erforderlich, ebenso eine hinreichende Dauer, Regelmäßigkeit und Veränderungskontrolle unter der Therapie (Typ A Empfehlung).

Tabelle 25 Literatur zur neuropsychologischen Therapie

Autoren	Design	kurze Zusammenfassung	Evidenz
Benedict et al. 2000 [164]	n=15, Randomisierte einfache Studie: neuropsychologische Therapie bei kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten	Signifikant positiver Erfolg neuropsychologischer Intervention auf Sozialverhalten	I
Jonsson et al. 1993 [165]	n=40; Randomisierte Studie: Neuropsychologische Behandlung	Patienten mit neuropsycholog. Therapie sowohl unmittelbar als auch nach 6 Monaten weniger depressiv	I
Mendozy et al. 2001 [166]	n=20; Randomisierte Studie: Kognitive Strategien	Signifikant weniger depressiv durch Training und Erinnerungshilfe	I

Medikamentöse Therapie

Bislang wurden nur vereinzelte Untersuchungen durchgeführt, so mit *Donepezil* [167]. Unter erfolgreichen immunmodulatorischen Therapien ist nicht nur eine Stabilisierung des körperlichen Befundes (Schubzahl, Behinderungsprogression), sondern auch kognitiver Funktionen beobachtet worden. Die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich.

Tabelle 26 Effekt immunmodulatorischer Wirkstoffe auf kognitive Leistungen

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Fischer et al. 2000 [168]	N=166; randomisiert, placebokontrolliert; Interferon beta-1a vs. Placebo	Informationsverarbeitung, Gedächtnis, visuospatiale Fähigkeiten und exekutive Funktionen in der Placebogruppe signifikant verschlechtert gegenüber der Verumgruppe	I
Barak und Achiron 2002 [169]	n=46; MS Patienten; randomisiert, placebokontrolliert; Interferon beta-1b vs. Placebo	Aufmerksamkeit, Konzentration, visuelles Lernen und Wiedererkennen unter Placebo signifikant schlechter gegenüber IFN beta-1b	II
Pliskin et al. 1996 [170]	n=30; MS Patienten; randomisiert, placebokontrolliert; Interferon beta-1b 8 MIU oder 1,6 MIU oder Placebo	Visuelle Reproduktionsfähigkeit besser unter hoch dosierter IFN- β -1b Therapie gegenüber Kontrollen; sonst uneindeutige Ergebnisse	II
Selby et al. 1998 [171]	73 MS Patienten mit Interferon beta-1b vs. 94 MS Patienten unter Placebo vs. 112 Normalpersonen	Keine Verbesserung verbaler Gedächtnisleistungen unter IFN- β -1b Therapie gegenüber Placebo	III

Pragmatische Therapie

- Auf individuelle Störungsmuster zugeschnittene regelmäßige Therapiemaßnahmen (Fachkräfte, spezifische Diagnostik), unspezifische „Übungen“ vermeiden (Typ A Empfehlung).
- Ggf. komplexe neuropsychologische Therapien im Rahmen umfassender Rehabilitationsmaßnahmen (Typ A Empfehlung).
- Unter immunmodulatorischer Therapie kann auch eine kognitive Stabilisierung erfolgen.

Depressionen

Definition und funktionelle Bedeutung:

Depressive Syndrome kommen bei bis zu ca. 50% aller MS-Patienten vor [172]. Dabei sind episodische depressive Stimmungsschwankungen (ICD-10: F 32; F33) und Anpassungsstörungen, die typischerweise während der Bewältigung der Erstdiagnose oder situativer Probleme bei MS häufig auftreten können, wie auch Dauerzustände (ICD-10: F 34) oder „organische“ Depressionen (ICD-10: F 06.32) abzugrenzen. Auch bipolare affektive Psychosen (ICD-10: F 31) treten bei MS-Patienten etwa doppelt so häufig wie in der Allgemeinbevölkerung auf [173].

Quantifizierung des Symptoms

Diagnosekriterien der ICD-10.

Therapieziele

- Verminderung subjektiven Leidensdrucks
- Vermeidung sekundärer Partizipationsstörungen
- Verhütung von Suiziden

Spezifische Therapie

Stützende Gespräche

Besonders in den Frühphasen der Diagnosestellung und Diagnosebewältigung sind mit niedriger therapeutischer Schwelle gesprächstherapeutische Angebote und Bewältigungshilfen, auch durch Angehörige und Mitbetroffene hilfreich ("Counseling", "Coping"-Hilfe, "Peer-Support").

Regional verschieden tragen hierzu auch MS-Selbsthilfegruppen bei (z.B. Programm "Betroffene beraten Betroffene" des DMSG-Landesverbandes Nordrhein-Westfalen). Vor der Empfehlung entsprechender Angebote an Betroffene als semiprofessionelle Hilfe sollte jedoch eine psychiatrische Konsultation erfolgen. Bei Selbsthilfeangeboten muss auf qualitative Standards durch Schulungen und Supervision geachtet werden (Typ B Empfehlung).

Tabelle 27 Literatur zur Coping-Therapie bei Depressionen

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Schwartz 1999 [174]	n=132; randomisiert, kontrolliert; Coping und Unterstützung durch Angehörige	Affektiv beeinträchtigte Patienten profitieren von Unterstützung durch Angehörige	II

Formale Psychotherapie

Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit psychotherapeutischer Techniken bei MS (siehe-Tabelle 28). Somit besteht eine Empfehlung der Klasse A für den Einsatz von Psychotherapie bei Depressionen MS-Kranker. Vorwiegend wurde kognitive Verhaltenstherapie angewendet; eine eindeutige Präferenz für unterschiedliche Psychotherapietechniken lässt sich angesichts der begrenzten Literaturdaten nicht formulieren. Die deutschsprachigen Leitlinien der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) werden ergänzend empfohlen (www.dgppn.de).

Tabelle 28 Literatur zur psychotherapeutischen Behandlung bei Depressionen

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Crawford und Mclvor 1985 [175]	n=32; randomisiert, kontrolliert; Gruppenpsychotherapie	Signifikante Reduktion der Depression ($p < 0.025$), positiver Effekt von Supervision	II
Larcombe und Wilson 1984 [176]	n=20; randomisiert, kontrolliert; kognitive Verhaltenstherapie	Signifikante Reduktion der Depression (p für mehrere Skalen jeweils $< 0,01$)	II
Mendoza et al. 2001 [166]	n=16; kontrolliert; kognitive Verhaltenstherapie	Signifikante Reduktion der Depression ($p < 0,001$)	II
Mohr et al. 2001 [177]	n=63; randomisiert, kontrolliert; 3 Gruppen: kognitive Verhaltenstherapie, unterstützende Psychotherapie und <i>Sertralin</i>	Signifikante Reduktion der Depression in allen 3 Gruppen	II
Mohr et al. 2000 [178]	n=32; randomisiert, kontrolliert; telefonisch durchgeführte kognitive Verhaltenstherapie	Signifikante Reduktion der Depression ($p = 0,03$)	II

Medikamentöse Therapie

Eine Sekundäranalyse der Cochrane-Datenbank belegt die Wirksamkeit herkömmlicher antidepressiver Strategien auch bei depressiven Patienten mit körperlichen Grunderkrankungen [179]. Auf die bereits etablierten deutschsprachigen Leitlinien der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde; <http://www.dgppn.de/>) sei in diesem Zusammenhang verwiesen.

Tabelle 29 Wirkstoffe zur medikamentösen Behandlung von Depressionen

Wirkstoffe	Dosierung*	Wichtigste Nebenwirkungen (siehe auch Fachinfos)
<i>Imipramin, Amitryptilin, Desipramin</i>	50-150 mg 25-200 mg	Herzrhythmusstörungen, Schwindel, Harnverhalt, Mundtrockenheit
<i>Fluoxetin Sertralin</i>	20-60 mg 50-200 mg	Fluoxetin: Unruhe, Übelkeit, Schlafstörungen Sertralin: Übelkeit, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Schwindel, Tremor, Sexualstörungen
MAO-Hemmer: <i>Moclobemid</i>	150-600 mg	Unruhe, Schwindel, RR-Anstieg

* Initialdosis und Höchstdosis

Tabelle 30 Literatur zur medikamentösen Behandlung von Depressionen

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Barak und Achrion 1999 [180]	n=10; offen; Moclobemid	Signifikante Reduktion der Depression ($p < 0,001$)	IV
Dean 1969 [181]	n=30; randomisiert, kontrolliert, doppelblind; Imipramin 75 mg	Imipramin in der Dosis von 75 mg/d nicht wirksam bei Depressionen MS-Kranker	III
Gill und Hatcher 2003 [179]	Metaanalyse mit Cochrane-Methode	Antidepressiva wirksam bei Patienten mit organischen Krankheiten	Meta-analyse
Krupp und Rizvi 2002 [182]	Review, Expertenmeinung	Einsatz von Antidepressiva bei MS empfohlen	IV
Schiffer und Windeman 1990 [173]	n=28; randomisiert, kontrolliert	Verbesserung schwerer Depression unter Desipramin mit der Hamilton-Skala ($p = 0,02$), nicht im Beck Depression Inventory	II
Scott et al. 1995 [183]	n=11; Sertralin	Signifikante Reduktion der Depression nach Sertralin-Therapie mit der Carroll-Selbsteinschätzungsskala, $p < 0,0001$)	IV

Pragmatische Therapie

- Gesprächstherapeutische Unterstützung als vorbeugende und flankierende Maßnahme (Typ B Empfehlung).
- Antidepressive Medikation mit *trizyklischen Antidepressiva*, *Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren*, *kombinierten/isolierten Noradrenalin-Rückaufnahmehemmern*, *MAO-A-Inhibitoren* (Typ A Empfehlung).
- Strukturierte Psychotherapie mit anerkannten Verfahren (z.B. kognitive Verhaltenstherapie) (Typ A Empfehlung)

Paroxysmale Störungen

Definitionen

Neben der Trigeminusneuralgie treten bei der MS zahlreiche weitere paroxysmale sensorische sowie – seltener - motorische Symptome auf (siehe Tabelle 31). Es handelt sich um kurze, Sekunden bis wenige Minuten dauernde, stereotype klinische Symptome, die spontan oder durch sensorische Reize, Bewegung, Lageänderung oder Hyperventilation getriggert auftreten und sich bis zu mehreren hundert mal täglich wiederholen können, nicht selten auch in Kombination.

Ihre Häufigkeit soll bei 10-20% liegen. Die Zahlen variieren und hängen davon ab, welche Symptome berücksichtigt werden (z.B. Uhthoff-Phänomen, s.u.). Die Diagnose wird durch Erfassung vor allem von Häufigkeit, Lokalisation, Qualität, Dauer, Intensität, Triggerfaktoren und Begleitsymptomen ergänzend beschrieben (z.B. Patiententagebuch).

Tabelle 31 Paroxysmale Symptome bei Multipler Sklerose

- Trigeminus-, Glossopharyngeus- und andere Neuralgien
- Sensible Symptome: Parästhesien, Dysästhesien, Pruritus, Lhermitte-Zeichen
- Paroxysmale Ataxie und Dysarthrie
- Dyskinesien: Dystonie (früher: tonische Hirnstammanfälle) inkl. Hemispasmus facialis, Tremor, Akinese (Tonusverlust, „loss of use“)
- Faziale Myokymien
- Myoklonien (v.a. Palatomyoklonus), Singultus,
- Schwindel/Vertigo, Übelkeit/Erbrechen, Husten
- Doppelbilder und Oszillopsien: Konvergenzspasmus, Rectus superior/Levator palpebrae Spasmus, ocular flutter, ocular tilt
- Uhthoff-Phänomen

Therapieziel

- Vermeidung der jeweiligen Symptome ohne Beeinträchtigung des Patienten durch die Therapie

Spezifische Therapie

Allgemeines

Die Patienten sollten darin eingewiesen werden, Triggerfaktoren zu vermeiden (bestimmte Bewegungen, Hitze, sensorische Reize), insbesondere bei medikamentös therapierefraktären Symptomen oder Unverträglichkeit bzw. Unmöglichkeit einer adäquaten medikamentösen Therapie. Mit Ausnahme der Trigeminusneuralgie fehlen Studien mit Klasse I Evidenz.

Zur **medikamentösen Behandlung** werden vor allem Antikonvulsiva, speziell *Carbamazepin* und *Gabapentin* eingesetzt. Treten die Symptome im Rahmen eines Schubes auf, erfolgt gleichzeitig die Therapie mit Steroiden [1,3].

Tabelle 32 Wirkstoffe zur medikamentösen Behandlung von Paroxysmen bei MS

Wirkstoff	Dosierung*	Wichtigste Nebenwirkungen (siehe auch Fachinfos)
<i>Carbamazepin</i>	300 – 1200 mg/d	Schwindel, Müdigkeit, Leberwerterhöhung, Übelkeit, Hyponatriämie, Leukopenie, Thrombopenie, u.a.
<i>Gabapentin</i>	300 – 2400 – 3600 mg/d	Schwindel, Müdigkeit, Schwäche, u.a.
<i>Lamotrigin</i>	bis 200 mg/d	Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Hautausschläge u.a.; einschleichende Dosierung !
<i>Phenytoin</i>	bis 300 mg/Tag	Kopfschmerzen, Sedierung, Ataxie u.a.; bei Langzeitanwendung: Polyneuropathie; cave: Herzrhythmusstörungen

* Initialdosis und Höchstdosis

Trigeminusneuralgie

Medikamentöse Therapie

Für die Therapie der Trigeminusneuralgie liegen Leitlinien der DGN vor. Für die MS-assoziierte Trigeminusneuralgie gelten ähnliche Behandlungsstrategien wie bei denjenigen anderer Genese. Demnach ist *Carbamazepin* nach den Ergebnissen kontrollierter Studien weiter als Mittel der 1. Wahl anzusehen [184]. Sein Einsatz in therapeutisch suffizienter Dosis kann allerdings zu einer Zunahme der MS-Symptomatik führen [185].

Als Substanzen zweiter Wahl können *Phenytoin*, *Baclofen*, *Lamotrigin*, *Gabapentin*, *Topiram*, *Oxcarbazepin* und *Valproat* eingesetzt werden (siehe Tabelle). Verwertbare Vergleichsstudien liegen nicht vor.

Die Wirksamkeit von *Phenytoin* gilt vor allem in der Akuttherapie mit der Möglichkeit der parenteralen Applikation als gesichert. Die Wirksamkeit von *Lamotrigin* wurde auch in der Kombination mit *Carbamazepin* gezeigt [186]. Nachteil ist die Notwendigkeit einer langsamen Aufdosierung.

Das Prostaglandin E 1-Analogon *Misoprostol* ist in einer Dosierung von 600 µg/d eine mögliche Alternative zur Behandlung der Trigeminusneuralgie bei MS [187]. Bei den genannten Behandlungen handelt es sich fast ausnahmslos um off-label-Therapien.

Tabelle 33 Literatur zur medikamentösen Therapie der Trigeminusneuralgie

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Fromm et al. 1984 [188]	n=50; Trigeminusneuralgie; offen; <i>Baclofen</i> bei mit <i>Carbamazepin</i> unzureichend behandelbaren Patienten	Bei 74% der Patienten Milderung der Attacken durch zusätzliches <i>Baclofen</i>	III
Zakrzewska et al. 1997 [189]	n=14; Trigeminusneuralgie; doppelblind, placebokontrolliert, cross-over; 400 mg/d <i>Lamotrigin</i> vs. Placebo	<i>Lamotrigin</i> signifikant besser als Placebo bei gleichzeitiger Dauergabe von CBZ oder <i>Phenytoin</i> (p=0,011)	II
Solaro et al. 2000 [190]	n=11; MS Patienten; offen; <i>Gabapentin</i> bis 1200 mg/d + <i>Carbamazepin</i> oder <i>Lamotrigin</i>	Unter <i>Gabapentin</i> konnte die <i>Carbamazepin</i> - bzw. <i>Lamotrigin</i> -Dosis bei 10 von 11 Patienten reduziert werden	IV
Solaro et al. 2001 [191]	n=4; Trigeminusneuralgie; Fallserie; <i>Topiram</i> bis 300 mg/d bei ansonsten refraktärer Trigeminusneuralgie	Mit <i>Topiram</i> 3 Patienten schmerzfrei, 1 Patient nur noch mit milden Schmerzen	IV
DMKG Study Group 2003 [187]	n=18; Trigeminusneuralgie; offen; <i>Misoprostol</i> 600 µg/d bei Patienten mit unzureichend behandelter Trigeminusneuralgie	Bei 14 Patienten >50% Reduktion der Attacken, geringe und vorübergehende Nebenwirkungen	IV

Operative Therapie

In der **operativen Therapie** werden die Thermokoagulation und die Glycerolinstillation ins Cavum Meckeli (Glyzerinrhizolyse) als Verfahren mit guter Evidenz genannt [192].

Vereinzelt wird auch über einen erfolgreichen Einsatz der mikrovaskulären Dekompression bei der MS berichtet (siehe Tabelle 34), wobei in einigen Fällen Schmerzfreiheit nur mit partieller Durchtrennung des Nerven zu erzielen war.

Die Radiochirurgie ist demgegenüber minimal-invasiv und verursacht nur in ca. 10% Hyp-/Dysästhesien. Die Ansprechrate nach drei Jahren beträgt noch 75%. Zuverlässige Studien zur Wirksamkeit dieser Verfahren bei der MS fehlen bislang ebenfalls.

Tabelle 34 Literatur zur operativen Behandlung der Trigeminusneuralgie

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Broggi et al. 1999 [193]	n=15; MS Patienten; offen; mikrovaskuläre Dekompression bei medikamentös therapierefraktärer Trigeminusneuralgie	vollständige Schmerzfreiheit ohne Medikation (n=9), post-op. medikamentös ausreichende Therapie (n=2), post-op. medikamentös unzureichende Therapie (n=6), mittlere Zeit bis zum Wiederauftreten der Schmerzen: 13,5 Monate	IV
Kondziolka et al. 2002 [194]	n=220; Trigeminusneuralgie; offen; Radiochirurgie bei Patienten mit hohem Anteil an Voroperationen (61,4%)	Vollständige oder partielle Schmerzfreiheit bei 55,8% nach 5 Jahren	IV
Kondziolka et al. 1994 [195]	n=53; MS Patienten; offen; perkutane Rhizotomie mit Glycerol bei therapierefraktärer Trigeminusneuralgie	Vollständige Schmerzfreiheit ohne Medikation (59%), post-op. medikamentös ausreichende Therapie (16%)	IV

Andere paroxysmale Symptome

Paroxysmale Parästhesien und Schmerzen treten spontan oder getriggert auf und betreffen in der Regel einen Teil einer Extremität. Sie dauern meist mehrere Minuten, das Ansprechen auf *Carbamazepin* soll schlechter sein [196].

Weitere wichtige Symptome sind tonische schmerzhaft Spasmen (paroxysmale Dystonie), Dysarthrie und Ataxie, das Lhermitte-Zeichen, das Uhthoff-Phänomen sowie Sehstörungen (siehe Tabelle 31). Auf eine eingehende klinische Beschreibung dieser Symptome muss hier aus Platzgründen verzichtet werden.

Carbamazepin ist seit vielen Jahren als wichtigstes und wirksamstes Medikament zur Behandlung dieser paroxysmalen Symptome bekannt (Untersuchungen mit Klasse III-Evidenz). Bereits 100-300 mg/Tag können ausreichend sein, um die Symptomatik vollständig zu unterdrücken. Aber auch *Gabapentin*, *Lamotrigin* (siehe Tabelle 35), *Phenytoin* oder *Valproat* wurden immer wieder erfolgreich eingesetzt. Für *Clonazepam* und den Na-Kanal-Blocker *Lidocain* ergaben sich bei verschiedenen motorischen und sensorischen paroxysmalen Symptomen zufrieden stellende Effekte [197,198].

Beim Uhthoff-Phänomen muss zunächst ein erneuter Schub abgegrenzt werden. Die Therapie besteht in der Vermeidung von Wärme (soweit möglich) und Anwendung kühlender Maßnahmen, ggf. kann *4-Aminopyridin* eingesetzt werden [53]. Beim Hemispasmus facialis ist die Therapie der Wahl die Injektion von Botulinumtoxin A [199].

Tabelle 35 Literatur zur medikamentösen Therapie sonstiger paroxysmaler Störungen

bei MS

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Solaro et al. 1998 [200]	n=21; MS Patienten; offen; bei verschiedenen paroxysmalen Symptome Gabe von <i>Gabapentin</i> bis 1200 mg/d	14 Pat. mit vollständiger Remission, 4 Pat. mit deutlicher Besserung, 3 Drop-outs	IV
Cianchetti et al. 1999 [59]	n=21; MS Patienten; offen; <i>Lamotrigin</i> als add-on Therapie bis max. 400 mg/d bei Schmerzsyndromen der Extremitäten, schmerzhaften tonischen Spasmen	8 von 9 Probanden mit paroxysmalen Schmerzen und 5 von 8 mit schmerzhaften tonischen Spasmen mit mäßiger bis sehr guter Besserung. Die Wirkung hielt über ein Jahr an	IV

Pragmatisches Vorgehen

- Insbesondere bei den neuralgiformen paroxysmalen Symptomen und tonischen Hirnstammanfällen Beginn mit *Carbamazepin* (Typ A Empfehlung)
- Bei insuffizienter Wirkung oder Verschlechterung anderer MS-Symptome unter *Carbamazepin* Versuch mit einem anderen Antikonvulsivum: *Lamotrigin*, *Gabapentin* (bei der Trigeminusneuralgie auch *Oxcarbazepin*), ggf. auch *Phenytoin*, *Topiramate* oder *Valproat* (Typ U Empfehlung)
- Bei motorischen Symptomen (Spasmen, Myoklonien) Versuch mit *Clonazepam* (Typ U Empfehlung)
- Bei ausgeprägter Wärmeempfindlichkeit ggf. *4-Aminopyridin* (Typ U Empfehlung)
- Bei der medikamentös therapieresistenten Trigeminusneuralgie: Zunächst Thermokoagulation und Glycerolinstillation ins Cavum Meckeli (Glycerinrhizolyse) erwägen, alternativ mikrovaskuläre Dekompression, ggf. Radiochirurgie (Typ C Empfehlung)

Augenbewegungsstörungen

Definition, funktionelle Bedeutung

Ein Drittel aller MS-Betroffenen entwickeln im Verlauf der Erkrankung Okulomotorikstörungen, über die Hälfte aller MS-Betroffenen haben im Verlauf einen Nystagmus. Bei 13% sind sie Teil der Erstsymptomatik, in der Regel als Schubsymptom. Als weitere Symptome treten eine internukleäre Ophthalmoplegie sowie verschiedene Nystagmusformen auf, insbesondere der Upbeat-/Downbeat-Nystagmus sowie der Fixationspendelnystagmus (FPN). Dieser ist selten, tritt als horizontaler, vertikaler oder „gemischter“, mon- oder binocularer, konjugierter oder diskonjugierter Nystagmus auf, der sich bei Fixation verstärkt. Er verursacht Oszillopsien und Verschwommensehen. Wichtigste Differentialdiagnose ist ein kongenitaler Nystagmus.

Therapieziel

- Reduktion der Doppelbilder und des Verschwommensehens

Spezifische Therapie

Medikamentöse Therapie

Beim Auftreten von Okulomotorikstörungen im Schub erfolgt die hochdosierte intravenöse Steroidtherapie, zusätzlich ggf. das zeitweilige Abdecken eines Auges.

Zur medikamentösen Therapie des Fixationspendelnystagmus haben sich Memantine in einer Dosierung von 40-60 mg/d sowie *Gabapentin* in einer Dosierung von 900-1200 mg/d jeweils verteilt auf 2-3 Einzelgaben als wirksam erwiesen (siehe Tabelle 36).

Unwirksam sind *Scopolaminpflaster*, *Vigabatrin* sowie *Baclofen*. Vereinzelt wurden Behandlungsversuche mit *Botulinumtoxin A* Injektionen in die Augenmuskeln sowie mit *Cannabis* gemacht [201,202].

Tabelle 36 Literatur zur medikamentösen Behandlung von MS-bedingten Störungen der Okulomotorik

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Averbuch-Heller et al. 1997 [203]	n=21; 9 MS Patienten; doppelblind, cross-over; <i>Gabapentin</i> 900 mg/d vs. <i>Baclofen</i> 30 mg/d bei erworbenem Nystagmus (15 FPN, 9 Rucknystagmus)	<i>Gabapentin</i> bei 15 Pat. wirksam, mit <i>Baclofen</i> kein Effekt	II
Starck et al. 1997 [204]	n=14; MS Patienten; einfachblind, cross-over; <i>Memantine</i> 40-60 mg/d vs. <i>Scopolamin-Pflaster</i> 0,5 mg/ 72h bei Fixationspendelnystagmus	<i>Memantine</i> bei allen Patienten wirksam, <i>Scopolamin</i> bei 2/8 Patienten wirksam	IV
Bandini et al. 2001 [205]	n=8; MS Patienten; einfachblind, cross-over, Zuordnung randomisiert: <i>Gabapentin</i> 1200 mg/d vs. <i>Vigabatrin</i> 200 mg/d	<i>Gabapentin</i> bei 4/5 Patienten wirksam, <i>Vigabatrin</i> bei 1/5 Patienten wirksam	III
Leigh et al. 1992 [206]	N=2; MS Patienten; Injektion von <i>Botulinumtoxin A</i> in die Mm. rect. med. und lat. bei FPN	Besserung der horizontalen, Zunahme der vertikalen Nystagmuskomponente; Zunahme des FPN auf dem unbehandelten Auge	IV

Bei einer internukleären Ophthalmoplegie klagen die Patienten trotz z. T. eindrucksvoller Fehlstellungen der Augen selten über Doppelbilder, so dass auch keine Therapie erforderlich wird.

Beim Upbeat-/Downbeat-Nystagmus kann ein Versuch mit *Baclofen* in einer Dosierung von 3 x 5 mg/d gemacht werden [207].

Pragmatische Therapie

- Bei erworbenem Nystagmus (FPN) *Gabapentin* (Typ B Empfehlung) und *Memantine* (Typ U Empfehlung) Mittel der 1. Wahl
- Bei Upbeat-/Downbeat-Nystagmus ist *Baclofen* Mittel der 1. Wahl (Typ U Empfehlung)
- Bei der internukleären Ophthalmoplegie ist zumeist keine medikamentöse Behandlung erforderlich

Dysarthrie und Dysphonie

Definition, Häufigkeit und funktionelle Bedeutung

Angaben zur Häufigkeit der Dysarthrie schwanken zwischen 20% und 62%, je nach Intensität der Diagnostik. Es überwiegen die spastische und die ataktische Dysarthrie, meist als Mischform [208]. Die paroxysmale Dysarthrie wird im Kapitel „Paroxysmale Störungen“ abgehandelt.

In ihrer Ausprägung reicht die Dysarthrie von einer kaum wahrnehmbaren Sprechstörung bis zur kompletten Unverständlichkeit. Bei MS-Patienten findet man vor allem eine gestörte Lautstärkesteuerung (77%), Rauigkeit der Stimme (72%), Artikulationsstörung (46%), gestörte Betonung (39%), gestörte Tonhöhensteuerung (37%) und verminderte Vitalkapazität (35%) [209].

Quantifizierung des Symptoms

- Frenchay Dysarthrie-Untersuchung mit Klassifikation nach acht Störungsbereichen: assoziierte Reflexe, Atmung, Lippen-, Kiefer-, Gaumen-, Larynx-, Zungenfunktion und Verständlichkeit [210]
- Dysarthria Intelligibility-Test zur Evaluierung der Ausspracheverständlichkeit [211]
- Münchner Verständlichkeits-Profil [212]

Therapieziele

- Verbesserung der Kommunikationsfähigkeit durch Maximierung kompensatorischer sprechmotorischer Fähigkeiten
- Verbesserung der Atmungskoordination

Spezifische Therapie

Allgemeines

Die Behandlungsindikation zur Sprechtherapie sollte gestellt werden, wenn

- Sprech- und Stimmstörung von der übermittelten Botschaft ablenken,
- Sprechfähigkeit und Stimme für den täglichen Bedarf an Kommunikation nicht mehr ausreichen,
- Sprech-, Stimm- und Kommunikationsprobleme mit der Lebensqualität (soziale Isolation, Meiden der Öffentlichkeit, Arbeitsplatzverlust) interferieren,
- Sprech-, Stimm- und Kommunikationsprobleme von Patienten oder seiner Familie als belastend empfunden werden.

Die Therapie erfolgt in einem Team aus Neurologe, HNO-Arzt und Sprechtherapeut (Logopäde/Neurophonetiker/Linguist). Sie beinhaltet verhaltensmodifizierende und medikamentöse Maßnahmen sowie Kommunikationshilfen. Für keine dieser therapeutischen Maßnahmen liegen kontrollierte klinische Studien an MS Patienten vor.

Verhaltensmodifizierende Maßnahmen

Verhaltensmodifizierende Maßnahmen sind die Steuerung der Sprechgeschwindigkeit, des Stimmtons, der Phrasenübergänge, die Reduktion der Phrasenlänge und die Verstärkung der Stimme [213].

Darüber hinaus können Feedbackmethoden zur Korrektur von Körperhaltung, Lautstärke und Tonhöhe, Koordination von Atmung und Lautstärke, Tonhöhe und zur Tremortherapie eingesetzt werden [214].

Weitere instrumentelle Hilfsmittel wie Tastbrett zum Einüben eines langsameren Sprechtempos, Metronom, Sprachverzögerer (delayed auditory feedback unit) oder PC-Programme zur Unterstützung der Sprechtherapie finden Verwendung. Ein therapeutischer Effekt auf Lautstärke und Dysarthrie war in kontrollierten Untersuchungen bei M. Parkinson nachweisbar. Dieser Effekt bestand auch noch nach sechs Monaten, wenn auch abgeschwächt [215]. Es bestand jedoch keine Überlegenheit einer speziellen Therapiemethode [216].

Medikamentöse Behandlung

Eine medikamentöse Behandlung kann entsprechend dem der Dysarthrie zu Grunde liegenden Hauptcharakteristikum (Spastik, Ataxie, Stimmtremor, Fatigue) versucht werden [213].

Hilfsmittel

Ist die sprachliche Kommunikation auf weniger als 50% Verstehbarkeit reduziert, sollten Kommunikationshilfen eingesetzt werden (Kommunikationstafeln, Stimmverstärker, Computer, Sprechcomputer). Diese sind entweder einfache symbolorientierte, komplexe symbolorientierte oder schriftzeichenorientierte Systeme mit unterschiedlichen Sprachausgabesystemen. Grundsätzlich sind vor ihrer Verordnung die kognitiven, motorischen, visuellen und akustischen Fähigkeiten des Patienten sowie seine Akzeptanz, und die seiner Gesprächspartner, zu überprüfen.

Diese Therapieempfehlungen basieren in erster Linie auf klinischer Erfahrung, Expertenmeinung und Plausibilität der Methoden [210].

Pragmatische Therapie

- Sprechtherapie bei funktionell bedeutsamer Dysarthrie (Expertenmeinung)
- Mitbehandlung assoziierter Symptome (Fatigue, Spastik, Tremor etc., Expertenmeinung)
- Verordnung von Kommunikationshilfen bei erheblich herabgesetzter Verstehbarkeit trotz Sprechtherapie (Expertenmeinung)

Dysphagie

Definition, Häufigkeit, funktionelle Bedeutung

Die Ursache der Dysphagie bei MS liegt in einer Innervationsstörung des komplex ablaufenden Schluckaktes. Alle Stadien (orale Vorbereitungsphase, orale Transportphase, pharyngeale Phase, ösophageale Phase) können isoliert oder kombiniert betroffen sein. Zusätzlich können bei MS-Patienten unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen eine Dysphagie verstärken [217].

Schluckstörungen führen zu rezidivierendem Hustenreiz und vermehrtem oralem Speichel, in ausgeprägten Fällen zu Dehydratation, Mangelernährung, (stiller) Aspiration fester und flüssiger Nahrung sowie in der Folge zu Aspirationspneumonien in manchmal lebensbedrohlichem Ausmaß. Die Lebensqualität kann durch Verlust des Ess- und Trinkgenusses beeinträchtigt sein.

Angaben zur Häufigkeit schwanken je nach Intensität der Diagnostik zwischen 24% und 55%, bei schwer behinderten Patienten (EDSS 8-9) bis 65%. Auch Patienten mit nur geringer Behinderung (EDSS 0-2,5) können betroffen sein. Insbesondere bei leichter Ausprägung liegen nicht immer subjektive Beschwerden vor.

Die Diagnostik einer Dysphagie beinhaltet eine ausführliche Anamnese und Befragung des Patienten zu spezifischen Dysphagiesymptomen, eine neurologische und HNO-ärztliche Untersuchung sowie einen funktionellen Schlucktest. Wichtigste technische Untersuchungen sind die Videofluoroskopie und die Endoskopie des Schluckaktes, bei speziellen Fragestellungen die Manometrie und Manofluorographie.

Quantifizierung des Symptoms

Der Schweregrad der Dysphagie wird nach klinischen [218] und radiologisch-endoskopischen [219] Gesichtspunkten eingestuft. Ggf. wird künftig ein neues, auch bei MS-Patienten validiertes Messinstrument (SWAL-QOL- und SWAL-CARE-Test), das zudem Patientenperspektive und Lebensqualität berücksichtigt, eingesetzt werden [220].

Therapieziele

- Vermeidung von Aspiration mit nachfolgender Pneumonie, von unzureichender Aufnahme von Flüssigkeit und Nahrung
- Verbesserung der Lebensqualität

Spezifische Therapie

Allgemeines

Zwingende Therapieindikationen sind Exsikkose, Malnutrition sowie eine nachgewiesene Aspiration bzw. rezidivierende Aspirationspneumonien. Die Behandlungsmöglichkeiten beinhalten die funktionelle Therapie (Schlucktherapie), medikamentöse sowie palliative Maßnahmen.

Funktionelle Therapie (Schlucktherapie)

Die funktionelle Therapie (Schlucktherapie) besteht aus wiederherstellenden (Fazilitation oder Hemmung von Bewegungsfunktionen), kompensatorischen (Haltungsänderungen des Kopfes und Schlucktechniken) und adaptiven Verfahren (Pürierung, Andicken von Flüssigkeiten, Änderung der Nahrungstemperatur, Ansäuerung des Speisebolus, Ess- und Trinkhilfen, Verhaltensregeln) Sie werden meistens kombiniert eingesetzt [221,218].

Ein Effekt einzelner Methoden auf den Schluckvorgang ist nur zum Teil belegt [222,223].

Zu Wirksamkeit und Nutzen der Schlucktherapie existieren nur wenige klinische Studiendaten. In einer 1999 publizierten ausführlichen Analyse - es handelte sich überwiegend um Studien an Schlaganfallpatienten - wurde für die Schlucktherapie bei geringer Evidenz insgesamt eine Grad C Empfehlung ausgesprochen [224,225]. Ein im selben Jahr publizierter Cochrane Review über Dysphagiebehandlung bei akutem Schlaganfall konnte auf Grund zu kleinen Datenmaterials den Nutzen einer Schlucktherapie nicht belegen [226].

Tabelle 37 fasst seither erschienene Publikationen zum Thema zusammen. Die Empfehlung zur Schlucktherapie bei MS basiert trotz Fehlens von Studien mit hoher Evidenz auf den bisherigen jahrzehntelangen Erfahrungen, Expertenmeinung und auf der Plausibilität der angewendeten Methoden.

Tabelle 37 Literatur zur Behandlung der Dysphagie

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Schurr et al. 1999 [227]	N=24; Schädelhirntrauma; retrospektiv, nicht kontrolliert	Orale Ernährung bei 20/24 nach Schlucktherapie möglich	IV
Elmstahl et al. 1999 [228]	n=38; Schlaganfälle; longitudinal, nicht kontrolliert	Schlucktherapie bessert videofluoroskop. Befund, Körpergewicht, Albumin	IV
Huckabee und Cannito 1999 [229]	n=10; Patienten mit chron. Hirnstamm-Läsionen; retrospektiv, Verlaufsbeobachtung, nicht kontrolliert	Nach Schlucktherapie und EMG-Biofeedback. 8/10 ohne PEG-Sonde	IV
Freed et al. 2001 [230]	n=110; Schlaganfall-Patienten; kontrolliert prospektiv	Elektrostimulation signifikant besser als thermisch-taktile Stimulation gemessen an einem Schluckscore ($p < 0,0001$)	II
Calcagno et al. 2002 [222]	n=49; MS Patienten; longitudinal, nicht kontrolliert	kompensatorische Maßnahmen bessern endoskopische Befunde bei leichter und mittelgradiger, nicht bei ausgeprägter Dysphagie	IV
Prosiegel et al. 2002 [231]	n=208; größtenteils keine MS Patienten; longitudinal, prospektiv, nicht kontrolliert	Zielvariable „Schluckbeeinträchtigung“ zeigt signifikante Besserung nach Therapie	IV
Shaker et al. 2002 [232]	N=27; neurologische (keine MS) und nicht neurologische Patienten mit gestörter oberer Ösophagusphinkterfunktion, 17 Patienten randomisiert, prospektiv, doppelblind	Signifikante videofluoroskopische und klinische Befundbesserung nach isotonisch-isometrischen Kopfheübungen ($p < 0,05$)	II
Lin et al. 2003 [233]	N=49; Pat. nach Hirninfarkt, funktionelle Dysphagie-Therapie je 30 zu allen untersuchten Parametern signifikant besser als Kontrollgruppe, z.B. Volumen pro Schluckvorgang ($p = 0,008$)	Behandelte Gruppe nach Therapie in nahezu allen untersuchten Parametern signifikant besser als Kontrollgruppe, z.B. Volumen pro Schluckvorgang ($p = 0,008$)	III

Invasive und chirurgische Maßnahmen

Bei schwerer und irreversibler Dysphagie ist ggf. eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) erforderlich. Indikationen sind eine nicht ausreichende Ernährung und Flüssigkeitszufuhr, schwere Aspiration trotz konservativer therapeutischer Maßnahmen und wiederholte Aspirationen bei Ernährung über Nasensonde [234,225,235].

Zwar liegen für MS-Patienten keine gesonderten Untersuchungen vor, Resultate bei anderen neurologischen Erkrankungen (ALS, Schlaganfall) zeigen allerdings den Nutzen dieser Maßnahme [236,237]. Allerdings ist immer im Einzelfall die Sinnhaftigkeit dieser therapeutischen

Option zu prüfen [238]. Kontraindikationen sind zu berücksichtigen. Leichte Komplikationen bei Applikation einer PEG-Sonde treten in 13% bis 43% der Patienten auf, schwere Komplikationen bei 0,4% bis 8,4% mit einer Mortalität von 0% bis 2% [235].

Aspirationspneumonien werden, vor allem langfristig, durch die Ernährung über eine PEG-Sonde nicht verhindert. Ihr Wert zur Prävention von Aspirationspneumonien ist nicht gesichert [225].

Wird mit einer raschen Rückbildung einer schweren Dysphagie gerechnet (z.B. Krankheits-schub), sollte einer transnasalen Magensonde der Vorzug gegeben werden. Nach 4 Wochen ist die Ernährung über eine PEG-Sonde effizienter als über eine transnasale Magensonde, jedoch mit einer höheren Komplikationsrate verbunden [239] (Evidenzklasse 1). Bei wiederholten Aspirationspneumonien durch Speichel kann ggf. ein je nach Störungsmuster individuell angepasstes chirurgisches Vorgehen indiziert sein [224].

Medikamentöse Therapie

Bei ausgeprägter Hypersalivation kann der Einsatz anticholinergischer Medikamente versucht werden (Miller et al. 1999) (Typ C Empfehlung). Experimentell ist die lokale Injektion von *Botulinumtoxin* in Speicheldrüsen, wie bei ALS und M. Parkinson [240], ebenso die Injektion von *Botulinumtoxin* in den oberen Ösophagussphinkter bei erhöhtem Tonus [241].

Pragmatische Therapie

- funktionelle Therapie (Schlucktherapie) (Typ C Empfehlung)
- perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) bei unzureichender Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme von > 2 – 4 wöchiger Dauer (Typ B Empfehlung)

Epileptische Anfälle

Definition und funktionelle Bedeutung

Die Prävalenz von Anfällen bei Patienten mit klinisch definitiver MS wird zwischen 0,9% und 7,5% angegeben (in der Normalbevölkerung ca. 1%). Anfälle können bei jedem Verlaufstyp und in jedem Krankheitsstadium auftreten, u.a. auch als Symptom eines akuten Schubes. Am häufigsten sind offenbar generalisierte tonisch-klonische Anfälle, gefolgt von komplex-partiellen Anfällen. Auch epileptische Status im Rahmen der MS wurde mehrmalig beschrieben, es besteht offenbar ein erhöhtes Risiko. Das Anfallsleiden kann Erstmanifestation wie auch alleiniges Symptom einer MS sein. Ob die mehr kortikal gelegenen Entmarkungsherde bei MS als Risikofaktor für die Entwicklung einer Epilepsie zu gelten haben, wird derzeit noch kontrovers diskutiert.

Therapieziel

- vollständige oder weitgehende Anfallsfreiheit

Spezielle Therapie

Bei Patienten mit MS und epileptischen Anfällen wurden Studien zur Überprüfung der Effektivität einzelner Antikonvulsiva bislang nicht publiziert. Die wenigen in der Literatur zu findenden Angaben zur Therapie epileptischer Anfälle bei MS beziehen sich auf die bei Anfallsleiden international akzeptierten medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten (DGN-Leitlinien: [http://www.dgn.org/50.0.html?&no_cache=1&sword_list\[\]=epilepsie](http://www.dgn.org/50.0.html?&no_cache=1&sword_list[]=epilepsie)). Aufgrund der relativ großen Gefahr weiterer Anfälle nach Erstmanifestation sollte die Dauertherapie rasch einsetzen [242].

Es wird daher – entsprechend den Empfehlungen der DGN für Patienten mit multiplen zerebralen Läsionen – geraten, nach dem ersten epileptischen Anfall eines MS-Patienten mit einer antikonvulsiven Therapie zu beginnen. Hierbei ist unerheblich, ob es sich um einen provozierten oder unprovoozierten Anfall handelt (DGN-Leitlinien „Erstmaliger epileptischer Anfall“: <http://www.dgn.org/54.0.html>).

Für die Wahl des Antikonvulsivums sollten ebenso wie für einen Präparatewechsel bei ungenügender Wirksamkeit der Ersttherapie die Leitlinien der DGN gelten. Beim Absetzen einer antikonvulsiven Behandlung ist zu berücksichtigen, dass die zerebralen Veränderungen im Krankheitsverlauf zumeist zunehmen und MS-Patienten aufgrund ihrer zusätzlichen Funktionsstörungen, insbesondere Gangstörungen, kognitive Störungen, Osteoporose beim Auftreten eines Anfalls einer deutlich erhöhten Verletzungsgefahr ausgesetzt sind.

Pragmatische Therapie

- Beginn einer antikonvulsiven Therapie nach dem ersten epileptischen Anfall, insbesondere beim Vorliegen der o.g. zusätzlichen Funktionsstörungen (Expertenmeinung)
- Auswahl des Antikonvulsivums nach den Leitlinien der DGN

Rehabilitation

Definitionen, Allgemeines

Rehabilitative Maßnahmen umfassen eine große Zahl unterschiedlicher Methoden und Verfahren. Es sind dies unter anderem die Physiotherapie, Ergotherapie, allgemeine Bewegungstherapie, Sport- und Trainingstherapie, Sprach- bzw. Sprechtherapie, kognitive und psychologische Therapie, Entspannungstherapien, Techniken zur Krankheitsbewältigung und die Schulung und Information sowie Vorbereitung auf ein möglichst selbständiges Leben.

Das Rehabilitationsprogramm wird dabei auf die individuellen Symptome, Funktionsstörungen und aktuelle Leistungsfähigkeit adaptiert.

Gemäß individueller Erfordernisse können rehabilitative Maßnahmen

- ambulant bzw. teilstationär (täglich mehrere funktionelle Therapien in einer Klinik oder ambulanten Einrichtung, Wohnen zuhause, ausreichende Mobilität, zumutbare Fahrtzeit) oder aber
- stationär erfolgen (mehrwöchiger Aufenthalt in einer Klinik mit täglich mehreren funktionellen Therapien, erhöhtem medizinischen Versorgungsbedarf, z.B. gleichzeitig spezielle medikamentöse Therapien, Behandlung von Komplikationen, Reha-Pflege, geringer mobile Patienten sowie solche mit längeren Anfahrwegen).

Indikationen

- Patienten mit ungenügender Erholung von einem akuten MS-Schub trotz hochdosierter Steroidtherapie mit persistierender und funktionell bedeutsamer Behinderung und Handicap
- Drohender Verlust wichtiger Funktionen und/oder von Selbständigkeit und/oder erhebliche Zunahme körperlicher Funktionsstörungen oder psychische bzw. psychosomatische Belastung trotz ambulanter Therapien
- Patienten mit gleichzeitig mehreren funktionellen Defiziten und Bedarf eines intensiven multimodalen Therapieprogramms
- Schwerstbehinderte Patienten mit klar definierten Therapiezielen: Therapie von Symptomen/Komplikationen, welche ein interdisziplinäres Vorgehen voraussetzen.

Quantifizierung

Insbesondere EDSS, Barthel-Index, FIM (Functional Independence Measure)

Therapieziele

- Besserung oder Beseitigung von Symptomen und Funktionsstörungen
- Vermeidung drohender Beeinträchtigungen bei den täglichen Aktivitäten sowie bei der Teilnahme am beruflichen und gesellschaftlichen Leben
- Förderung der Selbständigkeit und der persönlichen Mobilität
- Erhalt bzw. Verbesserung der sozialen Einbindung (Familie, soziales Umfeld, Beruf) und der Lebensqualität
- Verminderung der Betreuungsintensität

Spezifische Therapie

Allgemeines

Aufgrund der so unterschiedlichen Verläufe und Symptome der MS können im Rahmen von Studien zur Überprüfung eines Rehabilitationserfolges nur schwer homogene Gruppen gebildet werden, da die Inhalte der Behandlung aufgrund der unterschiedlichen Funktionsstörungen z. T. erheblich variieren. Dementsprechend liegen auch nur wenige qualitativ überzeugende Untersuchungen vor, die sich vor allem auf den Effekt von Physiotherapie sowie von integrierten multidisziplinären Rehabilitationsprogrammen mit Ausrichtung auf die individuell vorliegenden Funktionsstörungen und Symptome beziehen.

Stationäre vs. ambulante Rehabilitation

Im Rahmen einer kurzen stationären Rehabilitation ist eine signifikante Verbesserung der Behinderung und des Handicap, weniger des neurologischen Befundes, erreichbar, welche auch nach 3 Monaten noch besteht. Vor allem Patienten mit schubförmiger MS profitieren, was auf die spontane Schuberholung zurückgeführt wurde. Aber auch Patienten mit progredientem Verlauf zeigen geringeres Handicap und Behinderung [243,244] (siehe auch Tabelle 38).

Insgesamt ist durch ein intensives stationäres, multidisziplinäres, individuell-adaptiertes Rehabilitationsprogramm eine Verbesserung der Behinderung (Disability), des Handicaps und der Lebensqualität erreichbar.

Eine ambulante Rehabilitation in einer entsprechenden Institution gewährleistet meist zwar keine Verringerung bestehender Symptome (Impairment), bringt jedoch eine deutliche Anhebung der Lebensqualität in allen gesundheitsrelevanten Kategorien entsprechend dem SF-36 (u.a. körperliche Funktionen im Alltag, Stimmung, Schmerzen, Krankheitsgefühl usw.) sowie Besserung bei Fatigue, Depression und sozialen Aktivitäten.

Eine intensive stationäre Physiotherapie ist einer ambulanten Therapie hinsichtlich einer Verbesserung der Behinderung, der mentalen Lebensqualität und der Mobilität signifikant überlegen, während sich auf funktioneller Ebene keine Veränderung ergibt [7,5,245] .

In einer Studie verringerte sich auch die Häufigkeit von Stürzen [5].

In einer Longitudinalstudie bei Patienten mit chronisch-progredienter MS verbesserten sich Behinderung und Handicap sowie Lebensqualität im Beobachtungszeitraum von 3 Monaten signifikant, während sich auf funktioneller Ebene eine zunehmende Verschlechterung als Ausdruck der Krankheitsprogredienz zeigte [8].

Durch alleinige ambulante Physiotherapie lässt sich zwar ebenfalls eine Verbesserung der Mobilität und Behinderung erreichen, sie ist jedoch wahrscheinlich von kürzerer Dauer. Die ambulante Rehabilitation mit Krankengymnastik, Ergo- und Sprachtherapie, Gruppentherapien, Krankheitsinformationen u.a. (6 Wochen, 6 Tage/Woche) wiederum ist einem häuslichen Eigentaining hinsichtlich gesundheitsrelevanter Kategorien der Lebensqualität signifikant überlegen, während sich im EDSS keine Veränderungen zeigen [44].

Für den Langzeiteffekt ist vermutlich weniger die Restitution der Funktion entscheidend als vielmehr die verbesserte Kompensation, Rekonditionierung und Adaptation an Erkrankung und Behinderung und damit eine höhere Lebensqualität. Auf den eigentlichen Krankheitsprozess und die Progredienz der MS haben rehabilitative Maßnahmen wahrscheinlich keinen Einfluss.

Spezielle Therapien - Aerobes Training

Durch aerobes Training (3x/Woche, 15 Wochen) kann eine signifikante Besserung der aeroben Kapazität und der isometrischen Kraft im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erzielt werden, ebenso eine Besserung von Angst, Depression und Müdigkeit [12].

Tabelle 38 Literatur zur Physiotherapie und ambulanter/stationärer Rehabilitation bei MS

Autoren	Patientenanzahl, Design	Zusammenfassung	Evidenz
Solari et al. 1999 [7]	n=50; MS Patienten; randomisiert, einfachblind, kontrolliert, 3 Wochen, 2x45 min./Tag stationäre Rehabilitation vs. Training zuhause	Gruppe mit stationärer Rehabilitation nach Therapie signifikant besser im FIM* als die Gruppe mit häuslichen Übungen (p = 0.004)	II
Freeman et al. 1999 [8]	n=50; MS Patienten; prospektiv, nicht kontrolliert, longitudinal; stationäre Rehabilitation 23 Tage	Patienten behielten die durch stationäre Rehabilitation erreichten Verbesserungen bezüglich Disability (FIM*) und Handicap, Lebensqualität (SF-36) und emotionalem Wohlbefinden über 6, 7 bzw. 10 Monate bei, bei gleichzeitigem Ansteigen des EDSS von 6,8 auf 8,0	IV
Wiles et al. 2001 [5]	n=42; MS Patienten; randomisiert, kontrolliert, cross-over; Physiotherapie 2x45 min./Woche über 8 Wochen zuhause oder im Krankenhaus vs. keine Therapie	Stationäre und ambulante Physiotherapie im Rivermead Mobilitätsindex, Körperhaltung, Balance signifikant besser als ohne Therapie (p < 0.001)	II
Greenspun et al. 1987 [246]	n=28; MS Patienten; offen, nicht kontrolliert, stationäre Rehabilitation, Dauer 30 Tage (Median)	Besserung beim Gehen ohne Hilfe (bei Aufnahme 18.2% der Patienten, bei Entlassung 75,8), ebenso Rollstuhltransfer, Treppensteigen, Ankleiden, Waschen	IV
Freeman et al. 1997 [244]	n=66; MS Patienten; stratifiziert, randomisiert, kontrolliert (Warteliste); 25 Tage stationäre Rehabilitation	Signifikante Besserung hinsichtlich Handicap (Fortbewegung, Selbstversorgung, Transfers, Blasenkontrolle) und Behinderung, keine Besserung der Symptome	II
Patti et al. 2002 [44]	n=111; MS Patienten; randomisiert, kontrolliert (Warteliste); sechswöchige ambulante Rehabilitation	Signifikante Besserung bei allen Teilaspekten des SF-36 (Lebensqualität), keine Besserung der Symptome	II
Jones et al. 1996 [247]	n=37; MS Patienten; kontrolliert, jeweils 8 mal Physiotherapie und Ergotherapie (0,5 h) vs. keine Therapie	Signifikante Verbesserung in einem ADL-Score (NIF-Northwick Park Index) und einer durch die Patienten und die Therapeuten beurteilten visuellen Analogskala	III
Petajan et al. 1996 [12]	n=54; MS Patienten; prospektiv, randomisiert, nicht blind; 3 Sitzungen/Woche über 15 Wochen; aerobes Training, u.a. max. aerobe Kapazität, isometrische Kraft, Stimmung, Fatigue u.a.	Nach 15 Wochen zeigten die Pat. mit aerobem Training hinsichtlich sozialer Interaktion, emotionalem Verhalten, Wohlbefinden bessere Befunde als diejenigen ohne Training	III

* FIM: Functional Independence Measure: Skala zur Beurteilung funktioneller Fähigkeiten

Pragmatisches Vorgehen (Expertenmeinung)

- Frühzeitig Prüfung der Indikationsstellung und Planung des Aufenthaltes, insbesondere der Kostenübernahme: in Zweifelsfällen evtl. Rücksprache mit dem Rehabilitationszentrum
- Eingehende Besprechung und Zielfestsetzung mit Patienten/Betreuern, frühzeitige Anmeldung in einer geeigneten Rehabilitationsklinik möglichst mit realistischen Zielvorgaben
- Stationäre Rehabilitation insbesondere bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung infolge mehrerer Funktionsstörungen, insbesondere auch Einschränkung der Mobilität
- bei weitgehend mobilen, oligosymptomatischen Patienten ambulante/ teilstationäre Rehabilitation

Palliative Versorgung von MS Patienten

Definition, Bedeutung

Definition

Palliativmedizin ist die aktive, ganzheitliche Betreuung von Patienten und deren Familien durch ein interdisziplinäres Team, wenn die Krankheit des Patienten nicht mehr auf kurative Behandlung anspricht und die Lebenserwartung kurz ist (WHO-Definition). Schwerstbetroffene MS-Patienten fallen oft unter diese Definition, auch wenn ihr Leiden sich noch über mehrere Monate oder Jahre erstreckt.

Die Kontrolle von Schmerzen und anderen Symptomen sowie die psychologischen, sozialen und spirituellen Problemen stehen dann im Vordergrund. Ziel der Betreuung ist die bestmögliche Lebensqualität für Patienten und ihre Angehörigen.

Bedeutung

Trotz zunehmend effektiverer Immunmodulation und symptomatischer Therapie sind noch immer >10% aller MS-Patienten schwerstbetroffen (EDSS ≥ 8), nach 15 Jahren Krankheitsdauer sogar bis zu 30%.

Auch wenn die Lebenserwartung eines MS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kaum erniedrigt ist, so liegt sie jedoch bei einem EDSS von ≥ 8 um etwa das Vierfache niedriger.

Todesursachen sind vor allem Komplikationen der chronischen Erkrankung: (Aspirations-)pneumonie, Lungenembolie, Ateminsuffizienz, Niereninsuffizienz, Harnwegsinfekte, gefolgt von Tumoren, Suizid (etwa 20%, relatives Risiko um das 7,5-fache erhöht) sowie Herzinfarkt und Schlaganfall.

Die Betreuung dieser schwerstbetroffenen Patienten bis zu ihrem Tod im Sinne einer adäquaten Palliativtherapie ist daher ein wichtiger Bereich ärztlich-neurologischer Tätigkeit; ebenso muss jeder Form aktiver Euthanasie entgegen getreten werden [248]. Wird eine solche praktiziert (z.B. Niederlande), betrifft sie MS-Patienten besonders: bereits 1996 starben 5% - also jeder 20. - aller MS-Patienten in den Niederlanden durch aktive Euthanasie [249].

Die Verbesserung der palliativen Betreuung ist daher auch als Antwort auf aktive Euthanasie zu verstehen.

Allgemeines Vorgehen, allgemeine Therapie

Aufklärung, Information, Patientenverfügung Im Gespräch mit Schwerstbetroffenen und ihren Angehörigen sollten, vor allem bei rezidivierenden lebensbedrohlichen Komplikationen, auch heikle Fragen (z.B. Reanimation) frühzeitig besprochen werden. Bei sich abzeichnenden kognitiven Defiziten muss rechtzeitig auf die Möglichkeit von Willensäußerungen in Form einer Patienten- oder Betreuungsverfügung hingewiesen werden [250] (siehe auch <http://www2.justiz.bayern.de/broschueren/uebersicht.htm> - [vorsorge](#)). Die Patientenverfügung sollte möglichst individuell verfasst werden. Wichtig sind schriftliche Erklärungen zu Reanimation nach Herz-Kreislauf-Stillstand, Intubation und Beatmung, Sondenernährung in der terminalen Lebensphase. Eine solche Erklärung kann auch mündlich abgegeben werden, muss dann jedoch in der Akte vermerkt werden. Auch eine Vorsorgevollmacht, wie sie seit 1999 besteht, kann frühzeitig abgegeben werden. Sie umgeht die Notwendigkeit der richterlichen Verfügung für ärztliche Eingriffe (außer wenn keine klare Willensentschei-

dung/Verfügung vorliegt) und regelt Aufenthaltsbestimmung und Vermögensvollmacht für den Patienten und den Bevollmächtigten.

Multidisziplinäres Betreuungsteam

Die Betreuung erfolgt durch ein multidisziplinäres Team. Hierzu gehören neben den Angehörigen und oft auch professionellen Pflegekräften insbesondere der Hausarzt und der Neurologe, bei Bedarf auch Urologen, Psychiater, Schmerztherapeuten, Krankengymnasten, Sozialarbeiter, Ergotherapeuten, Psychologen, Logopäden, Diätassistenten, Seelsorger und natürlich Selbsthilfegruppen.

Die Behandlung wird durch ausreichende symptomatisch-medikamentöse Maßnahmen ergänzt. Die vom behandelnden Arzt wahrgenommenen, oft eher körperlichen Symptome sind dabei nicht immer diejenigen, die auch den Patienten am meisten belasten [251,252].

Lebensqualität

Der Gedanke an palliative Therapie auch bei MS hat zum Ziel, eine möglichst gute Lebensqualität (QoL) in der terminalen Lebensphase zu erreichen [253]. Die Einbeziehung der QoL ist eine wichtige Möglichkeiten zur Erfassung der Patientenperspektive [254,255].

Bei MS-Patienten mit hoher Behinderung scheint ein patientenzentrierter Fragebogen wie der SEIQoL-DW [256] besser geeignet, als weiter verbreitete Meßinstrumente wie der SF-36. Im SEIQoL-DW werden vom Patienten selbst die für ihn wichtigsten fünf Lebensbereiche festgelegt, zueinander gewichtet und erst sekundär deren eventuelle Beeinträchtigung erfasst. Aufgrund von Erfahrungen bei Patienten mit ALS könnte der Einsatz des SEIQoL-DW sogar als "palliativmedizinische Intervention" genutzt werden [257]. Die Messung der QoL bei schwerbehinderten MS-Betroffenen muss stets in ein Gesamtkonzept eingebettet sein, um die tatsächlichen Bedürfnisse noch besser erkennen und verstehen zu können.

Angehörige

Gerade bei den schwerstbetroffenen Patienten müssen auch die Angehörigen intensiv in die Kommunikation und Entscheidungen einbezogen werden, da diese oft neben der direkten Pflege auch emotional stark involviert sind, ganz besonders in der Trauerphase nach dem Tod des Betroffenen. Die Begleitung der Angehörigen kann durch Zusammenarbeit mit den örtlichen Hospiz- oder Palliativeinrichtungen verbessert werden.

Depression und Suizid

Suizidgedanken oder gar der Wunsch nach aktiver Euthanasie treten bei MS-Patienten häufig nicht in Abhängigkeit von körperlichen Beschwerden auf, sondern sind eher Folge von Einsamkeit oder Arbeitslosigkeit, einer fehlenden sozialen Unterstützung und eines fehlenden religiösen Hintergrunds [258]. Hier ist die Vermittlung von psychosozialen Hilfsangeboten (z.B. über die DMSG) als prophylaktische Maßnahme sinnvoll. Ggf. besteht die Indikation zu einer antidepressiven Therapie (s. oben). Wichtig ist auch die Zusicherung einer optimalen Symptombehandlung und jederzeitigen Erreichbarkeit des Behandlungsteams.

Sterbephase

In den letzten Tagen seines Lebens soll dem Patienten seine Situation so leidensarm wie möglich gestaltet werden. Dabei soll die Würde des Patienten erhalten bleiben, das Sterben weder beschleunigt noch verzögert werden und die Angehörigen zur Begleitung des Sterbenden befähigt und vom Team unterstützt werden [259]. Ärztlicherseits müssen in dieser Situation alle zur Symptomkontrolle notwendigen Medikamente gegeben werden. Viele Medikamen-

te sind in der Sterbephase jedoch absetzbar, wie z.B. Herz-Kreislauf-Medikation, Antidiabetika, Antibiotika, Antidepressiva, Laxantien, Steroide, Diuretika, evtl. NSAR.

Vorher bestehende Symptome (z. B. Schmerzen, Unruhe, delirantes Syndrom) können in der Sterbephase deutlich zunehmen, so dass ggf. die entsprechende Therapie und die klinische Überwachung intensiviert werden müssen. Auch können neue Symptome auftreten, welche entweder MS-bezogen oder spezifisch für die Sterbephase sind (Tabelle 39). Bei allen lebensmindernden Maßnahmen darf der Arzt lebensverkürzende Behandlungsrisiken in der Sterbephase, d.h. in einem oft tagelangen Sterbeprozess, billigend in Kauf nehmen, wenn dem nicht gegenteilige Willensäußerungen entgegen stehen. Dies gilt auch für die Therapie der in Tabelle 39 beschriebenen Rasselatmung.

Tabelle 39 Therapie der terminalen Rasselatmung

- Aufklärung der Angehörigen
- Hyperhydratation vermeiden
- vorsichtiges Absaugen und Seitenlagerung
- 10-20 mg *N-butyl-Scopolamin* sc. (keine Nebenwirkungen am ZNS)
- Alternativ *Scopolamin hydrobromicum* 0,4 mg sc. alle 4 Stunden
- falls nötig zusätzlich *Midazolam* 5mg sc.
- Ausschluss eines Schubes

Pragmatische Therapie (Expertenmeinung)

- Ausreichende symptomatische Behandlung entsprechend den vorstehenden Empfehlungen, Einbeziehung des multidisziplinären Behandlungsteams
- Rechtzeitiges Gespräch über die gewünschten/nicht gewünschten Maßnahmen in lebensbedrohlichen Situationen, intensive Einbeziehung der Bezugspersonen
- Bei kognitiven Einschränkungen rechtzeitige Erstellung einer Patienten- bzw. Betreuungsverfügung.

Zitierte Literatur

1. Multiple Sklerose - Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (1999) Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 70: 371-386
2. Multiple Sklerose - Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (2001) Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose - 1. Ergänzung Dezember 2000. *Nervenarzt* 72: 150-157
3. Multiple Sklerose - Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (2002) Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose - Neue Aspekte und praktische Umsetzung, März 2002. *Nervenarzt* 73: 556-563
4. Goodin DS, Frohman, EM, Garmany, GP, Jr., Halper, J, Likosky, WH, Lublin, FD, Silberberg, DH, Stuart, WH, van den, NS (2002) Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 58: 169-178
5. Wiles CM, Newcombe, RG, Fuller, KJ, Shaw, S, Furnival-Doran, J, Pickersgill, TP, Morgan, A (2001) Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 174-179
6. Paci M (2003) Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. *J Rehabil Med* 35: 2-7
7. Solari A, Filippini, G, Gasco, P, Colla, L, Salmaggi, A, La Mantia, L, Farinotti, M, Eoli, M, Mendozzi, L (1999) Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology* 52: 57-62
8. Freeman JA, Langdon, DW, Hobart, JC, Thompson, AJ (1999) Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology* 52: 50-56
9. Kwakkel G, Wagenaar, RC, Twisk, JW, Lankhorst, GJ, Koetsier, JC (1999) Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet* 354: 191-196
10. Bütefisch C, Hummelsheim, H, Denzler, P, Mauritz, KH (1995) Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally parietic hand. *J Neurol Sci* 130: 59-68
11. Laufens G, Poltz, W, Reimann, G, Schmiegelt, F, Stempski, S (1998) Laufband- und Vojta-Physiotherapie an ausgewählten MS-Patienten - Ein Vergleich der Soforteffekte. *Phys Rehab Kur Med* 8: 174-177
12. Petajan JH, Gappmaier, E, White, AT, Spencer, MK, Mino, L, Hicks, RW (1996) Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 39: 432-441
13. McPherson JJ, Becker, AH, Fraszczak, N (1985) Dynamic splint to reduce the passive component of hypertonicity. *Arch Phys Med Rehabil* 66: 249-252
14. Mecomber SA, Herman, RM (1971) Effects of local hypothermia on reflex and voluntary activity. *Phys Ther* 51: 271-281

15. Wötzel C, Wehner, C, Pöllmann, W, König, N (2000) Therapie der Multiplen Sklerose. Ein interdisziplinäres Behandlungskonzept. 2:
16. Shakespeare D, Boggild M, Young C (2003) Anti-spasticity agents for Multiple Sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, Oxford: Update Software.
17. Paisley S, Beard, S, Hunn, A, Wight, J (2002) Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 8: 319-329
18. Cutter NC, Scott, DD, Johnson, JC, Whiteneck, G (2000) Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 81: 164-169
19. Mueller ME, Gruenthal, M, Olson, WL, Olson, WH (1997) Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 78: 521-524
20. Zajicek J, Fox, P, Sanders, H, Wright, D, Vickery, J, Nunn, A, Thompson, A (2003) Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 362: 1517-1526
21. Killestein J, Hoogervorst, EL, Reif, M, Kalkers, NF, van Loenen, AC, Staats, PG, Gorter, RW, Uitdehaag, BM, Polman, CH (2002) Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 58: 1404-1407
22. Sawa GM, Paty, DW (1979) The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 6: 351-354
23. Brar SP, Smith, MB, Nelson, LM, Franklin, GM, Cobble, ND (1991) Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 72: 186-189
24. Orsnes GB, Sorensen, PS, Larsen, TK, Ravnborg, M (2000) Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurol Scand* 101: 244-248
25. Smith C, Birnbaum, G, Carter, JL, Greenstein, J, Lublin, FD (1994) Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology* 44: S34-S42
26. Nance PW, Sheremata, WA, Lynch, SG, Vollmer, T, Hudson, S, Francis, GS, O'Connor, P, Cohen, JA, Schapiro, RT, Whitham, R, Mass, MK, Lindsey, JW, Shellenberger, K (1997) Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 54: 731-736
27. Snow BJ, Tsui, JK, Bhatt, MH, Varelas, M, Hashimoto, SA, Calne, DB (1990) Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 28: 512-515
28. Hyman N, Barnes, M, Bhakta, B, Cozens, A, Bakheit, M, Kreczy-Kleedorfer, B, Poewe, W, Wissel, J, Bain, P, Glickman, S, Sayer, A, Richardson, A, Dott, C (2000) Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 707-712
29. Vogt T, Urban, PP (2000) [Optimized therapy of spastic syndrome by combination intrathecal baclofen with botulinum toxin]. *Nervenarzt* 71: 1007-1011

30. Penn RD, Savoy, SM, Corcos, D, Latash, M, Gottlieb, G, Parke, B, Kroin, JS (1989) Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 320: 1517-1521
31. Middel B, Kuipers-Upmeijer, H, Bouma, J, Staal, M, Oenema, D, Postma, T, Terpstra, S, Stewart, R (1997) Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 204-209
32. Hoffmann V, Schimrigk, S, Islamova, S, Hellwig, K, Lukas, C, Brune, N, Pohlau, D, Przuntek, H, Muller, T (2003) Efficacy and safety of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 211: 81-84
33. Krupp LB, LaRocca, NG, Muir-Nash, J, Steinberg, AD (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46: 1121-1123
34. Mathiowetz V (2003) Test-retest reliability and convergent validity of the Fatigue Impact Scale for persons with multiple sclerosis. *Am J Occup Ther* 57: 389-395
35. Flachenecker P, Kumpfel, T, Kallmann, B, Gottschalk, M, Grauer, O, Rieckmann, P, Trenkwalder, C, Toyka, KV (2002) Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 8: 523-526
36. Branas P, Jordan, R, Fry-Smith, A, Burls, A, Hyde, C (2000) Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 4: 1-61
37. Beenakker EA, Oparina, TI, Hartgring, A, Teelken, A, Arutjunyan, AV, De Keyser, J (2001) Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology* 57: 892-894
38. White AT, Wilson, TE, Davis, SL, Petajan, JH (2000) Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 6: 176-180
39. Flensner G, Lindencrona, C (2002) The cooling-suit: case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis. *J Adv Nurs* 37: 541-550
40. NASA MS Cooling Study Group (2003) A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 60: 1955-1960
41. Mostert S, Kesselring, J (2002) Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 8: 161-168
42. Di Fabio RP, Soderberg, J, Choi, T, Hansen, CR, Schapiro, RT (1998) Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 79: 141-146
43. Mathiowetz V, Matuska, KM, Murphy, ME (2001) Efficacy of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 82: 449-456
44. Patti F, Ciancio, MR, Reggio, E, Lopes, R, Palermo, F, Cacopardo, M, Reggio, A (2002) The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 249: 1027-1033

45. Polman CH, Bertelsmann, FW, de Waal, R, van Diemen, HA, Uitdehaag, BM, van Loenen, AC, Koetsier, JC (1994) 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 51: 1136-1139
46. Schwid SR, Petrie, MD, McDermott, MP, Tierney, DS, Mason, DH, Goodman, AD (1997) Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 48: 817-821
47. Weinshenker BG, Penman, M, Bass, B, Ebers, GC, Rice, GP (1992) A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 42: 1468-1471
48. Rammohan KW, Rosenberg, JH, Lynn, DJ, Blumenfeld, AM, Pollak, CP, Nagaraja, HN (2002) Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 179-183
49. Cohen RA, Fisher, M (1989) Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 46: 676-680
50. Krupp LB, Coyle, PK, Doscher, C, Miller, A, Cross, AH, Jandorf, L, Halper, J, Johnson, B, Morgante, L, Grimson, R (1995) Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 45: 1956-1961
51. Rossini PM, Pasqualetti, P, Pozzilli, C, Grasso, MG, Millefiorini, E, Graceffa, A, Carlesimo, GA, Zibellini, G, Caltagirone, C (2001) Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler* 7: 354-358
52. Sheean GL, Murray, NM, Rothwell, JC, Miller, DH, Thompson, AJ (1998) An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4 diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 121 (Pt 5): 967-975
53. van Diemen HA, Polman, CH, van Dongen, TM, van Loenen, AC, Nauta, JJ, Taphoorn, MJ, van Walbeek, HK, Koetsier, JC (1992) The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *Ann Neurol* 32: 123-130
54. Zifko UA, Rupp, M, Schwarz, S, Zipko, HT, Maida, EM (2002) Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 249: 983-987
55. Feneberg W, Meister H, Pöllman W (2000) Sensibilitätsstörungen und Schmerzen. In: Wötzel C, Pöllman W, König N (Hrsg.) *Therapie der Multiplen Sklerose. Ein interdisziplinäres Behandlungskonzept.* Pflaum, München, S 132-138
56. Sindrup SH, Jensen, TS (2000) Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 55: 915-920
57. Vestergaard K, Andersen, G, Gottrup, H, Kristensen, BT, Jensen, TS (2001) Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 56: 184-190
58. McCleane G (1998) Lamotrigine can reduce neurogenic pain associated with multiple sclerosis. *Clin J Pain* 14: 269-270
59. Cianchetti C, Zuddas, A, Randazzo, AP, Perra, L, Marrosu, MG (1999) Lamotrigine adjunctive therapy in painful phenomena in MS: preliminary observations. *Neurology* 53: 433

60. D'Aleo G, Sessa, E, Di Bella, P, Rifici, C, Restivo, DA, Bramanti, P (2001) Topiramate modulation of R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients suffering paroxysmal symptoms. *J Neurol* 248: 996-999
61. Chiba S, Ito, M, Matsumoto, H (1992) Amantadine treatment for refractory pain and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 19: 309
62. Samkoff LM, Daras, M, Tuchman, AJ, Koppel, BS (1997) Amelioration of refractory dysesthetic limb pain in multiple sclerosis by gabapentin. *Neurology* 49: 304-305
63. Smith PF (2002) Cannabinoids in the treatment of pain and spasticity in multiple sclerosis. *Curr Opin Investig Drugs* 3: 859-864
64. Kalman S, Osterberg, A, Sorensen, J, Boivie, J, Bertler, A (2002) Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: a study with i.v. morphine. *Eur J Pain* 6: 69-80
65. Attal N, Guirimand, F, Brasseur, L, Gaude, V, Chauvin, M, Bouhassira, D (2002) Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study. *Neurology* 58: 554-563
66. Nix WA (1998) [What is certain in pain therapy? The analgesic potency of neuroleptics in the treatment of chronic pain. A metaanalysis]. *Schmerz* 12: 30-38
67. Backonja MM (2002) Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 59: S14-S17
68. Philadelphia Panel (2001) Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for shoulder pain. *Phys Ther* 81: 1719-1730
69. Korthals-De Bos IB, Hoving, JL, van Tulder, MW, Rutten-van Molken, MP, Ader, HJ, De Vet, HC, Koes, BW, Vondeling, H, Bouter, LM (2003) Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy, and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *BMJ* 326: 911
70. Reess J, Haas, J, Gabriel, K, Fuhrlott, A, Fiola, M (2002) Both paracetamol and ibuprofen are equally effective in managing flu-like symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during interferon beta-1a (AVONEX) therapy. *Mult Scler* 8: 15-18
71. Philadelphia Panel (2001) Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for low back pain. *Phys Ther* 81: 1641-1674
72. Furlan A, Brosseau L, Welch V, Wong J (2001) Massage for low back pain. *Cochrane Review*. *Cochrane Library* 2001; Issue 1, Oxford (update software).
73. Milne S, Welch, V, Brosseau, L, Saginur, M, Shea, B, Tugwell, P, Wells, G (2001) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* CD003008
74. Gadsby J, Flowerdew, M (2002) Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* CD000210:
75. Gangji V, Appelboom, T (1999) Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol* 18: 266-267

76. Roe B, Williams, K, Palmer, M (2000) Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD001308
77. Eustice S, Roe B, Paterson J (2003) Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software.
78. Hay-Smith J, Herbison, P, Ellis, G, Moore, K (2002) Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD003781
79. Nygaard IE, Kreder, KJ, Lopic, MM, Fountain, KA, Rhomberg, AT (1996) Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge, and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 174: 120-125
80. De Ridder D, Vermeulen, C, Ketelaer, P, Van Poppel, H, Baert, L (1999) Pelvic floor rehabilitation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 99: 61-64
81. Vahtera T, Haaranen, M, Viramo-Koskela, AL, Ruutiainen, J (1997) Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 11: 211-219
82. Klarskov P, Heely, E, Nyholdt, I, Rottensten, K, Nordenbo, A (1994) Biofeedback treatment of bladder dysfunction in multiple sclerosis. A randomized trial. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 157: 61-65
83. Skeil D, Thorpe, AC (2001) Transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of neurological patients with urinary symptoms. *BJU Int* 88: 899-908
84. Soomro NA, Khadra, MH, Robson, W, Neal, DE (2001) A crossover randomized trial of transcutaneous electrical nerve stimulation and oxybutynin in patients with detrusor instability. *J Urol* 166: 146-149
85. Primus G, Kramer, G (1996) Maximal external electrical stimulation for treatment of neurogenic or non-neurogenic urgency and/or urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 15: 187-194
86. Subak LL, Quesenberry, CP, Posner, SF, Cattolica, E, Soghikian, K (2002) The effect of behavioral therapy on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 100: 72-78
87. Chancellor MB, Appell, RA, Sathyan, G, Gupta, SK (2001) A comparison of the effects on saliva output of oxybutynin chloride and tolterodine tartrate. *Clin Ther* 23: 753-760
88. Todorova A, Vonderheid-Guth, B, Dimpfel, W (2001) Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 41: 636-644
89. Haeusler G, Leitich, H, van Trotsenburg, M, Kaider, A, Tempfer, CB (2002) Drug therapy of urinary urge incontinence: a systematic review. *Obstet Gynecol* 100: 1003-1016
90. Taylor MC, Bates, CP (1979) A double-blind crossover trial of baclofen--a new treatment for the unstable bladder syndrome. *Br J Urol* 51: 504-505
91. Steers WD, Meythaler, JM, Haworth, C, Herrell, D, Park, TS (1992) Effects of acute bolus and chronic continuous intrathecal baclofen on genitourinary dysfunction due to spinal cord pathology. *J Urol* 148: 1849-1855

92. Hoverd PA, Fowler, CJ (1998) Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 778-780
93. Valiquette G, Herbert, J, Maede-D'Alisera, P (1996) Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol* 53: 1270-1275
94. Eckford SD, Carter, PG, Jackson, SR, Penney, MD, Abrams, P (1995) An open, in-patient incremental safety and efficacy study of desmopressin in women with multiple sclerosis and nocturia. *Br J Urol* 76: 459-463
95. Tubridy N, Addison, R, Schon, F (1999) Long term use of desmopressin for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 5: 416-417
96. Drutz HP, Appell, RA, Gleason, D, Klimberg, I, Radomski, S (1999) Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 10: 283-289
97. Jacquetin B, Wyndaele, J (2001) Tolterodine reduces the number of urge incontinence episodes in patients with an overactive bladder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 98: 97-102
98. Cardozo L, Chapple, CR, Toozs-Hobson, P, Grosse-Freese, M, Bulitta, M, Lehmacher, W, Strosser, W, Ballering-Bruhl, B, Schafer, M (2000) Efficacy of tiroprium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-centre clinical trial. *BJU Int* 85: 659-664
99. Stöhrer M, Madersbacher, H, Richter, R, Wehnert, J, Dreikorn, K (1999) Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia--a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 37: 196-200
100. Naber KG, Bergman, B, Bishop, MC, Bjerklund-Johansen, TE, Botto, H, Lobel, B, Jinez, CF, Selvaggi, FP (2001) EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 40: 576-588
101. Castello T, Girona, L, Gomez, MR, Mena, MA, Garcia, L (1996) The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord* 34: 592-593
102. Morton SC, Shekelle, PG, Adams, JL, Bennett, C, Dobkin, BH, Montgomerie, J, Vickrey, BG (2002) Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 83: 129-138
103. Schattner A, Von der, WJ, Kozak, N, Sokolovskaya, N, Knobler, H (1999) Nitrofurantoin-induced immune-mediated lung and liver disease. *Am J Med Sci* 317: 336-340
104. Sauerwein D (2002) Urinary tract infection in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Int J Antimicrob Agents* 19: 592-597
105. Banovac K, Wade, N, Gonzalez, F, Walsh, B, Rhamy, RK (1991) Decreased incidence of urinary tract infections in patients with spinal cord injury: effect of methenamine. *J Am Paraplegia Soc* 14: 52-54
106. Fünfstück R, Straube, E, Schildbach, O, Tietz, U (1997) [Prevention of reinfection by L-methionine in patients with recurrent urinary tract infection]. *Med Klin* 92: 574-581

107. Oakeshott P, Hunt, GM (1992) Intermittent self catheterization for patients with urinary incontinence or difficulty emptying the bladder. *Br J Gen Pract* 42: 253-255
108. Wyndaele JJ (2002) Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* 40: 536-541
109. Giannantoni A, Scivoletto, G, Di Stasi, SM, Silecchia, A, Finazzi-Agro, E, Micali, I, Castellano, V (1998) Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 36: 29-32
110. Mohler JL, Cowen, DL, Flanigan, RC (1987) Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder. *J Urol* 138: 336-340
111. Lehtoranta K, Tainio, H, Lukkari-Lax, E, Hakonen, T, Tammela, TL (2002) Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol* 36: 18-24
112. Fröhlich G, Burmeister, S, Wiedemann, A, Bulitta, M (1998) [Intravesical instillation of trospium chloride, oxybutynin and verapamil for relaxation of the bladder detrusor muscle. A placebo controlled, randomized clinical test]. *Arzneimittelforschung* 48: 486-491
113. de Seze M, Wiart, L, Joseph, PA, Dosque, JP, Mazaux, JM, Barat, M (1998) Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a double-blind placebo-controlled study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurourol Urodyn* 17: 513-523
114. Giannantoni A, Di Stasi, SM, Stephen, RL, Navarra, P, Scivoletto, G, Mearini, E, Porena, M (2002) Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 167: 1710-1714
115. Phelan MW, Franks, M, Somogyi, GT, Yokoyama, T, Fraser, MO, Lavelle, JP, Yoshimura, N, Chancellor, MB (2001) Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol* 165: 1107-1110
116. Schurch B, Stohrer, M, Kramer, G, Schmid, DM, Gaul, G, Hauri, D (2000) Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 164: 692-697
117. Chartier-Kastler EJ, Ruud Bosch, JL, Perrigot, M, Chancellor, MB, Richard, F, Denys, P (2000) Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 164: 1476-1480
118. Wiesel PH, Norton, C, Brazzelli, M (2001) Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev* CD002115
119. Norton C, Hosker, G, Brazzelli, M (2000) Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD002111
120. Hosker G, Norton, C, Brazzelli, M (2000) Electrical stimulation for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD001310
121. DasGupta R, Fowler, CJ (2003) Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 63: 153-166

122. Foley FW, LaRocca, NG, Sanders, AS, Zemon, V (2001) Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler* 7: 417-421
123. Fowler C, Miller, J, Sharief, M (1999) Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 46: 496
124. Dula E, Keating, W, Siami, PF, Edmonds, A, O'neil, J, Buttler, S (2000) Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The Apomorphine Study Group. *Urology* 56: 130-135
125. Mulhall JP (2002) Sublingual apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 11: 295-302
126. Vogt HJ, Brandl, P, Kockott, G, Schmitz, JR, Wiegand, MH, Schadrack, J, Gierend, M (1997) Double-blind, placebo-controlled safety and efficacy trial with yohimbine hydrochloride in the treatment of nonorganic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 9: 155-161
127. Laan E, van Lunsen, RH, Everaerd, W (2001) The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 4: 28-41
128. Davis SR (2002) The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 9: 162-170
129. Lewis RW, Witherington, R (1997) External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 15: 78-82
130. Evans C (1998) The use of penile prostheses in the treatment of impotence. *Br J Urol* 81: 591-598
131. Godschalk MF, Chen, J, Katz, PG, Mulligan, T (1994) Treatment of erectile failure with prostaglandin E1: a double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *J Urol* 151: 1530-1532
132. Linet OI, Ogrinc, FG (1996) Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 334: 873-877
133. Padma-Nathan H, Hellstrom, WJ, Kaiser, FE, Labasky, RF, Lue, TF, Noltén, WE, Norwood, PC, Peterson, CA, Shabsigh, R, Tam, PY (1997) Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 336: 1-7
134. Trouillas P, Takayanagi, T, Hallett, M, Currier, RD, Subramony, SH, Wessel, K, Bryer, A, Diener, HC, Massaquoi, S, Gomez, CM, Coutinho, P, Ben Hamida, M, Campanella, G, Filla, A, Schut, L, Timann, D, Honnorat, J, Nighoghossian, N, Manyam, B (1997) International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 145: 205-211
135. Albrecht H, Schwecht, M, Pollmann, W, Parag, D, Erasmus, LP, König, N (1998) [Local ice application in therapy of kinetic limb ataxia. Clinical assessment of positive treatment effects in patients with multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 69: 1066-1073
136. Erasmus LP, Sarno, S, Albrecht, H, Schwecht, M, Pollmann, W, König, N (2001) Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. *J Neurosci Methods* 108: 25-37

137. Albrecht H, Schwecht M, Pöllman W, König N (1996) Gliedkinetische Ataxie bei Multipler Sklerose: Quantifizierung ergotherapeutischer und medikamentöser Behandlungseffekte. In: Huffmann G, Braune H (Hrsg.) Zerebrale und spinale Prozesse. Einhorn, Reinbeck, S 158-164
138. Schwecht M, Reilemann S (1997) Ergotherapeutische Behandlungstechniken bei gliedkinetischer Ataxie. In: Wötzel C, Wehner C, Pöllman W, König N (Hrsg.) Therapie der Multiplen Sklerose. Pflaum, München,
139. Meshack RP, Norman, KE (2002) A randomized controlled trial of the effects of weights on amplitude and frequency of postural hand tremor in people with Parkinson's disease. Clin Rehabil 16: 481-492
140. Armutlu K, Karabudak, R, Nurlu, G (2001) Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. Neurorehabil Neural Repair 15: 203-211
141. Trelles L, Trelles, JO, Castro, C, Altamirano, J, Benzaquen, M (1984) Successful treatment of two cases of intention tremor with clonazepam. Ann Neurol 16: 621
142. Trouillas P, Brudon, F, Adeleine, P (1988) Improvement of cerebellar ataxia with levorotatory form of 5-hydroxytryptophan. A double-blind study with quantified data processing. Arch Neurol 45: 1217-1222
143. Gbadamosi J, Buhmann, C, Moench, A, Heesen, C (2001) Failure of ondansetron in treating cerebellar tremor in MS patients--an open-label pilot study. Acta Neurol Scand 104: 308-311
144. Bier JC, Dethy, S, Hildebrand, J, Jacquy, J, Manto, M, Martin, JJ, Seeldrayers, P (2003) Effects of the oral form of ondansetron on cerebellar dysfunction. A multi-center double-blind study. J Neurol 250: 693-697
145. Koller WC (1984) Pharmacologic trials in the treatment of cerebellar tremor. Arch Neurol 41: 280-281
146. Hallett M (1985) Isoniazid and action tremor in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 957
147. Duquette P, Pleines, J, du, SP (1985) Isoniazid for tremor in multiple sclerosis: a controlled trial. Neurology 35: 1772-1775
148. Wessel K, Langenberger, K, Nitschke, MF, Kompf, D (1997) Double-blind crossover study with physostigmine in patients with degenerative cerebellar diseases. Arch Neurol 54: 397-400
149. Clifford DB (1983) Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. Ann Neurol 13: 669-671
150. Sechi GP, Zuddas, M, Piredda, M, Agnetti, V, Sau, G, Piras, ML, Tanca, S, Rosati, G (1989) Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine: a controlled trial with long-term follow-up. Neurology 39: 1113-1115
151. Rice GP, Lesaux, J, Vandervoort, P, Macewan, L, Ebers, GC (1997) Ondansetron, a 5-HT₃ antagonist, improves cerebellar tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62: 282-284
152. Wishart HA, Roberts, DW, Roth, RM, McDonald, BC, Coffey, DJ, Mamourian, AC, Hartley, C, Flashman, LA, Fadul, CE, Saykin, AJ (2003) Chronic deep brain stimulation

- for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1392-1397
153. Hooper J, Taylor, R, Pentland, B, Whittle, IR (2002) A prospective study of thalamic deep brain stimulation for the treatment of movement disorders in multiple sclerosis. *Br J Neurosurg* 16: 102-109
 154. Berk C, Carr, J, Sinden, M, Martzke, J, Honey, CR (2002) Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor due to multiple sclerosis: a prospective study of tremor and quality of life. *J Neurosurg* 97: 815-820
 155. Alusi SH, Aziz, TZ, Glickman, S, Jahanshahi, M, Stein, JF, Bain, PG (2001) Stereotactic lesional surgery for the treatment of tremor in multiple sclerosis: a prospective case-controlled study. *Brain* 124: 1576-1589
 156. Niranjana A, Kondziolka, D, Baser, S, Heyman, R, Lunsford, LD (2000) Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology* 55: 443-446
 157. Niemann H, Ruff, RM, Baser, CA (1990) Computer-assisted attention retraining in head-injured individuals: a controlled efficacy study of an outpatient program. *J Consult Clin Psychol* 58: 811-817
 158. Plohmann AM, Kappos, L, Ammann, W, Thordai, A, Wittwer, A, Huber, S, Bellaiche, Y, Lechner-Scott, J (1998) Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 455-462
 159. Wood RL, Fussey, I (1987) Computer-based cognitive retraining: a controlled study. *Int Disabil Stud* 9: 149-153
 160. Freeman MR, Mittenberg, W, Dicowden, M, Bat-Ami, M (1992) Executive and compensatory memory retraining in traumatic brain injury. *Brain Inj* 6: 65-70
 161. Wilson BA, Evans, JJ, Emslie, H, Malinek, V (1997) Evaluation of NeuroPage: a new memory aid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 113-115
 162. Mendozzi L, Pugnetti, L (1998) Computer-assisted memory retraining of patients with multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 19: 431-434
 163. Majid MJ, Lincoln, NB, Weyman, N (2000) Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD002293
 164. Benedict RH, Shapiro, A, Priore, R, Miller, C, Munschauer, F, Jacobs, L (2000) Neuropsychological counseling improves social behavior in cognitively-impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 6: 391-396
 165. Jonsson A, Korfitzen, EM, Heltberg, A, Ravnborg, MH, Byskov-Ottosen, E (1993) Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 88: 394-400
 166. Mendoza RJ, Pittenger, DJ, Weinstein, CS (2001) Unit management of depression of patients with multiple sclerosis using cognitive remediation strategies: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 15: 9-14
 167. Greene YM, Tariot, PN, Wishart, H, Cox, C, Holt, CJ, Schwid, S, Noviasky, J (2000) A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 20: 350-356

168. Fischer JS, Priore, RL, Jacobs, LD, Cookfair, DL, Rudick, RA, Herndon, RM, Richert, JR, Salazar, AM, Goodkin, DE, Granger, CV, Simon, JH, Grafman, JH, Lezak, MD, O'Reilly Hovey, KM, Perkins, KK, Barilla-Clark, D, Schacter, M, Shucard, DW, Davidson, AL, Wende, KE, Bourdette, DN, Kooijmans-Coutinho, MF (2000) Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 48: 885-892
169. Barak Y, Achiron, A (2002) Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 47: 11-14
170. Pliskin NH, Hamer, DP, Goldstein, DS, Towle, VL, Reder, AT, Noronha, A, Arnason, BG (1996) Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology* 47: 1463-1468
171. Selby MJ, Ling, N, Williams, JM, Dawson, A (1998) Interferon beta 1-b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Percept Mot Skills* 86: 1099-1106
172. Chwastiak L, Ehde, DM, Gibbons, LE, Sullivan, M, Bowen, JD, Kraft, GH (2002) Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 159: 1862-1868
173. Schiffer RB, Wineman, NM (1990) Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 147: 1493-1497
174. Schwartz CE (1999) Teaching coping skills enhances quality of life more than peer support: results of a randomized trial with multiple sclerosis patients. *Health Psychol* 18: 211-220
175. Crawford JD, McIvor, GP (1985) Group psychotherapy: benefits in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 66: 810-813
176. Larcombe NA, Wilson, PH (1984) An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *Br J Psychiatry* 145: 366-371
177. Mohr DC, Boudewyn, AC, Goodkin, DE, Bostrom, A, Epstein, L (2001) Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 69: 942-949
178. Mohr DC, Likosky, W, Bertagnolli, A, Goodkin, DE, Van Der, WJ, Dwyer, P, Dick, LP (2000) Telephone-administered cognitive-behavioral therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 68: 356-361
179. Gill D, Hatcher S (2003) Antidepressants for depression in medical illness (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software.
180. Barak Y, Ur, E, Achiron, A (1999) Moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an open-label safety trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11: 271-273
181. Dean G (1969) A double-blind trial with an antidepressant drug, imipramine, in multiple sclerosis. *S Afr Med J* 43: 86-87
182. Krupp LB, Rizvi, SA (2002) Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 58: S32-S39

183. Scott TF, Nussbaum, P, McConnell, H, Brill, P (1995) Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis patients using the Carroll scale. *Neurol Res* 17: 421-422
184. Wiffen P, Collins, S, McQuay, H, Carroll, D, Jadad, A, Moore, A (2000) Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* CD001133
185. Leandri M, Lundardi, G, Inglese, M, Messmer-Uccelli, M, Mancardi, GL, Gottlieb, A, Solaro, C (2000) Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J Neurol* 247: 556-558
186. Sindrup SH, Jensen, TS (2002) Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 18: 22-27
187. DMKG Study Group (2003) Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 250: 542-545
188. Fromm GH, Terrence, CF, Chattha, AS (1984) Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 15: 240-244
189. Zakrzewska JM, Chaudhry, Z, Nurmikko, TJ, Patton, DW, Mullens, EL (1997) Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 73: 223-230
190. Solaro C, Messmer, UM, Uccelli, A, Leandri, M, Mancardi, GL (2000) Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 44: 45-48
191. Solaro C, Uccelli, MM, Bricchetto, G, Gasperini, C, Mancardi, G (2001) Topiramate relieves idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 21: 367-368
192. Jho HD, Lunsford, LD (1997) Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. Current technique and results. *Neurosurg Clin N Am* 8: 63-74
193. Broggi G, Ferroli, P, Franzini, A, Pluderi, M, La Mantia, L, Milanese, C (1999) Role of microvascular decompression in trigeminal neuralgia and multiple sclerosis. *Lancet* 354: 1878-1879
194. Kondziolka D, Lunsford, LD, Flickinger, JC (2002) Stereotactic radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 18: 42-47
195. Kondziolka D, Lunsford, LD, Bissonette, DJ (1994) Long-term results after glycerol rhizotomy for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *Can J Neurol Sci* 21: 137-140
196. Matthews W (1998) Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews W, Wekerle H (Hrsg.) *AcAlpine' Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, London, S 145-190
197. Blakeley J, Jankovic, J (2002) Secondary paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord* 17: 726-734
198. Sakurai M, Kanazawa, I (1999) Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci* 162: 162-168

199. Cakmur R, Ozturk, V, Uzunel, F, Donmez, B, Idiman, F (2002) Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 249: 64-68
200. Solaro C, Lunardi, GL, Capello, E, Inglese, M, Messmer, UM, Uccelli, A, Mancardi, GL (1998) An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 51: 609-611
201. Helveston EM, Pogrebniak, AE (1988) Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol* 106: 584-586
202. Schon F, Hart, PE, Hodgson, TL, Pambakian, AL, Ruprah, M, Williamson, EM, Kennard, C (1999) Suppression of pendular nystagmus by smoking cannabis in a patient with multiple sclerosis. *Neurology* 53: 2209-2210
203. Averbuch-Heller L, Tusa, RJ, Fuhry, L, Rottach, KG, Ganser, GL, Heide, W, Buttner, U, Leigh, RJ (1997) A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 41: 818-825
204. Starck M, Albrecht, H, Pollmann, W, Straube, A, Dieterich, M (1997) Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol* 244: 9-16
205. Bandini F, Castello, E, Mazzella, L, Mancardi, GL, Solaro, C (2001) Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 107-110
206. Leigh RJ, Tomsak, RL, Grant, MP, Remler, BF, Yaniglos, SS, Lystad, L, Dell'Osso, LF (1992) Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Ann Neurol* 32: 633-642
207. Dieterich M, Straube, A, Brandt, T, Paulus, W, Buttner, U (1991) The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 627-632
208. Hartelius L, Runmarker, B, Andersen, O (2000) Prevalence and characteristics of dysarthria in a multiple-sclerosis incidence cohort: relation to neurological data. *Folia Phoniatri Logop* 52: 160-177
209. Darley FL, Brown, JR, Goldstein, NP (1972) Dysarthria in multiple sclerosis. *J Speech Hear Res* 15: 229-245
210. Enderby P, Emerson, J (1996) Speech and language therapy: does it work? *BMJ* 312: 1655-1658
211. Yorkston KM, Beukelman, DR (1980) A clinician-judged technique for quantifying dysarthric speech based on single-word intelligibility. *J Commun Disord* 13: 15-31
212. Ziegler W, Hartmann, E (1993) [Munich Intelligibility Profile. Studies of reliability and validity]. *Nervenarzt* 64: 653-658
213. Miller-Sorensen P (2000) Dysarthria. In: Burks J, Johnson K (Hrsg.) *Multiple sclerosis. Diagnosis, medical management, and rehabilitation*. Demos, New York, S 388-391
214. Vogel M (1998) Behandlung der Dysarthrie. In: Springer L, Schrey-Dern D (Hrsg.) *Dysarthrie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Georg Thieme, Stuttgart, New York, S 99-130

215. Deane KH, Whurr, R, Playford, ED, Ben Shlomo, Y, Clarke, CE (2001) Speech and language therapy for dysarthria in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev CD002812
216. Deane KH, Whurr, R, Playford, ED, Ben Shlomo, Y, Clarke, CE (2001) A comparison of speech and language therapy techniques for dysarthria in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev CD002814
217. Balzer KM (2000) Drug-Induced Dysphagia. International Journal of MS Care ([http://www ms-care.com](http://www.ms-care.com)) 2:
218. Prosiegel M, Schleicher, M, Yassouridis, Y (1999) Rehabilitationserfolg und Outcome-Prädiktoren bei Patienten mit neurogener Dysphagie. Zentralbl Neurochir 58: 47-48
219. Hannig C, Wuttge-Hannig A (1999) Radiologische Diagnostik der Schluckfunktion. In: Bartholome G, Buchholz D, Feussner H, Hannig C (Hrsg.) Schluckstörungen - Diagnostik und Rehabilitation. Urban&Fischer, München, S 65-110
220. McHorney CA, Robbins, J, Lomax, K, Rosenbek, JC, Chignell, K, Kramer, AE, Bricker, DE (2002) The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. Dysphagia 17: 97-114
221. Bartolome G (1999) Grundlagen der funktionellen Schlucktherapie (FDT). In: Bartholome G, Buchholz D, Feussner H, Hannig C (Hrsg.) Schluckstörungen - Diagnostik und Rehabilitation. Urban&Schwarzberg, München, S 179-277
222. Calcagno P, Ruoppolo, G, Grasso, MG, De Vincentiis, M, Paolucci, S (2002) Dysphagia in multiple sclerosis - prevalence and prognostic factors. Acta Neurol Scand 105: 40-43
223. Sciortino K, Liss, JM, Case, JL, Gerritsen, KG, Katz, RC (2003) Effects of mechanical, cold, gustatory, and combined stimulation to the human anterior faucial pillars. Dysphagia 18: 16-26
224. Cook IJ, Kahrilas, PJ (1999) AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. Gastroenterology 116: 455-478
225. Agency for Health Care Policy and Research (1999) Diagnosis and treatment of swallowing disorders (dysphagia) in acute-care stroke patients. AHCPR Publication No 99-E024, Rockville, MD 1999 <http://www.ahcpr.gov/clinic/tp/dysphptp.htm>
226. Bath PMW, Bath, FJ, Smithhard, DG (1999) Interventions for dysphagia in acute stroke (Cochrane Review). The Cochrane Library
227. Schurr MJ, Ebner, KA, Maser, AL, Sperling, KB, Helgerson, RB, Harms, B (1999) Formal swallowing evaluation and therapy after traumatic brain injury improves dysphagia outcomes. J Trauma 46: 817-821
228. Elmstahl S, Bulow, M, Ekberg, O, Petersson, M, Tegner, H (1999) Treatment of dysphagia improves nutritional conditions in stroke patients. Dysphagia 14: 61-66
229. Huckabee ML, Cannito, MP (1999) Outcomes of swallowing rehabilitation in chronic brainstem dysphagia: A retrospective evaluation. Dysphagia 14: 93-109
230. Freed ML, Freed, L, Chatburn, RL, Christian, M (2001) Electrical stimulation for swallowing disorders caused by stroke. Respir Care 46: 466-474

231. Prosiegel M, Heintze, M, Wagner-Sonntag, E, Hannig, C, Wuttge-Hannig, A, Yas-souridis, A (2002) [Deglutition disorders in neurological patients. A prospective study of diagnosis, pattern of impairment, therapy and outcome]. *Nervenarzt* 73: 364-370
232. Shaker R, Easterling, C, Kern, M, Nitschke, T, Massey, B, Daniels, S, Grande, B, Kazandjian, M, Dikeman, K (2002) Rehabilitation of swallowing by exercise in tube-fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. *Gastroenterology* 122: 1314-1321
233. Lin LC, Wang, SC, Chen, SH, Wang, TG, Chen, MY, Wu, SC (2003) Efficacy of swallowing training for residents following stroke. *J Adv Nurs* 44: 469-478
234. Loser C, Folsch, UR (1996) [Guidelines for treatment with percutaneous endoscopic gastrostomy. German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 34: 404-408
235. Eisen GM, Baron, TH, Dornitz, JA, Faigel, DO, Goldstein, JL, Johanson, JF, Mallery, JS, Raddawi, HM, Vargo, JJ, Waring, JP, Fanelli, RD, Wheeler-Harborough, J (2002) Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 55: 784-793
236. Miller RG, Rosenberg, JA, Gelinas, DF, Mitsumoto, H, Newman, D, Sufit, R, Borasio, GD, Bradley, WG, Bromberg, MB, Brooks, BR, Kasarskis, EJ, Munsat, TL, Oppenheimer, EA (1999) Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 52: 1311-1323
237. Norton B, Homer-Ward, M, Donnelly, MT, Long, RG, Holmes, GK (1996) A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 312: 13-16
238. Sanders DS, Carter, MJ, D'Silva, J, James, G, Bolton, RP, Willemse, PJ, Bardhan, KD (2002) Percutaneous endoscopic gastrostomy: a prospective audit of the impact of guidelines in two district general hospitals in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 97: 2239-2245
239. Park RH, Allison, MC, Lang, J, Spence, E, Morris, AJ, Danesh, BJ, Russell, RI, Mills, PR (1992) Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *BMJ* 304: 1406-1409
240. Ellies M, Laskawi, R, Rohrbach-Volland, S, Arglebe, C, Beuche, W (2002) Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound-guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope* 112: 82-86
241. Schneider I, Thumfart, WF, Pototschnig, C, Eckel, HE (1994) Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum A toxin: introduction of a new, noninvasive method. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103: 31-35
242. Engelsen BA, Gronning, M (1997) Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 6: 377-382
243. Kidd D, Thompson, AJ (1997) Prospective study of neurorehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 423-424
244. Freeman JA, Langdon, DW, Hobart, JC, Thompson, AJ (1997) The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 42: 236-244

245. La Rocca M, Kalb, R (1992) Efficacy of rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Rehab* 6: 147-155
246. Greenspun B, Stineman, M, Agri, R (1987) Multiple sclerosis and rehabilitation outcome. *Arch Phys Med Rehabil* 68: 434-437
247. Jones L, Lewis, Y, Harrison, J, Wiles, C (1996) The effectiveness of occupational therapy and physiotherapy in multiple sclerosis patients with ataxia of the upper limb and trunk. *Clin Rehabil* 10: 277-282
248. The American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommittee (1996) Palliative care in neurology. The American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommittee. *Neurology* 46: 870-872
249. van der WG, Onwuteaka-Philipsen, BD (1996) Cases of euthanasia and assisted suicide reported to the public prosecutor in North Holland over 10 years. *BMJ* 312: 612-613
250. Voltz R, Akabayashi, A, Reese, C, Ohi, G, Sass, HM (1998) End-of-life decisions and advance directives in palliative care: a cross-cultural survey of patients and health-care professionals. *J Pain Symptom Manage* 16: 153-162
251. O'Connor P, Lee, L, Ng, PT, Narayana, P, Wolinsky, JS (2001) Determinants of overall quality of life in secondary progressive MS: a longitudinal study. *Neurology* 57: 889-891
252. Rothwell PM, McDowell, Z, Wong, CK, Dorman, PJ (1997) Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ* 314: 1580-1583
253. Ben-Zacharia A, Lublin F (2001) Palliative care in patients with multiple sclerosis. In: Carver A, Foley K (Hrsg.) *Palliative Care*. WB Saunders, S 801-827
254. Freeman JA, Hobart, JC, Thompson, AJ (2001) Does adding MS-specific items to a generic measure (the SF-36) improve measurement? *Neurology* 57: 68-74
255. Nortvedt MW, Riise, T (2003) The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Mult Scler* 9: 63-72
256. Joyce CR, Hickey, A, McGee, HM, O'Boyle, CA (2003) A theory-based method for the evaluation of individual quality of life: the SEIQoL. *Qual Life Res* 12: 275-280
257. Neudert C, Wasner, M, Borasio, GD (2001) Patients' assessment of quality of life instruments: a randomised study of SIP, SF-36 and SEIQoL-DW in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 191: 103-109
258. Feinstein A (2002) An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 59: 674-678
259. Bausewein C, Hau, P, Borasio, GD, Voltz, R (2003) How do patients with primary brain tumours die? *Palliat Med* 17: 558-559
260. Ochs GA, Reimann IW (1995) Baclofen intrathekal. Leitfaden für die praktische Anwendung. Thieme, Stuttgart, New York