

Untersuchungen zur persönlichen Anamnese von Multiple-Sklerose-Kranken

J. O. Ertle

Zusammenfassung

Der eigentliche Beginn der Multiplen Sklerose wird nach neuern Theorien in der Pubertätszeit oder sogar früher vermutet. Zur Untersuchung dieser Annahme wurden die schulärztlichen Akten von 70 spätern MS-Erkrankten und von 210 unselektionierten Kontrollen durchgesehen. Die sich dabei herausstellenden Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven waren gering und uneinheitlicher Natur. Sie liefern keine weitere Stütze der genannten Theorien über den MS-Beginn. Die Frage sollte an größeren und vollständiger untersuchten Kollektiven weiter geprüft werden.

Summary

In order to explore the possible critical time of MS-onset, school health records of 70 known MS patients were compared to 210 controls. Differences between the two populations obtained were generally small and equivocal. Although no substantiation of the onset of MS before or around puberty was found, a larger collective sampling concerning this theory might be worthwhile.

Résumé

Le véritable début de la MS aurait lieu d'après de nouvelles théories à l'âge de la puberté ou même plus tôt. Afin de vérifier cette hypothèse nous avons examiné les dossiers médico-scolaires de 70 patients atteints plus tardivement de MS et ceux de 210 contrôles non sélectionnés. Les différences relevées entre ces 2 groupes sont faibles et n'apportent pas d'appui à ces théories. La question devra être examinée sur des groupes plus importants et mieux documentés.

Das Problem des eigentlichen Beginns der Multiplen Sklerose (MS) hat in den letzten Jahren besondere Bedeutung in der ätiologischen Erforschung dieses Leidens gewonnen [9, 10, 12, 16]. Untersuchungen in ganz verschiedener Richtung haben die Vermutung aufkommen lassen, daß zwischen der Einwirkung ätiologischer Faktoren und dem Manifestwerden der klinischen Erkrankung eine längere Latenzzeit von Jahren bis Jahrzehnten vorliegen könnte; ja sogar ein Beginn in der perinatalen Periode wurde erwogen [13]. Erwähnt seien die geomedizinischen Arbeiten aus Dänemark [7, 9], aus Israel [2, 3, 11], Deutschland [4] und Südafrika [6]. Hauptsächlich die Wanderungsbewegung von Ge-

genden mit hohem MS-Befall in solche mit niedriger MS-Quote der eingeborenen Bevölkerung ließen vermuten, daß die zur MS führenden ätiologischen Momente durchschnittlich in der Pubertätszeit ihre Wirkung entfalteten. Zu ähnlichen Überlegungen über die Inkubationszeit und den Krankheitsbeginn führten Geschwister-Untersuchungen und Untersuchungen zur Frage der konjugalen MS [15]. Auch die immunologische Forschung hat zur Aktualität der Frage des Krankheitsbeginns beigetragen mit dem in der Mehrzahl der Untersuchungen gelungenen Nachweis einer statistisch signifikanten Titererhöhung gegen Masernviren bei MS-Patienten im Vergleich zu Kontrollpopulationen [1, 8].

Wenngleich ein schlüssiger Beweis noch nicht erbracht ist, daß die MS tatsächlich im Zeitraum der Pubertät beginnt, so müssen doch alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, über diesen Zeitraum in der Entwicklung von MS-Patienten exakte Daten zu sammeln. Die vorliegende Arbeit macht zu diesem Zwecke Gebrauch von den schulärztlichen Akten von MS-Patienten und von einer gleichwertigen Kontrollpopulation. Während frühere Ansätze zu solchen Untersuchungen sich auf anamnestic gewonnene Daten beschränken mußten, wird hier erstmals eine Auswertung objektiver Unterlagen versucht.

Krankengut und Methoden

In der Neurologischen Universitäts-Klinik und Poliklinik Basel kamen von 1952–1967 430 MS-Patienten zur Beobachtung, welche in Basel oder in der näheren Umgebung ihren Wohnsitz hatten. In den Dossiers des Schularztesamt Basel konnten von diesen 430 Patienten bei 70 Fällen der Geburts-Jahrgänge 1918–1949 Angaben gefunden werden; davon waren 22 männlichen, 48 weiblichen Geschlechts.

Als Kontrollgruppe wurde die dreifache Zahl (210 Personen) von Kindern gewählt, die bezüglich Geschlecht und Jahrgang sowie hinsichtlich Zeitpunkt der Beobachtung im Schularztesamt die gleichen Bedingungen erfüllten. Bei der Auswahl der Kontrollen wurden ferner Namen mit dem gleichen Anfangsbuchstaben ausgewählt, um allfällige andere Selektionsartefakte auszuschließen. Weder bei Kontrollen noch bei MS-Patienten konnten die schulärztlichen Akten lückenlose Datenreihen liefern, namentlich in den früheren Jahrgängen wurden die Untersuchungen weniger eingehend durchgeführt. Dieser Mangel betrifft jedoch beide Kollektive in gleicher Weise. In der Tab. 1 sind die berücksichtigten 27 Kriterien aufgeführt.

Die statistische Bearbeitung erfolgte auf Grund des X^2 -Testes und des t-Testes.

Die Gruppierung:

(1) MS ♂	—	(3) Kontr. ♂
(2) MS ♀	—	(4) Kontr. ♀

läßt im Prinzip zwei verschiedene Fragestellungen zu: einmal nach krankheits-

<i>A. Von Eltern ausgefüllte Fragebogen</i>	
1. Gesundheit: kräftig oder zart?	
2. Gesundheit, Störungen, Neigungen:	
a) Wechsel der Gesichtsfarbe	h) Halsweh (Anginen)
b) Müdigkeit	i) Katarrhe
c) Leichte Ermüdbarkeit	j) Husten
d) Schlafstörungen	k) Drüsenanschwellungen
e) Verdauungsstörungen	l) Hautausschläge
f) Fieber	m) Entwicklungsstörungen
g) Erkältungen	
3. Krankheiten durchgemacht?:	
a) Masern	i) Augenkrankheiten
b) wilde Blattern	j) Rachitis
c) Mumps	k) Lungenentzündung
d) Blauhusten	l) Brustfellentzündung
e) Scharlach	m) Nieren- und Blasenleiden
f) Diphtherie	n) Kinderlähmung
g) Halsmandelentzündung	o) Ekzem
h) Ohrenkrankheiten	p) Nabel-Leistenbrüche
4. Wesens-Besonderheiten oder -Veränderungen	
a) nervös	f) bedrückt
b) verträumt	g) verschlossen
c) unsicher	h) erregbar
d) schüchtern	i) zartes Gemüt
e) ängstlich	j) wechselndes Gemüt
5. Impfungen:	
a) BCG	d) Blauhusten
b) Pocken	e) Scharlach
c) Diphtherie	f) Kinderlähmung
<i>B. Ärztliche Untersuchung</i>	
1. Gewicht	12. Ernährungszustand
2. Größe	13. Haut-Farbe
3. Spirometrie	14. Haut-Turgor
4. Blutsenkungsreaktion (BSR)	15. Tonsillen
5. Hämoglobin	16. Mund-Mucosa
6. Moro-Probe	17. Zungenoberfläche
7. Durchleuchtung	18. Zähne
8. Visus	19. Schilddrüse
9. Farbsehen	20. Halsdrüsen
10. Gehör	21. Vegetatives Nervensystem
11. Sprache	22. Tuberkulose durchgemacht

Tabelle 1 Untersuchte Kriterien

spezifischen Unterschieden (1+2 vs. 3+4) oder (1 vs. 3) resp. (2 vs. 4), zum anderen aber auch nach krankheitsunabhängigen Geschlechtsunterschieden (1+3 vs. 2+4) oder entsprechend (1 vs. 2) resp. (3 vs. 4). Alle diese möglichen Differenzen sind in der nachfolgenden Tab. 2 berücksichtigt.

Ergebnisse

Hinsichtlich vieler beurteilter Kriterien ließen sich zwischen Probanden, die später an MS erkrankten, und den zufällig gewählten Kontrollen keinerlei Unterschiede finden. In der Tab. 2 sind diejenigen Kriterien aufgeführt, bei welchen ein Unterschied entweder zwischen den verglichenen Gesamtpopulationen oder den geschlechtsgetrennten Untergruppen vorlag. Vergleichshalber

Kriterium	MS vs. Kont.	♂ vs. ♀
Fragebogen:		
<i>Störungen der Gesundheit</i>		
Fieber		++
<i>Durchgemachte Krankheiten</i>		
wilde Blattern (♂ allein)	(+)	
<i>Besonderheiten im Wesen</i>		
erregbar (♂ allein)	+	
wechselndes Gemüt	+	
<i>Impfungen</i>		
Prozentsatz Geimpfte als Gesamtgruppe		+
davon Anzahl erhaltene Impfungen: - ♂	+	
- ♀	+	
Pocken allein		+++
Ärztliche Untersuchung:		
<i>Gewicht</i>		
13-15jährige - ♀	(+)	
<i>Größe</i>		
13-15jährige - ♀	+	
<i>Spirometrie</i> (größere Vital-Kapazität)		
9-11jährige	++	+++
13-15jährige - ♀	+	
9-11jährige Kontrollen allein		+++
<i>Blutsenkungsreaktion</i> (schneller)		
9-15jährige - ♀	+	
Kontroll-Fälle		+
<i>Visus</i> (besser)		++
<i>Mund-Mucosa</i> (normaler Aspekt)		+
<i>Zungenoberfläche</i> (normaler Aspekt)		+
<i>Zähne</i> (weniger Karies)		++
<i>Schilddrüse</i> (normaler)		+++
<i>Hautfarbe</i>		
normal vs abnormal ♀ allein	++	
normal vs. blasser ♀ allein	+	

- (+) statistisch noch nicht ganz gesicherter Grenzwert
 + sicher, aber schwach signifikant
 ++ deutlich signifikant
 +++ sehr deutlich signifikant

Tab. 2 Zusammenstellung der positiven Ergebnisse

wurde auch nach allgemeinen Geschlechtsdifferenzen ohne Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit gesucht.

Im einzelnen unterschieden sich die späteren MS-Patienten von den Kontrollen in statistisch signifikanter Weise in folgenden Punkten: Weibliche Probanden der MS-Gruppe der Jahresklassen 13–15jährig sind im Durchschnitt größer als gleichaltrige Kontrollfälle. Auch ihr Gewicht ist durchschnittlich eher höher, obschon sich dies statistisch nicht eindeutig sichern ließ. Die gleiche Gruppe weist auch größere Spirometriewerte auf. Hier ist aber ein noch deutlicherer Unterschied auch für die Gesamtheit der 9–11jährigen MS-Probanden festzustellen.

Die Blutsenkungsreaktion (BSR) fällt bei den weiblichen MS-Probanden niedriger aus als bei den entsprechenden Kontrollen. Die Hautfarbe wiederum der weiblichen MS-Probanden wurde häufiger als normal beurteilt als bei Kontrollen.

Wechselndes Gemüt und leichtere Erregbarkeit wurden häufiger von Eltern der Kontrollen im verwendeten Fragebogen unterstrichen.

Hinsichtlich durchgemachter Erkrankungen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich. Eine erhöhte Befallsrate mit den häufigsten epidemischen Viruserkrankungen ist angedeutet, jedoch statistisch nicht zu sichern.

Der Prozentsatz Geimpfter war bei männlichen und weiblichen Probanden verschieden. Bei geschlechtsgetrennter Untersuchung ließ sich eine Differenz zwischen der MS- und Kontrollgruppe nachweisen, allerdings mit umgekehrten Vorzeichen.

Diskussion

Zwischen Kindern im Schulalter, welche später eine MS entwickeln, und vergleichbaren Kontrollen lassen sich – wie aus den schulärztlichen Akten hervorgeht – mehrere Unterschiede hinsichtlich ihres Gesundheits- und Entwicklungszustandes nachweisen. Diese Unterschiede sind allerdings klein und statistisch nur in den wenigsten Fällen eben zu sichern. Die Differenzen werden ferner vereinzelt überlagert durch Geschlechtsunterschiede allgemeiner Art, wie sie teilweise unerwartet aus einem Geschlechtsvergleich hervorgehen.

Die festgestellten Unterschiede sind recht heterogener Natur. In eine Linie lassen sich vielleicht die Unterschiede von Größe, Gewicht und Spirometriewerten stellen. Hier sind namentlich ältere Mädchen, die später eine MS entwickelten, größer, schwerer und haben eine größere Vitalkapazität. Man kann sich fragen, ob hier schon oft erwogene Zusammenhänge zwischen Zeitpunkt der Pubertät und MS diskutiert werden müssen. Eine eingehendere Untersuchung zu dieser Frage liegt nur von *Wainerdi* [16] vor, welcher keine signifikanten Differenzen im Menarche-Alter zwischen MS-Patienten und Kontrollen findet.

Die übrigen in unserer Untersuchung gefundenen Korrelationen sind schwierig zu deuten. Wie bei allen ähnlich angelegten Untersuchungen muß damit gerechnet werden, daß für die Frage der Ätiologie vorerst irrelevant erscheinende Korrelationen auftreten. Was sollen beispielsweise Hautfarbe, Gemütsverfassung und niedrige Blutsenkungsreaktionen mit der MS-Ätiologie zu tun haben, wenn wir unsere heutigen ätiologischen Hypothesen überblicken? Es sei in diesem Zusammenhang auch an die Ergebnisse einer großen amerikanischen Enquête erinnert, bei welcher häufige Refraktionsanomalien bei MS-Patienten vor dem Erkrankungsalter festgestellt wurden [5]. Auch dieser Befund liegt fernab von allen zurzeit diskutierten Theorien – aber er muß dennoch registriert werden. Vielleicht fügen sich später solche Befunde als Mosaiksteinchen in das sich vervollständigende Bild des Leidens.

Größeres Gewicht als den positiven Korrelationen kommt möglicherweise der Feststellung des Fehlens von Zusammenhängen zu. Weder in den durchgemachten kindlichen Erkrankungen noch in der Impfhäufigkeit, im Kariesbefall usw. unterscheiden sich in unserer Untersuchungsreihe MS und Kontrollen. Gerade solche Faktoren wurden aber immer wieder als möglicher initialer Anstoß für eine dann selbsttätig ablaufende Autoimmunkrankheit in vielen Ätiologietheorien der MS angenommen. Dabei wurde häufig auch daran gedacht, daß die Exposition hinsichtlich dieser Faktoren in einem früheren Lebensalter einen Schutz liefern könnte, bei später auftretender Erkrankung aber zu Komplikationen einer Autoaggression führten. Für die Poliomyelitis, welche in diesem Zusammenhang mit der MS verglichen wurde, scheinen ähnliche Überlegungen gerechtfertigt [14].

Das Überwiegen negativer Befunde und die uneinheitliche Natur festgestellter Differenzen lassen bei kritischer Überschau den Schluß zu, daß wir in dem von uns untersuchten Material keine zusätzlichen und gewichtigen Argumente für einen MS-Beginn in der Pubertätszeit entdecken können. Trotzdem dürfte es lohnend sein, mit gleicher oder ähnlicher Fragestellung an anderen, womöglich größeren Kollektiven objektive Daten über die Vorgeschichte von MS-Patienten zu sammeln, um einige der Fragen, welche die vorliegende Arbeit der relativ kleinen Versuchszahlen wegen nur partiell zu lösen vermochte, einer eindeutigeren Entscheidung zuzuführen.

Für die Überlassung der schulärztlichen Unterlagen bin ich Herrn PD Dr. *G. Ritzel*, für Anregungen und Kritik der Ergebnisse Herrn PD Dr. *R. Wüthrich* zu großem Dank verpflichtet. Ebenso danke ich Herrn Dr. *H. P. Rieder* für die statistischen Berechnungen.

Literatur

- [1] *Adams J. M.*: Measles antibodies in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 17, 707–710 (1967).

- [2] *Alter M. and Kurtzke J. F.* ed.: The Epidemiology of multiple sclerosis. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1968.
- [3] *Alter M., Leibowitz U. and Speer J.*; Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. Arch. Neurol. 15, 234-237 (1966).
- [4] *Bammer H.*: Felduntersuchungen über die Verbreitung der Multiplen Sklerose im Spessart und dem benachbarten Siedlungsraum. Münch. med. Wschr. 102, 1115-1119 (1960).
- [5] *Beebe G. W., Kurtzke J. F., Kurland L. T., Auth T. L. and Nagler B.*: Studies on the natural history of multiple sclerosis. 3. Epidemiologic analysis of the army experience in World War II. Neurology, Minneap. 17, 1-17 (1967).
- [6] *Dean G.*: Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South-Africa. Brit. med. J. 2, 724-730 (1967).
- [7] *Hyllsted K.*: Disseminated sclerosis in Denmark. Prevalence and geographical distribution. Copenhagen, Jorgensen, 1956.
- [8] *Just M., Rieder H. P. und Bützel G.*: Masern-Antikörper im Serum von Multiple-Sklerose-Kranken. Klin. Wschr. 14, 705-706 (1967).
- [9] *Kurtzke J. F.*: On the time of onset in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scandinav. 41, 140-158 (1965).
- [10] *Kurtzke J. F.*: Some inferences about multiple sclerosis from its epidemiologic features. Yale Scientific Magazine, March 1967.
- [11] *Leibowitz U., Antonovsky A., Medalie J. M., Smith H. A., Halpern L. and Alter M.*: Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. Part II. Multiple sclerosis and level of sanitation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29, 60-68 (1966).
- [12] *McAlpine O., Lumsden Ch. E. and Acheson E. D.*: Multiple sclerosis, a reappraisal. The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1965.
- [13] *Millar J. H. D.*: Multiple sclerosis, two high risk areas in Northern Ireland. J. Irish med. ass. 59, 138-143 (1966).
- [14] *Poskanzer D. C., Schapira K. and Miller H. G.*: Multiple sclerosis and poliomyelitis. Lancet 2, 917-921 (1963).
- [15] *Schapira K., Poskanzer D. C. and Miller H.*: Familial and conjugal multiple sclerosis. Brain 86, 315-332 (1963).
- [16] *Wainerdi H. R.*: Does the multiple sclerosis syndrom begin at puberty? Boston med. quart. 12, 44-47 (1961).

Adresse des Autors: Dr. med. *J. O. Ertle*, Neurologische Universitätsklinik Basel, Socinstraße 55, 4051 Basel