

AUS DEM INSTITUT FÜR NEUROEPIDEMIOLOGIE  
(LEITER: PROF. DR. MED. W. FIRNHABER,  
VORMALIGER LEITER: PRIV.-DOZ. DR. MED. K. LAUER)  
AM KLINIKUM DARMSTADT, AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS  
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN  
UND DER RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG

RISIKOFAKTOREN DER MULTIPLLEN  
SKLEROSE: ERGEBNISSE EINER FALL-KONTROLL-STUDIE

INAUGURAL – DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN  
DES FACHBEREICHES HUMANMEDIZIN  
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE - UNIVERSITÄT  
FRANKFURT AM MAIN

VORGELEGT VON  
**MARCEL GEILENKEUSER**  
AUS DARMSTADT

FRANKFURT AM MAIN, 2004

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K. Lauer  
1. Koreferent: Prof. Dr. med. G. Elsner  
2. Koreferent: Prof. Dr. med. F. Gerlach

Mündliche Prüfung: 27.05.2005

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kapitel</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	6
<b>2. Material und Methodik</b>	10
2.1. Kontrollpersonen	10
2.1.1. Charakteristika der Kontrollpersonen	10
2.1.2. Befragung der Kontrollpersonen	10
2.2. Registrierung der Daten der Multiple-Sklerose-Fälle	15
2.3. Statistische Auswertung	18
2.3.1. Bivariate Auswertung	18
2.3.2. Multivariate Auswertung	18
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1. Bivariate Auswertungen	20
3.1.1. Bivariate Auswertung der Daten aller MS-Patienten und Kontrollpersonen	20
3.1.2. Bivariate Auswertung der Daten weiblicher MS-Patienten und Kontrollpersonen	24
3.1.3. Bivariate Auswertung der Daten männlicher MS-Patienten und Kontrollpersonen	28
3.1.4. Bivariate Auswertung der Daten von MS-Patienten mit schubförmigem Krankheitsbeginn und aller Kontrollpersonen	32
3.1.5. Bivariate Auswertung der Daten von MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen	36

3.1.6	Zusammenfassung der signifikanten und grenzwertig signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertungen	40
3.2	Multivariate Auswertungen	43
3.2.1	Multivariate Analyse der statistisch signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertung bei allen MS-Patienten und Kontrollpersonen	43
3.2.2	Multivariate Analyse der statistisch signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertung bei Subgruppenanalyse nach dem Geschlecht	45
3.2.3	Multivariate Analyse der statistisch signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertung bei Subgruppenanalyse nach dem Verlaufstyp	47
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	49
4.1	Allgemeine Anmerkungen	49
4.2	Kindliche Infektionen	49
4.3	Ausgewählte internistische Erkrankungen	51
4.4	Traumata, Operationen, Anästhesien und Zahnstatus	52
4.5	Medikamente	53
4.6	Wohn- und Sanitärverhältnisse	53
4.7	MS in der Familie und in der Umgebung	54
4.8	Sozialstatus	54
4.9	Ernährung und Zigarettenkonsum	55
4.10	Tierkontakte	56
4.11	Impfungen	56
4.12	Eigene Befunde im Vergleich mit einer gematchten Fall-Kontroll-Studie der eigenen Arbeitsgruppe	58
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	60

<b>Literaturverzeichnis</b>	63
<b>Anhang</b>	77
Fragebogen	78
Danksagung	86
Lebenslauf	87
Ehrenwörtliche Erklärung	89

# 1. Einleitung

Die multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des menschlichen Zentralnervensystems (ZNS) im jüngeren Lebensalter. Sie geht mit Zeichen der gesteigerten Immunreaktivität innerhalb des ZNS einher. Die meisten Konzepte gehen davon aus, dass genetisch prädisponierende Momente zusammen mit äußeren Risikofaktoren die wesentliche ätiopathogenetische Rolle spielen (77).

Aufgrund des entzündlichen Charakters der Erkrankung wurde bzw. wird die Vorstellung eines infektiösen Erregers, in erster Linie eines Virus, als äußerer Verursacher diskutiert (2,10,30,42,60,80,109). Studien zum Nachweis bestimmter viraler Strukturen blieben jedoch in ihren Ergebnissen letztendlich kontrovers (30,40,42,46,58,64,94,99,108,130), so dass die Vorstellung einer virusinduzierten Autoimmunpathogenese lediglich ein Modell der Krankheitsentstehung in einem multifaktoriellen Netzwerk darstellt (130).

Deskriptive Daten zur Epidemiologie der MS (102) und Studien an ein- und zweieiigen Zwillingen (112,132) sowie an Migranten (5,28) legen eine überwiegend exogene Ätiologie nahe. In diesem Falle kommt der epidemiologischen Forschung als einem Instrument der Ursachenklärung wesentliche Bedeutung zu.

Zu unterscheiden sind ein deskriptiver (insbesondere Querschnitts- oder Prävalenzstudien) und ein analytischer Teil der Epidemiologie. Ein erster Vergleich deskriptiver Daten kann zwar mitunter bereits Anlass zu frühen Hypothesen geben, jedoch beziehen erst die analytisch-epidemiologischen Untersuchungen die menschliche Umgebung als Träger potentieller Risikofaktoren in systematischer Weise in die Analyse ein und stellen somit das eigentliche wissenschaftliche Instrument epidemiologischer Ursachenforschung dar (76).

Hierbei ist hinsichtlich der Wertigkeit eine Stufenleiter gegeben (76). Am unteren Ende der Skala rangiert die sog. ökologische Studie bzw. Korrelationsstudie, in der Morbiditäts- oder Mortalitätsraten über geographische Untereinheiten hinweg mit Daten zu äußeren potentiellen Risikofaktoren statistisch verglichen werden. Trotz wesentlicher Schwächen (z.B. Nicht-Testung des Krankheitsrisikos für den Einzelnen; hohes Potential für eine Konfusion mit Drittvariablen) kann diese Studienform durchaus stützende Beiträge im Zuge der Hypothesengenerierung leisten (74,77,79).

Bei der Fall-Kontroll-Studie (FKS) wird hingegen, ebenso wie bei der Kohortenstudie, das Krankheitsrisiko für den einzelnen Menschen geprüft. Die FKS ist ein ausschließlich

retrospektiver Ansatz, bei dem eine möglichst große Gruppe Erkrankter mit einer Kontrollgruppe hinsichtlich potentieller Risikofaktoren verglichen wird.

Bei der Kohortenstudie wird, im Gegensatz zur FKS, von der vermeintlich schädigenden Exposition ausgegangen und die Erkrankungsrate in die Zukunft projiziert gemessen. Da die Kohortenstudie in ihrer historischen Form das Vorhandensein eines umfangreichen und vollständigen MS-Registers voraussetzt und in ihrer prospektiven Form einen enormen logistischen Aufwand bedeutet, konnte dieser Studientyp bei der MS bislang nur vereinzelt angewandt werden. In bisher durchgeführten Kohortenstudien wurden die infektiöse Mononukleose (45,83), das Rauchen (56,124), Verwendung organischer Lösungsmittel bei Malern (104), die geographische Breite (53), die Colitis ulcerosa bei Männern (61), Poliomyelitis (95) und der Tod eines Kindes (82) als mögliche Risikofaktoren für die multiple Sklerose benannt. Andere Kohortenstudien erbrachten keine eindeutigen Hinweise auf mögliche Risikofaktoren (6,29,32,35,54,57,92,115,121,124,133).

Aufgrund des seit Jahrzehnten bekannten markanten geographischen Verteilungsmusters bietet die MS *a priori* besonders günstige Chancen für den epidemiologischen Ansatz, Beiträge zur Ursachenklärung zu leisten. Erwähnt sei die erste deutsche Untersuchung in Südniedersachsen, in der die MS-Fälle nach einer ganzen Reihe früherer Umgebungsfaktoren exploriert wurden (33). Im globalen Maßstab zeichnet sich die Erkrankungshäufigkeit durch einen Bezug zur geographischen Breite aus, wobei ein Abfall der Morbidität oder Mortalität sowohl in Richtung Äquator, aber auch, zumindest in der Vergangenheit, in den hohen nördlichen Zonen ( $> 65^\circ$  nördliche Breite), insbesondere Europas (76,77), weniger deutlich auch in Nordamerika (93), zu verzeichnen ist.

Bislang vorliegende Daten lassen auf eine vergleichsweise geringe Prävalenz der Erkrankung in weiten Teilen der Erde, z.B. Lateinamerika, Asien und Afrika schließen (102). Neben der prägnanten geographischen Verteilung lassen sich eine eindeutige ethnische Prädilektion mit Betroffensein in erster Linie der weißen Rasse (27,66,67) und eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts und der mittleren Lebensperiode konstatieren (67). Die Mehrzahl der Studien an Migrantenpopulationen weisen auf eine überwiegend exogene Verursachung hin (5,28,77). Eine kritische Periode für die Akquisition der Erkrankung scheint dabei in der späten Kindheit zu liegen (28), was allerdings nicht überall bestätigt wurde (50).

Mittels verschiedener Korrelations- und Fall-Kontroll-Studien wurde versucht, die Natur der äußeren Risikofaktoren aufzuklären. Im korrelativen (ökologischen) Ansatz fand sich neben

der geographischen Breite als relativ konsistentes Muster eine geographische Parallelität zu kühlen und (winter)feuchten Klimaverhältnissen (1,74,96) und der Bezug zu Ernährungsgewohnheiten wie dem Verzehr tierischer Fette, tierischer Eiweiße bzw. von Fleisch (31,73,75,78,131). Weitere Parameter wie Industriedichte, Gebirgslandschaft, Nadelwald und Papier-/Zellstoffindustrie waren weniger konsistent und ließen sich in etwa der Hälfte der untersuchten Regionen als MS-assoziiert herausstellen (74). Eigentümlicherweise war auch die Verwendung von Torf in Hochrisikozonen mit der MS verknüpft (74,77).

In den bisherigen individuumbasierten Studien im Fall-Kontroll-Design ließ sich neben der familiären Häufung als konsistenter Trend eine mögliche ätiologische Rolle der verspäteten Akquisition typischer Infektionen des Kindesalters, insbesondere solcher mit neurotrophen Erregern, herausstellen (19). In neueren Studien fand sich zudem ein Zusammenhang mit dem Konsum tierischer Fette und von Fleisch bzw. Schweinefleisch (17,39,44,114,122,135) bestätigt. Für die Mehrzahl der untersuchten Parameter, wie z.B. Tierkontakte, ergab sich nur ein unzureichender oder kein Anhalt für eine ätiologische Bedeutung (77).

Der Nachteil von Fall-Kontroll-Studien ist einerseits die mögliche Verfälschung durch Selektions- und Informationsverzerrungen (engl.: bias) im Sinne einer nicht differentiellen Missklassifizierung, die ihrer Natur nach immer zur Unterschätzung von Risiken führt; andererseits führt eine differentielle Missklassifizierung (hierbei erfolgt die Missklassifizierung nur oder stärker bei den Fällen oder den Kontrollen) in der Regel zur Über- bzw. Unterschätzung des Risikos.

Im wesentlichen wurde in bisherigen Untersuchungen, wie auch bei der eigenen Untersuchungsgruppe (125), zur Kontrolle verdeckter Drittvariablen (sog. Confounder) ein Matching vorgenommen, wobei hier jedem Fall eine oder mehrere Kontrollen zugeordnet werden. Es zeigte sich, dass dieses Verfahren im eigenen Untersuchungsareal nicht die große Anzahl befragter MS-Patienten berücksichtigt. Problematisch war in dieser Studie auch die möglicherweise durch ausschließliche Befragung von stationär behandelten Patienten mit Bandscheibenerkrankungen selektierte Kontrollgruppe (125), was eine Verzerrung bezüglich des sozioökonomischen Status darstellen könnte.

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurde daher ein anderer, bisher noch nicht eingeschlagener Weg der Kontrolle von Confoundern beschritten, indem die Kontrolle durch multivariate Modellbildung in der Auswertungsphase erfolgte (52). Die Daten von an



multipler Sklerose erkrankten Patienten einer epidemiologischen Langzeitstudie und einer Gruppe von durch den Autor befragten, ebenfalls hospitalisierten, jedoch andersartigen und hinsichtlich der Grunderkrankung vielförmigeren Kontrollpersonen wurden verwendet, um den Einfluss verschiedener, in beiden Gruppen erfragter Parameter, zu untersuchen. Das Schwergewicht lag dabei naturgemäß auf im Kindes- und Jugendalter einwirkende Einflussgrößen. Es sei betont, dass es sich nicht um eine Validierungsstudie handelt, da in beiden Fällen der „Gold-Standard“ fehlt.

## 2. Material und Methodik

### 2.1. Kontrollpersonen

#### 2.1.1. Charakteristika der Kontrollpersonen

Als Kontrollpersonen wurden 102 stationär behandelte Patienten der Chirurgischen Klinik (Chefarzt: Dr. K. Griesenbeck) des Evangelischen Krankenhauses Elisabethenstift in Darmstadt ausgewählt. Die Befragung aller Kontrollpersonen erfolgte im Jahre 1998. Von der Befragung ausgeschlossen wurden Patienten mit malignen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie grundsätzlich schwer kranke Patienten. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis. Vor dem Interview wurden die Patienten über den Zweck der Befragung aufgeklärt und insbesondere darauf hingewiesen, dass kein Zusammenhang mit ihrer eigenen stationären Behandlung besteht. Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die Diagnosen nicht registriert. Die große Mehrzahl der Patienten war wegen einer Appendektomie, Thyreoidektomie, Herniotomie oder Cholezystektomie stationär behandelt worden.

Im Einzelnen wurden 68 Frauen und 34 Männer befragt. Das Verhältnis Frauen zu Männern betrug selektiert genau 2 :1 im Sinne einer Wiedergabe der bekannten Geschlechtsverteilung bei multipler Sklerose. Das gemittelte Geburtsjahr betrug 1956,2 (Median 1957), die Standardabweichung 10,5 Jahre (Tabelle 2).

#### 2.1.2. Befragung der Kontrollpersonen

Die Befragung der Kontrollpersonen erfolgte anhand eines Fragebogens durch den Autor. Das Interview dauerte durchschnittlich ca. 40 Minuten. Es wurden multiple Expositionen im Sinne einer Studie zur Hypothesengenerierung erfragt. Dabei war das Besondere, dass die meisten Expositionen im Kindes- und Jugendalter erfolgten bzw. bis zum 20. Lebensjahr berücksichtigt wurden. 32 Probanden waren großstädtischer Herkunft (Wohnort im 8. Lebensjahr: > 50000 Einwohner), 46 Probanden lebten zu diesem Zeitpunkt in Kleinstädten (5000-50000 Einwohner) und 24 Probanden wuchsen in ländlicher Umgebung auf (< 5000 Einwohner).

In die statistische Auswertung gingen 68 Variablen ein. Einen Überblick über die durch den Fragebogen erhobenen Themenkomplexe gibt die Tabelle 1. Eine Darstellung des gesamten Fragebogens findet sich im Anhang.

**Tab. 1:** Themenkomplexe, die durch den Fragebogen erfasst wurden

kindliche Infektionen und Zeitpunkt ihres Auftretens  
 ausgewählte internistische Erkrankungen  
 Traumata, Operationen und Anästhesien  
 Medikamente  
 Zahnstatus  
 Ernährung und Zigarettenkonsum  
 Wohn- und Sanitärverhältnisse  
 multiple Sklerose in Familie und Umgebung  
 Sozialstatus

Im Einzelnen wurde das Auftreten der typischerweise kindlichen bzw. juvenilen Infektionen Masern, Röteln, Mumps, Scharlach, Diphtherie, Keuchhusten, Windpocken und Pfeiffersches Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose) sowie das Lebensalter bei Auftreten der jeweiligen Infektion erfasst. Hierüber wurde sekundär definiert, ob die Masern oder ob überhaupt eine der erfragten kindlichen Infektionen im Alter  $\geq 6$  bzw. im Alter  $> 9$  auftraten.

In die Auswertung wurden nur Probanden einbezogen, die eindeutige Antworten auf die gestellten Fragen geben konnten.

Die folgend genannten Variablen wurden jeweils bis zum 20. Lebensjahr berücksichtigt:

„Rheumatische Erkrankungen“ wurden ohne weitere Differenzierung als solche erfragt.

Weiterhin wurden „Blasenerkrankungen“ (Zystitis) und ob diese „oft aufgetreten“ sind sowie „Nierenbeckenentzündungen“ (Pyelitis und Pyelonephritis) erfragt. Andere Erkrankungen, die dezidiert die Niere betreffen (z.B. Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Glomerulonephritis oder das nephrotische Syndrom), wurden hierbei nicht einbezogen.

Die „Mandelentzündung“ (Angina tonsillaris bzw. Tonsillitis) wurde ebenfalls generell und mit der stärkeren Häufigkeit ihres Auftretens („oft Angina“) erfasst.

Schilddrüsenstörungen wurden differenziert in „Überfunktion“ (Hyperthyreose), „Unterfunktion“ (Hypothyreose) und „Kropfbildung“ (Struma). Bei Vorliegen einer Struma wurde nicht weiter nach der zugrundeliegenden Stoffwechsellage (hypo-, eu- oder hyperthyreot) unterschieden.

Eine weitere Variable stellten „Allergien“ und die Art der Allergie dar, wobei „Nesselsucht“ (Quaddelsucht, Urtikaria), „Pollenallergie“ (Heuschnupfen, allergische Konjunktivitis), „Medikamentenallergien“, „Nahrungsmittelallergien“, „Kontaktekzeme“, „Neurodermitis“ und „Asthma bronchiale“ in der Befragung differenziert wurden.

Das zeitweilige Vorhandensein eines Befalles mit Zecken oder Läusen wurde exploriert.

Ebenso wurde nach „Ohrenentzündungen“ (Otitis), „Nasennebenhöhlenentzündungen“ (Sinusitis) und „Leberentzündungen“ (Hepatitis) gefragt, wobei hier jeweils keine weitere Aufgliederung in einzelne Krankheitsbilder vorgenommen wurde.

Infektionen mit „Darmwürmern“ (Helminthosis), „Hirnverletzungen“ und „Tierbisse“ waren weitere Variablen. Hinsichtlich der intestinalen Würmer wurde nicht zwischen den einzelnen Arten (z.B. Spul-, Maden- oder Bandwürmer) unterschieden, wobei es sich in der Mehrzahl um einen Befall mit Madenwürmern handelte. Bei den Hirntraumata musste im Sinne einer positiven Exposition zumindest eine schwere Gehirnerschütterung mit kurzzeitiger Bewusstlosigkeit vorgelegen haben. Bezüglich der Tierbisse war das Vorhandensein zumindest einer resultierenden kleinen blutenden Wunde Voraussetzung. Die Art des Tieres wurde nicht differenziert.

Die Durchführung einer Tonsillektomie bzw. einer Appendektomie wurde mit dem Zeitpunkt der Operation erfasst. Exploriert wurde außerdem die Durchführung einer Äther- oder Chloroformnarkose („Äthernarkose“) und deren Zeitpunkt.

Bis zum 20. Lebensjahr wurden die - auch nur zeitweilige - Einnahme von Schilddrüsenhormonen, die auch nur zeitweilige, aber regelmäßige Einnahme von Kopfschmerz-/ Migränemitteln sowie die Einnahme von Ovulationshemmern über > 1 Jahr berücksichtigt.

Die Erfassung der Variablen „Polio-Impfung“, „Tetanus-Impfung“, „Diphtherie-Impfung“ und „Pocken-Impfung“ wurde ebenfalls bis zum 20. Lebensjahr vorgenommen, wobei für letztere nur die Durchführung einer dritten Pocken-Impfung relevant im Sinne einer positiven Exposition war.

Die im Folgenden genannten Ernährungsfaktoren wurden sämtlich bis zum 16. Lebensjahr berücksichtigt:

Die Ernährung als Säugling mit Mutter- oder Ammenmilch musste im Sinne einer positiven Exposition über > 3 Monate vorgenommen worden sein. Ein früheres Abstillen wurde für die Auswertung der erhobenen Daten als „negativ“ gewertet.

Gefragt wurde weiterhin nach „fettreicher Ernährung“ und der Aufnahme von „viel tierischen Fetten“ (z.B. Schmalz).

Die Durchführung von Hausschlachtungen war ebenfalls Gegenstand der Befragung, wobei diese auf dem von der Kontrollperson bewohnten Anwesen durchgeführt sein mussten und auch ein überwiegender Konsum der aus der Schlachtung hergestellten Produkte erfolgt sein musste.

Die überwiegende Verwendung von Butter als Brotaufstrich war eine weitere Variable gegenüber überwiegender Verwendung von Margarine bzw. von beidem zu etwa gleichen Teilen. Gefragt wurde außerdem nach regelmäßiger Verwendung von Pflanzenölen und -fetten (Sonnenblumenöl, Kokosfett u.ä.), z.B. beim Braten und Kochen oder der Zubereitung von Salaten.

Das Interview schloss darüber hinaus den Konsum von Milch ein, wobei nur ein täglicher Verzehr von  $\geq 1$  Glas als positive Exposition in die Auswertung einging. Auch war der zumindest gelegentliche Konsum von Ziegenmilch und von unpasteurisierter/ ungekochter Rohmilch Gegenstand der Befragung.

Der Verzehr von Eiern ging bei einem Konsum von > 3 Eiern/ Woche als eine zu untersuchende Variable in die Auswertung ein.

Weiterhin wurde die Ernährung mit „viel Rohkost“ (Obst, Salate) in der Jugend erfragt.

Der Genuss von Hirn oder Gelbwurst wurde nach der Häufigkeit der Aufnahme differenziert, wobei „oft“, „ab und zu“, „selten“ und „nie“ unterschieden wurden. Aufgrund des hierzulande relativ seltenen Genusses von Hirn galten hier alle Kategorien außer „nie“ als positive Exposition, während der Konsum von Gelbwurst in „oft“ (nur „oft“) und „regelmäßig“ („oft“ und „ab und zu“) differenziert ausgewertet wurde.

Weitere Variable waren das Vorhandensein von „MS-Patienten in der Familie“ und „MS-Patienten im Bekanntenkreis oder der Nachbarschaft“ bis zum 30. Lebensjahr sowie unter Jugendbekanntschaften bis zum 16. Lebensjahr.

Der Beruf des Vaters wurde bei der Kontrollperson für die Zeit bis zum 18. Lebensjahr erfragt, der eigene Beruf für die gesamte Zeit ab Beginn der Berufsausbildung. Hieraus wurde

der sozioökonomische Status nach der überwiegend ausgeübten Tätigkeit bestimmt, wobei „manuelle“ und „nicht manuelle“ Berufe anhand eines Mikrozensus des Hessischen Statistischen Landesamtes (unveröffentlichte Daten von 1978) unterschieden wurden. Ein niedrigerer sozioökonomischer Status lag bei überwiegender Ausübung manueller Berufe vor (72).

Weitere Variable waren starker Befall mit Karies und die Versorgung mit > 5 Zahnfüllungen bis zum 30. Lebensjahr.

Nikotingenuss wurde für das gesamte Leben erfragt, wobei ein regelmäßiger Konsum, auch in der Vergangenheit, über mindestens ein Jahr bestanden haben muss.

Hinsichtlich der Wohnverhältnisse wurden mehrere Faktoren exploriert. Erfragt wurde, ob jemals über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr eine „feuchte Wohnung“ (Schimmelbefall, feuchte Wände oder Geruchsentwicklung) bewohnt wurde. Bis zum 16. Lebensjahr erfragt wurden der überwiegend zur Heizung verwendete Brennstoff (Kohle, Holz, Erdöl, Gas), das Vorhandensein eines zentralen Wasserwerks gegenüber der Trinkwasserversorgung durch Quellen, Brunnen, Flüsse oder Bäche sowie die Art der Abwasserentsorgung (Vorhandensein eines Klärwerks, Vorhandensein einer ausgebauten Kanalisation).

Weitere Variablen waren der Kontakt zu Mäusen und Ratten, wobei nach häufigerem und über längeren Zeitraum anhaltenden Kontakt bis zum 16. Lebensjahr gefragt wurde.

Hervorzuheben ist, dass ganz besonders auf dieselbe Reihenfolge sowie denselben Wortlaut der einzelnen Fragen bei jedem Befragten geachtet wurde, um somit Verfälschungen der Ergebnisse durch „Hinlenken“ der Patienten zu bestimmten Antworten zu vermeiden.

Vor Beginn der Befragung wurde der Fragebogen intensiv mit dem Interviewer der überwiegenden Zahl der MS-Kranken (K. Lauer) abgestimmt, um ein einheitliches Befragungsmuster zu erhalten.

Anzumerken ist, dass in der vorliegenden Untersuchung weder die Validität noch die Reliabilität für die Daten der Kontrollpersonen bestimmt wurde.

## 2.2 Registrierung der Daten der Multiple Sklerose-Fälle

Verwendet wurde die Datei „MS General“, eine elektronische Datei aller mit einem Fragebogen befragten Multiple-Sklerose-Patienten des epidemiologischen Areals Südhessen im Statistica<sup>®</sup>-Format (118). Darin sind alle von 1979 bis Juni 1991 registrierten MS-Fälle und danach alle bis Oktober 1998 von außerhalb der Neurologischen Klinik Darmstadt (Registrierung durch DMSG und/oder niedergelassene Ärzte) erfassten Fälle mit eindeutiger oder wahrscheinlicher Diagnose einer multiplen Sklerose anonym aufgelistet. Patienten aus der Neurologischen Klinik Darmstadt gingen ab Juli 1991 nicht mehr in die Datei ein, da sie ab diesem Zeitpunkt nur mit einem verkürzten Fragebogen erfasst wurden. Die Definition einer eindeutigen oder wahrscheinlichen multiplen Sklerose war nach Bauer 1972 (12) vorgenommen worden. Für die Auswertung erfolgte eine Restriktion nach dem Geburtsjahr. Einbezogen wurden in Angleichung an die Kontrollpersonen nur zwischen 1938 und 1978 geborene MS-Kranke.

Insgesamt gingen 538 MS-Patienten in die Auswertung ein, 364 Frauen (67,7 %) und 174 Männer (32,3 %). Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug somit 2 : 1. Das gemittelte Geburtsjahr war 1950,3 (Median 1952), die Standardabweichung betrug 15,0 Jahre (Tabelle 2).

**Tab. 2:** Geburtsjahr: Mittelwert, Median und Standardabweichung. \* U-Test nach Mann-Whitney: p-Wert < 0,0001 (111)

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Kontrollen (n=102)	1956,2	1957*	10,5 Jahre
MS-Fälle (n=538)	1950,3	1952*	15,0 Jahre

Bei 380 Patienten (70,6 %) handelte es sich um den zum Zeitpunkt der Befragung schubförmigen Verlauf einer multiplen Sklerose, bei 86 (16,0 %) um einen sekundär chronisch progredienten und bei 67 (12,5 %) um einen primär chronisch progredienten Verlauf. Bei 5 Patienten (0,9 %) konnte die Verlaufsform nicht eindeutig erfasst werden.

Zur Erfassung des Behinderungsgrades wurde die frühere „Disability Status Scale“ (DSS) nach Kurtzke (65) angewandt. Sie und die nachfolgende EDSS sind die am häufigsten verwendeten Bewertungsmaßstäbe für die Behinderung an multipler Sklerose erkrankter

Patienten. Die DSS lag bei 330 Patienten (61,3 %) zwischen 0 und 2 (nicht oder leicht behindert), bei 131 Patienten (24,4 %) zwischen 3 und 6 (mittelgradig behindert) und bei 77 Patienten (14,3 %) über 6 (schwer behindert). Der Mittelwert betrug 2,6 bei einem Median von 2,0 und einer Standardabweichung von 2,1.

Die Variablen „Größe des Wohnortes im 8. Lebensjahr“, „Erkrankungsalter“ und „Erkrankungsdauer“ waren nicht in der Datei „MS General“ eingegeben. Somit musste näherungsweise die Datei „Areal 90“ herangezogen werden, die zusätzlich zu den in der Datei „MS General“ erfassten Patienten auch die nach Juni 1991 mittels des erwähnten Kurzfragebogens registrierten stationären Patienten der Neurologischen Klinik Darmstadt umfasste. Für die Ermittlung der vorgenannten Variablen gingen insgesamt 632 ebenfalls zwischen 1938 und 1978 geborene MS-Fälle in die Auswertung ein. Die Wohnortgröße der Kontrollpersonen wurde hierzu in die „Areal 90“-Datei retransferiert.

Das mittlere Erkrankungsalter betrug 27,7 Jahre, der Median lag bei 27 Jahren, die Standardabweichung betrug 8,1 Jahre. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag zum Befragungszeitpunkt bei 6,7 Jahren, der Median lag bei 5,0 Jahren, die Standardabweichung betrug 5,7 Jahre.

180 Patienten (28,5 %) waren großstädtischer Herkunft (im 8. Lebensjahr Wohnort > 50000 Einwohner), 200 Patienten (31,6 %) wuchsen in Kleinstädten auf (5000-50000 Einwohner) und 221 Patienten (35,0 %) kamen aus ländlichen Verhältnissen (< 5000 Einwohner). Bei 31 Patienten (4,9 %) war die Größe des Wohnorts nicht eindeutig definierbar. Diese Häufigkeiten wurden mit dem  $\chi^2$ -Test (mit Yates-Korrektur) (111) verglichen, wobei sich eine signifikant häufigere ländliche Herkunft bei den MS-Patienten gegenüber den Kontrollpersonen zeigte (Tabelle 3).

**Tab. 3:** Übersicht über die Wohnortgröße im 8. Lebensjahr.  $\chi^2$  (mit Yates-Korrektur) = 6,16; p = 0,013

	MS-Fälle (n = 601)	Kontrollen (n = 102)
Wohnortgröße $\geq$ 5000 Einwohner	380 (63,2 %)	78 (76,5 %)
Wohnortgröße < 5000 Einwohner	221 (36,8 %)	24 (23,5 %)

Diese Fälle waren naturgemäß nicht mit dem Patientengut der Fall-Kontroll-Studie identisch und konnten nicht in die später durchzuführende multivariate Analyse einbezogen werden (s.u.).



Die weit überwiegende Anzahl (> 95%) der Befragungen wurde von einem Untersucher durchgeführt (K. Lauer), der Rest von zwei weiteren Ärzten (R. Reining und B. Leuchtweis) (70). Die Dauer des Interviews betrug im Mittel zwei Stunden. Die Befragungen wurden von 1979 bis 1998 durchgeführt und 1998 – 1999 in eine elektronische Datei überführt. Dabei war für folgende, zu erfassende Variablen eine sekundäre Altersbegrenzung auf 20 Jahre vorgenommen worden: Allergien, rheumatische Erkrankungen, Harnwegsinfekte, Kopfläuse, Zecken, Tonsillektomie, Appendektomie, Nierenbeckenentzündungen, Mandelentzündungen, Hyperthyreose, Hypothyreose, Struma, Mittelohrentzündungen, Nasennebenhöhlenentzündungen, Gelbsucht, Darmwürmer, Tierbisse, Einnahme thyreostatischer Medikamente, Einnahme von Kopfschmerzmedikamenten, Polio-Impfung, Tetanus-Impfung, Pocken-Impfung und Diphtherie-Impfung. Die Variablen Karies, Zahnfüllungen und MS im Bekanntenkreis blieben auf das Alter von 30 Jahren begrenzt. Ohne Altersbegrenzung waren der eigene Beruf und damit der sozioökonomische Status sowie Nikotinkonsum und das Vorhandensein einer feuchten Wohnung.

**Tab. 4:** Übersicht über durchschnittliches Geburtsjahr (Median) und Geschlecht sowie Verlaufstyp und DSS bei den MS-Fällen

	MS-Fälle (n = 538)	Kontrollen (n = 102)
Geburtsjahr (Median)	1952	1957
Frauen	364 (67,7 %)	68 (66,7 %)
Männer	174 (32,3 %)	34 (33,3 %)
Schubförmiger Verlaufstyp	380 (70,6 %)	-
Sek. chr. progr. Verlaufstyp	86 (16,0 %)	-
Prim. chr. progr. Verlaufstyp	67 (12,5 %)	-
DSS 0-2	330 (61,3 %)	-
DSS 3-6	131 (24,4 %)	-
DSS > 6	77 (14,3 %)	-

Hervorzuheben ist, dass die Validität für die MS-Fälle nicht und die Reliabilität nur für kindliche Infektionen und Tierkontakte bestimmt wurde (71).

## 2.3 Statistische Auswertung

### 2.3.1 Bivariate Auswertung

Die zunächst in ein Datenbankprogramm eingegebenen Daten der 538 MS-Fälle und 102 Kontrollpersonen wurden für die statistische Auswertung in eine Statistica for Windows®-Datei (118) transferiert. In der bivariaten Auswertung wurde jede Variable unter Verwendung des Statistikprogramms Epi Info 6.0 (26) in eine Vierfeldertafel eingetragen, die Odds Ratio (OR) berechnet und mittels eines  $\text{Chi}^2$ -Tests (mit Yates-Korrektur) (111) auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Die 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden in der Regel nach der Methode von Cornfield (24) ermittelt. Nur für Variablen mit kleinen Besetzungszahlen ( $< 5$ ) in einem Feld der Vier-Felder-Tafel waren die Grenzen des KI nach Cornfield nicht exakt kalkulierbar, hier wurde die Methode nach Mehta, Patel und Gray (90) angewandt. In diesen Fällen wurde außerdem anstelle des  $\text{Chi}^2$ -Tests der aussagekräftigere zweiseitige Fisher-Test herangezogen. Signifikanz wurde für p-Werte  $\leq 0,05$  und grenzwertige Signifikanz für p-Werte  $> 0,05$  und  $\leq 0,1$  angenommen. Eine Adjustierung im Sinne einer Berücksichtigung der Vielzahl der Vergleiche wurde wegen des hypothesengenerierenden Ansatzes und kontroverser Auffassungen hierzu in der Literatur (107) nicht vorgenommen.

Die bivariate Auswertung erfolgte zunächst für alle 538 MS-Kranke und 102 Kontrollpersonen. Anschließend wurde eine Subgruppenanalyse vorgenommen, indem eine bivariate Analyse für jeweils beide Geschlechter sowie jeweils für den primär chronisch progredienten und den schubförmigen Krankheitsbeginn (KHB) vorgenommen wurde.

Bei Variablen mit einer „0“ in der Vierfeldertafel wurde in Annäherung an Haldane et al. (49) jeweils 1 addiert, um ein berechenbares Modell herzustellen.

### 2.3.2 Multivariate Auswertung

Alle in der bivariaten Auswertung signifikanten Variablen ( $p \leq 0,05$ ) sowie Geburtsjahr und Geschlecht wurden mittels einer logistischen Regressionsanalyse auf ihren statistischen Eigenbeitrag hin untersucht. Dabei erfolgte ein schrittweises Vorgehen (14) mit Elimination jeweils einer Variable, und zwar jener mit der jeweils geringsten Signifikanz, d.h. dem jeweils größten p-Wert. Es wurde solange jeweils eine Variable aus der Regressionsgleichung

eliminiert, bis alle verbliebenen Variablen einen p-Wert  $\leq 0,05$  aufwiesen. Wegen der „fehlenden Fälle“ (missing cases) erfolgte eine Restriktion auf maximal 309 Personen, welche in das so definierte Endmodell gingen. Für die Auswertung wurde das Programmpaket Statistica for Windows® (118) mit dem Modul „Nonlinear estimation“ und dem Submodul „Logistic regression“ verwendet. Die Schätzung der  $\beta$ -Werte erfolgte mit der Maximum Likelihood-Methode. Aus den  $\beta$ -Werten mit ihrem Standardfehler (SF), die im Programm angegeben wurden, wurde für die einzelnen Variablen nach den Formeln „oberer Grenzwert =  $OR_{\text{adjust}} + 95\% \text{-KI} = e^{(\beta + 1,96 \times SF)}$ “ und „unterer Grenzwert =  $OR_{\text{adjust}} - 95\% \text{-KI} = e^{(\beta - 1,96 \times SF)}$ “ die jeweilige adjustierte Odds Ratio ( $OR_{\text{adjust}}$ ) mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) errechnet (15,113).

Eine multivariate Auswertung erfolgte sowohl für die statistisch signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertung der Daten aller MS-Patienten und Kontrollpersonen, als auch für die einzelnen Subgruppen nach Geschlecht und Verlaufstyp. Allerdings ergab sich dabei wegen zu kleiner Fallzahlen für eine logistische Regression für die Subgruppen „Männer“ und „primär chronisch progredienter Krankheitsbeginn“ kein interpretierbares Modell.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Bivariate Auswertungen

##### 3.1.1 Bivariate Auswertung der Daten aller MS-Patienten und Kontrollpersonen

In der bivariaten Auswertung der Daten **aller MS-Patienten und Kontrollpersonen** wurden im Einzelnen für die nachfolgend aufgeführten Variablen signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) bzw. grenzwertig signifikante Werte ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) gefunden.

Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) mit **erhöhter OR** ergaben sich für die Variablen „Masern“ (OR 2,13), „Masern  $\geq 6$  Jahre“ (OR 2,29), „Keuchhusten“ (OR 2,73), „oft Angina“ (OR 2,10), „Aether-/Chloroformnarkose“ (OR 2,43), „Karies“ (OR 2,04), Konsum „tierischer Fette“ (OR 1,73), „Hausschlachtung“ (OR 2,44), Konsum „pflanzlicher Fette“ (OR 2,27), „MS in der Familie“ (OR 3,58), „Kohleheizung“ (OR 3,82), „Kontakt zu Mäusen“ (OR 5,57) sowie „Kontakt zu Ratten“ (OR 4,63).

Für das Vorhandensein von MS im Bekanntenkreis zeigte sich eine erhöhte OR von 1,84 bei grenzwertig signifikantem p-Wert ( $0,05 < p \leq 0,1$ ).

Einen signifikanten p-Wert ( $p \leq 0,05$ ) bei **erniedrigter OR** wiesen die Variablen „Windpocken“ (OR 0,54), „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis) (OR 0,17), „Darmwürmer“ (Helminthosis) (OR 0,47), „>5 Zahnfüllungen“ (OR 0,59), „Polio-Impfung“ (OR 0,03), „Tetanus-Impfung“ (OR 0,01), „Diphtherie-Impfung“ (OR 0,02), Konsum „vieler Eier“ (OR 0,49) und „Abwasserentsorgung über Klärwerk“ (OR 0,53) auf.

Für „Scharlach“ (OR 0,63), „Hypothyreose“ (OR 0,29) und „Abwasserentsorgung über ausgebaute Kanalisation“ (OR 0,65) ergaben sich grenzwertig signifikante p-Werte ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) bei erniedrigter OR.

Eine Übersicht aller Variablen der bivariaten Analyse der Daten aller MS-Patienten und Kontrollpersonen zeigt die Tabelle 5.

**Tab. 5:** Tabelle für alle Variablen (n=67) in der bivariaten Auswertung (signifikante und grenzwertig signifikante Variable fett gedruckt) aller MS-Patienten und Kontrollpersonen

Variable	MS- Fälle +	MS- Fälle -	Kontrollen +	Kontrollen -	OR	95%-KI (Cornfield/exakte Methode nach Mehta et al. *)	p-Wert / chi <sup>2</sup> - bzw. Wert nach Fisher *
<b>Masern</b>	<b>406</b>	<b>62</b>	<b>77</b>	<b>25</b>	<b>2,13</b>	<b>1,22-3,70</b>	<b>0,0066</b>
<b>Masern ≥ 6 Jahre</b>	<b>178</b>	<b>216</b>	<b>27</b>	<b>75</b>	<b>2,29</b>	<b>1,38-3,82</b>	<b>0,0009</b>
Masern > 9 Jahre	26	368	10	92	0,65	0,29-1,50	n.s.
Röteln	160	287	33	68	1,15	0,71-1,87	n.s.
Mumps	300	180	56	46	1,37	0,87-2,15	n.s.
<b>Scharlach</b>	<b>83</b>	<b>405</b>	<b>25</b>	<b>77</b>	<b>0,63</b>	<b>0,37-1,08</b>	<b>0,1000</b>
Diphtherie	16	477	1	101	3,39	0,47-69,3*	n.s.
<b>Keuchhusten</b>	<b>212</b>	<b>267</b>	<b>23</b>	<b>79</b>	<b>2,73</b>	<b>1,62-4,63</b>	<b>0,0001</b>
<b>Windpocken</b>	<b>285</b>	<b>180</b>	<b>76</b>	<b>26</b>	<b>0,54</b>	<b>0,32-0,90</b>	<b>0,0162</b>
Pfeiffersches Drüsenfieber	19	252	4	98	1,85	0,57-6,59*	n.s.
eine Kinder- krankheit ≥ 6 Jahre	312	137	73	29	0,90	0,55-1,49	n.s.
eine Kinder- krankheit > 9 Jahre	142	305	36	66	0,85	0,53-1,38	n.s.
rheumatische Erkrankungen	27	495	3	99	1,80	0,54-9,44*	n.s.
Nierenbecken- entzündung	46	469	12	90	0,74	0,36-1,53	n.s.
oft Blasenerkrankungen	68	443	15	87	0,89	0,47-1,71	n.s.
<b>oft Angina</b>	<b>260</b>	<b>209</b>	<b>38</b>	<b>64</b>	<b>2,10</b>	<b>1,32-3,34</b>	<b>0,0013</b>
Hyperthyreose	11	503	2	100	1,09	0,23-10,3*	n.s.
<b>Hypothyreose</b>	<b>6</b>	<b>508</b>	<b>4</b>	<b>98</b>	<b>0,29</b>	<b>0,07-1,42*</b>	<b>0,0676*</b>
Struma	22	488	4	98	1,10	0,36-4,51*	n.s.
Allergien	132	374	19	83	1,54	0,88-2,74	n.s.
Läuse	72	440	17	84	0,81	0,44-1,50	n.s.
Zecken	113	399	28	73	0,74	0,44-1,23	n.s.

Mittelohrentzündung (Otitis)	133	372	33	69	0,75	0,46-1,22	n.s.
<b>Nasennebenhöhlen- entzündung (Sinusitis)</b>	<b>45</b>	<b>458</b>	<b>37</b>	<b>65</b>	<b>0,17</b>	<b>0,10-0,30</b>	<b>0,0000</b>
Gelbsucht (Hepatitis)	21	486	5	97	0,84	0,30-2,92*	n.s.
<b>Darmwürmer (Helminthosis)</b>	<b>102</b>	<b>401</b>	<b>36</b>	<b>66</b>	<b>0,47</b>	<b>0,29-0,76</b>	<b>0,0015</b>
Hirntrauma	95	412	18	84	1,08	0,60-1,95	n.s.
Tierbiss	138	369	23	79	1,28	0,76-2,20	n.s.
Tonsillektomie	122	400	30	72	0,73	0,45-1,21	n.s.
Appendektomie	134	388	27	75	0,96	0,58-1,60	n.s.
<b>Aether-Narkose</b>	<b>239</b>	<b>260</b>	<b>28</b>	<b>74</b>	<b>2,43</b>	<b>1,48-3,99</b>	<b>0,0002</b>
<b>Karies</b>	<b>233</b>	<b>274</b>	<b>30</b>	<b>72</b>	<b>2,04</b>	<b>1,26-3,32</b>	<b>0,0031</b>
<b>&gt; 5 Zahnfüllungen</b>	<b>325</b>	<b>169</b>	<b>78</b>	<b>24</b>	<b>0,59</b>	<b>0,35-0,99</b>	<b>0,0477</b>
Nikotingenuss	300	213	62	40	0,91	0,57-1,43	n.s.
Schilddrüsenhormone	25	490	2	100	2,55	0,62-22,5*	n.s.
Kopfschmerz- medikamente	37	456	11	91	0,67	0,32-1,46	n.s.
<b>Polio-Impfung</b>	<b>345</b>	<b>122</b>	<b>98</b>	<b>1</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00-0,17*</b>	<b>0,0000</b>
<b>Tetanus-Impfung</b>	<b>225</b>	<b>212</b>	<b>101</b>	<b>0</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00-0,06*</b>	<b>0,0000</b>
Pocken-Impfung	20	476	5	95	0,80	0,28-2,79*	n.s.
<b>Diphtherie-Impfung</b>	<b>144</b>	<b>169</b>	<b>95</b>	<b>2</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00-0,07*</b>	<b>0,0000</b>
Mutter- /Ammenmilch	268	101	64	27	1,12	0,65-1,91	n.s.
fettreiche Ernährung	205	309	39	63	1,07	0,68-1,70	n.s.
<b>tierisches Fett</b>	<b>268</b>	<b>240</b>	<b>40</b>	<b>62</b>	<b>1,73</b>	<b>1,10-2,73</b>	<b>0,0168</b>
<b>Hausschlachtung</b>	<b>207</b>	<b>308</b>	<b>22</b>	<b>80</b>	<b>2,44</b>	<b>1,44-4,18</b>	<b>0,0006</b>
überwiegend Butter	317	161	66	34	1,01	0,63-1,64	n.s.
<b>Pflanzenfett</b>	<b>397</b>	<b>104</b>	<b>64</b>	<b>38</b>	<b>2,27</b>	<b>1,40-3,66</b>	<b>0,0006</b>
täglich Milch	349	168	77	25	0,67	0,40-1,13	n.s.
Ziegenmilch	47	343	16	86	0,74	0,38-1,43	n.s.
unpasteurisierte Milch	122	271	37	65	0,79	0,49-1,28	n.s.
<b>viele Eier</b>	<b>169</b>	<b>345</b>	<b>51</b>	<b>51</b>	<b>0,49</b>	<b>0,31-0,77</b>	<b>0,0015</b>
Rohkost	391	105	80	22	1,02	0,59-1,77	n.s.
Genuss von Hirn	48	320	7	95	2,04	0,85-5,10*	n.s.
oft Gelbwurst	87	280	23	79	0,68	0,39-1,18	n.s.
regelmäßig	146	221	38	64	1,11	0,69-1,79	n.s.

Gelbwurst							
<b>MS in Familie</b>	<b>49</b>	<b>452</b>	<b>3</b>	<b>99</b>	<b>3,58</b>	<b>1,05-14,7*</b>	<b>0,0436</b>
<b>MS im Bekanntenkreis</b>	<b>113</b>	<b>387</b>	<b>14</b>	<b>88</b>	<b>1,84</b>	<b>0,97-3,51</b>	<b>0,0576</b>
MS in Jugendbekanntschaft	38	458	5	97	1,61	0,59-4,78*	n.s.
höherer sozioökonomischer Status Vater	313	199	55	46	1,32	0,84-2,07	n.s.
höherer eigener sozioökonomischer Status	133	341	23	79	1,34	0,79-2,29	n.s.
feuchte Wohnung	149	368	23	79	1,39	0,82-2,37	n.s.
<b>Kohleheizung</b>	<b>298</b>	<b>187</b>	<b>30</b>	<b>72</b>	<b>3,82</b>	<b>2,35-6,25</b>	<b>0,0000</b>
Holzheizung	100	385	20	82	0,98	0,56-1,73	n.s.
Wasserwerk	434	62	88	14	1,11	0,57-2,15	n.s.
<b>Klärwerk</b>	<b>264</b>	<b>229</b>	<b>70</b>	<b>32</b>	<b>0,53</b>	<b>0,33-0,85</b>	<b>0,0068</b>
<b>Kanalisation</b>	<b>301</b>	<b>192</b>	<b>72</b>	<b>30</b>	<b>0,65</b>	<b>0,40-1,06</b>	<b>0,0819</b>
<b>Kontakt zu Mäusen</b>	<b>221</b>	<b>153</b>	<b>21</b>	<b>81</b>	<b>5,57</b>	<b>3,21-9,37</b>	<b>0,0000</b>
<b>Kontakt zu Ratten</b>	<b>116</b>	<b>259</b>	<b>9</b>	<b>93</b>	<b>4,63</b>	<b>2,17-10,19</b>	<b>0,0000</b>

### 3.1.2 Bivariate Auswertung der Daten weiblicher MS-Patienten und Kontrollpersonen

In der bivariaten Auswertung der Daten **weiblicher Probanden** wurden im Einzelnen für die nachfolgend aufgeführten Variablen signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) bzw. grenzwertig signifikante Werte ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) gefunden.

Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) mit **erhöhter OR** ergaben sich für die Variablen „Masern“ (OR 3,04), „Masern  $\geq 6$  Jahre“ (OR 2,61), „Mumps“ (OR 1,87), „Keuchhusten“ (OR 2,41), „oft Angina“ (OR 2,08), „Aether-/Chloroformnarkose“ (OR 2,47), „Karies“ (OR 2,71), Konsum „tierischer Fette“ (OR 2,23), „Hausschlachtung“ (OR 2,60), Konsum „pflanzlicher Fette“ (OR 1,87), „Kohleheizung“ (OR 4,06), „Kontakt zu Mäusen“ (OR 4,26) sowie „Kontakt zu Ratten“ (OR 3,37).

Für das Vorhandensein von MS in der Familie zeigte sich eine erhöhte OR von 4,17 bei grenzwertig signifikantem p-Wert ( $0,05 < p \leq 0,1$ ).

Einen signifikanten p-Wert ( $p \leq 0,05$ ) bei **erniedrigter OR** wiesen die Variablen „Scharlach“ (OR 0,50), „Windpocken“ (OR 0,41), „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis) (OR 0,16), „Darmwürmer“ (Helminthosis) (OR 0,46), „Polio-Impfung“ (OR 0,06), „Tetanus-Impfung“ (OR 0,02), „Diphtherie-Impfung“ (OR 0,01), Konsum „vieler Eier“ (OR 0,54) und „Abwasserentsorgung über Klärwerk“ (OR 0,52) auf.

Die Variable „Hypothyreose“ (OR 0,29) wies eine statistisch grenzwertige signifikante ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) negative Assoziation mit MS auf.

Eine Übersicht aller Variablen der bivariaten Analyse der Daten weiblicher MS-Patienten und Kontrollpersonen zeigt die Tabelle 6.



**Tab. 6:** Tabelle für alle Variablen (n=68) in der bivariaten Auswertung (signifikante und grenzwertig signifikante Variable fett gedruckt) der weiblichen MS-Patienten und Kontrollpersonen

Variable	MS- Fälle +	MS- Fälle -	Kontrollen +	Kontrollen -	OR	95%-KI (Cornfield/exakte Methode nach Mehta et al. *)	p-Wert / chi <sup>2</sup> - bzw. Wert nach Fisher *
<b>Masern</b>	<b>283</b>	<b>31</b>	<b>51</b>	<b>17</b>	<b>3,04</b>	<b>1,49-6,19</b>	<b>0,0013</b>
<b>Masern ≥ 6 Jahre</b>	<b>138</b>	<b>127</b>	<b>20</b>	<b>48</b>	<b>2,61</b>	<b>1,42-4,83</b>	<b>0,0014</b>
Masern > 9 Jahre	23	242	7	61	0,83	0,32-2,23	n.s.
Röteln	121	193	27	40	0,93	0,52-1,65	n.s.
<b>Mumps</b>	<b>212</b>	<b>120</b>	<b>33</b>	<b>35</b>	<b>1,87</b>	<b>1,07-3,28</b>	<b>0,0260</b>
<b>Scharlach</b>	<b>51</b>	<b>284</b>	<b>18</b>	<b>50</b>	<b>0,50</b>	<b>0,26-0,97</b>	<b>0,0386</b>
Diphtherie	7	333	1	67	1,41	0,18-64,4*	n.s.
<b>Keuchhusten</b>	<b>140</b>	<b>189</b>	<b>16</b>	<b>52</b>	<b>2,41</b>	<b>1,27-4,60</b>	<b>0,0053</b>
<b>Windpocken</b>	<b>209</b>	<b>109</b>	<b>56</b>	<b>12</b>	<b>0,41</b>	<b>0,20-0,83</b>	<b>0,0111</b>
Pfeiffersches Drüsenfieber	15	177	4	64	1,36	0,41-5,81*	n.s.
eine Kinder- krankheit ≥ 6 Jahre	228	77	52	16	0,91	0,47-1,75	n.s.
eine Kinder- krankheit > 9 Jahre	114	190	26	42	0,97	0,55-1,73	n.s.
rheumatische Erkrankungen	19	336	1	67	3,79	0,58-159*	n.s.
Nierenbecken- entzündung	41	313	12	56	0,61	0,29-1,31	n.s.
oft Blasenerkrankungen	65	284	15	53	0,81	0,41-1,60	n.s.
<b>oft Angina</b>	<b>186</b>	<b>136</b>	<b>27</b>	<b>41</b>	<b>2,08</b>	<b>1,18-3,67</b>	<b>0,0098</b>
Hyperthyreose	11	337	2	66	1,08	0,23-10,2*	n.s.
<b>Hypothyreose</b>	<b>6</b>	<b>342</b>	<b>4</b>	<b>64</b>	<b>0,28</b>	<b>0,06-1,40*</b>	<b>0,0633*</b>
Struma	21	323	4	64	1,04	0,34-4,31*	n.s.
Allergien	94	252	16	52	1,21	0,64-2,33	n.s.
Läuse	59	291	11	56	1,03	0,49-2,23	n.s.
Zecken	83	267	16	51	0,99	0,52-1,92	n.s.

Mittelohrentzündung (Otitis)	97	249	20	48	0,93	0,51-1,73	n.s.
<b>Nasennebenhöhlen- entzündung (Sinusitis)</b>	<b>33</b>	<b>312</b>	<b>27</b>	<b>41</b>	<b>0,16</b>	<b>0,08-0,31</b>	<b>0,0000</b>
Gelbsucht (Hepatitis)	11	336	3	65	0,71	0,18-4,07*	n.s.
<b>Darmwürmer (Helminthosis)</b>	<b>69</b>	<b>275</b>	<b>24</b>	<b>44</b>	<b>0,46</b>	<b>0,25-0,84</b>	<b>0,0097</b>
Hirntrauma	60	287	10	58	1,21	0,56-2,69	n.s.
Tierbiss	83	264	18	50	0,87	0,47-1,65	n.s.
Tonsillektomie	83	272	19	49	0,79	0,42-1,47	n.s.
Appendektomie	101	252	19	49	1,03	0,56-1,92	n.s.
<b>Aether-Narkose</b>	<b>160</b>	<b>180</b>	<b>18</b>	<b>50</b>	<b>2,47</b>	<b>1,34-4,60</b>	<b>0,0028</b>
<b>Karies</b>	<b>170</b>	<b>174</b>	<b>18</b>	<b>50</b>	<b>2,71</b>	<b>1,47-5,05</b>	<b>0,0008</b>
> 5 Zahnfüllungen	237	100	49	19	0,92	0,49-1,70	n.s.
Nikotingenuss	195	155	37	31	1,05	0,61-1,83	n.s.
Ovulationshemmer	127	204	28	40	0,89	0,51-1,57	n.s.
Schilddrüsenhormone	23	325	2	66	2,34	0,55-20,9*	n.s.
Kopfschmerz- medikamente	32	303	8	60	0,79	0,33-1,97	n.s.
<b>Polio-Impfung</b>	<b>253</b>	<b>70</b>	<b>64</b>	<b>1</b>	<b>0,06</b>	<b>0,00-0,34*</b>	<b>0,0003</b>
<b>Tetanus-Impfung</b>	<b>158</b>	<b>146</b>	<b>67</b>	<b>0</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00-0,09*</b>	<b>0,0000</b>
Pocken-Impfung	14	324	3	63	0,91	0,24-5,07*	n.s.
<b>Diphtherie-Impfung</b>	<b>100</b>	<b>114</b>	<b>63</b>	<b>1</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00-0,08*</b>	<b>0,0000</b>
Mutter- /Ammenmilch	177	78	41	20	1,11	0,58-2,09	n.s.
fetteiche Ernährung	128	222	23	45	1,13	0,63-2,02	n.s.
<b>tierisches Fett</b>	<b>172</b>	<b>173</b>	<b>21</b>	<b>47</b>	<b>2,23</b>	<b>1,24-4,03</b>	<b>0,0063</b>
<b>Hausschlachtung</b>	<b>134</b>	<b>218</b>	<b>13</b>	<b>55</b>	<b>2,60</b>	<b>1,32-5,21</b>	<b>0,0042</b>
überwiegend Butter	221	105	41	25	1,28	0,71-2,30	n.s.
<b>Pflanzenfett</b>	<b>276</b>	<b>66</b>	<b>47</b>	<b>21</b>	<b>1,87</b>	<b>1,00-3,46</b>	<b>0,0487</b>
täglich Milch	231	122	50	18	0,68	0,37-1,26	n.s.
Ziegenmilch	29	236	11	57	0,64	0,28-1,45	n.s.
unpasteurisierte Milch	80	189	25	43	0,73	0,40-1,32	n.s.
<b>viele Eier</b>	<b>114</b>	<b>237</b>	<b>32</b>	<b>36</b>	<b>0,54</b>	<b>0,31-0,95</b>	<b>0,0300</b>
Rohkost	264	75	57	11	0,68	0,32-1,42	n.s.
Genuss von Hirn	27	231	4	64	1,87	0,62-7,61*	n.s.
oft Gelbwurst	66	192	14	54	1,33	0,66-2,68	n.s.

regelmäßig Gelbwurst	102	156	25	43	1,12	0,63-2,03	n.s.
<b>MS in Familie</b>	<b>38</b>	<b>301</b>	<b>2</b>	<b>66</b>	<b>4,17</b>	<b>1,03-36,4*</b>	<b>0,0619</b>
MS im Bekanntnenkreis	77	265	11	57	1,51	0,72-3,21	n.s.
MS in Jugendbekanntnschaft	24	314	3	65	1,66	0,48-8,83*	n.s.
höherer sozioöko- nomischer Status Vater	215	134	37	31	1,34	0,77-2,34	n.s.
höherer eigener sozioökonomischer Status	58	266	14	54	0,84	0,42-1,70	n.s.
feuchte Wohnung	102	250	16	52	1,33	0,70-2,55	n.s.
<b>Kohleheizung</b>	<b>203</b>	<b>129</b>	<b>19</b>	<b>49</b>	<b>4,06</b>	<b>2,21-7,51</b>	<b>0,0000</b>
Holzheizung	67	265	12	56	1,18	0,57-2,47	n.s.
Wasserwerk	297	40	59	9	1,13	0,48-2,59	n.s.
<b>Klärwerk</b>	<b>186</b>	<b>150</b>	<b>48</b>	<b>20</b>	<b>0,52</b>	<b>0,28-0,94</b>	<b>0,0289</b>
Kanalisation	209	127	48	20	0,69	0,37-1,25	n.s.
<b>Kontakt zu Mäusen</b>	<b>140</b>	<b>116</b>	<b>15</b>	<b>53</b>	<b>4,26</b>	<b>2,20-8,36</b>	<b>0,0000</b>
<b>Kontakt zu Ratten</b>	<b>72</b>	<b>186</b>	<b>7</b>	<b>61</b>	<b>3,37</b>	<b>1,44-9,13*</b>	<b>0,0043</b>

### 3.1.3 Bivariate Auswertung der Daten männlicher MS-Patienten und Kontrollpersonen

In der bivariaten Auswertung der Daten **männlicher Probanden** wurden im Einzelnen für die nachfolgend aufgeführten Variablen signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) bzw. grenzwertig signifikante Werte ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) gefunden.

Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) mit **erhöhter OR** ergaben sich für die Variablen „Keuchhusten“ (OR 3,56), „Tierbiss“ (OR 3,04), „Aether-/Chloroformnarkose“ (OR 2,37), Konsum „pflanzlicher Fette“ (OR 3,18), „höherer eigener sozioökonomischer Status“ (OR 2,78), „Kohleheizung“ (OR 3,42), „Kontakt zu Mäusen“ (OR 10,22) sowie „Kontakt zu Ratten“ (OR 9,64).

Für „oft Angina“ (OR 2,21), „Allergien“ (OR 3,22) und „Hauschlachtung“ (OR 2,25) zeigte sich jeweils eine erhöhte OR bei grenzwertig signifikantem p-Wert ( $0,05 < p \leq 0,1$ ).

Einen signifikanten p-Wert ( $p \leq 0,05$ ) bei **erniedrigter OR** wiesen die Variablen „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis) (OR 0,20), „> 5 Zahnfüllungen“ (OR 0,22), „Polio-Impfung“ (OR 0,05), „Tetanus-Impfung“ (OR 0,03), „Diphtherie-Impfung“ (OR 0,03) und Konsum „vieler Eier“ (OR 0,40) auf.

„Zecken“ (OR 0,42) und „Mittelohrentzündung“ (Otitis) (OR 0,47) wiesen eine statistisch grenzwertig signifikante ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) negative Assoziation mit MS auf.

Eine Übersicht aller Variablen der bivariaten Analyse der Daten männlicher MS-Patienten und Kontrollpersonen zeigt die Tabelle 7.

**Tab. 7:** Tabelle für alle Variablen (n=67) in der bivariaten Auswertung (signifikante und grenzwertig signifikante Variable fett gedruckt) der männlichen MS-Patienten und Kontrollpersonen

Variable	MS- Fälle +	MS- Fälle -	Kontrollen +	Kontrollen -	OR	95%-KI (Cornfield/exakte Methode nach Mehta et al. *)	p-Wert / chi <sup>2</sup> - bzw. Wert nach Fisher *
Masern	123	31	26	8	1,22	0,46-3,18	n.s.
Masern ≥ 6 Jahre	40	89	7	27	1,73	0,65-4,79	n.s.
Masern > 9 Jahre	3	126	3	31	0,25	0,03-1,95*	n.s.
Röteln	39	94	6	28	1,94	0,71-6,15*	n.s.
Mumps	88	60	23	11	0,70	0,30-1,65	n.s.
Scharlach	32	121	7	27	1,02	0,38-2,84	n.s.
Diphtherie	9	144	0	34	2,41	0,32-108*	n.s.
<b>Keuchhusten</b>	<b>72</b>	<b>78</b>	<b>7</b>	<b>27</b>	<b>3,56</b>	<b>1,37-9,62</b>	<b>0,0065</b>
Windpocken	76	71	20	14	0,75	0,33-1,70	n.s.
Pfeiffersches Drüsenfieber	4	75	0	34	2,30	0,24-112*	n.s.
eine Kinder- krankheit ≥ 6 Jahre	84	60	21	13	0,87	0,38-1,99	n.s.
eine Kinder- krankheit > 9 Jahre	28	115	10	24	0,58	0,23-1,48	n.s.
rheumatische Erkrankungen	8	159	2	32	0,81	0,15-8,14*	n.s.
Nierenbecken- entzündung	5	156	0	34	1,34	0,15-63,3*	n.s.
oft Blasenerkrankungen	3	159	0	34	0,88	0,08-44,3*	n.s.
<b>oft Angina</b>	<b>74</b>	<b>73</b>	<b>11</b>	<b>23</b>	<b>2,21</b>	<b>0,91-5,03</b>	<b>0,0885</b>
Hyperthyreose	0	166	0	34	0,21	0,00-16,9*	n.s.
Hypothyreose	0	166	0	34	0,21	0,00-16,9*	n.s.
Struma	1	165	0	34	0,42	0,02-25,6*	n.s.
<b>Allergien</b>	<b>38</b>	<b>122</b>	<b>3</b>	<b>31</b>	<b>3,22</b>	<b>0,92-17,3*</b>	<b>0,0882</b>
Läuse	13	149	6	28	0,41	0,13-1,43*	n.s.
<b>Zecken</b>	<b>30</b>	<b>132</b>	<b>12</b>	<b>22</b>	<b>0,42</b>	<b>0,17-1,01</b>	<b>0,0527</b>

<b>Mittelohrentzündung (Otitis)</b>	<b>36</b>	<b>123</b>	<b>13</b>	<b>21</b>	<b>0,47</b>	<b>0,20-1,11</b>	<b>0,0931</b>
<b>Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)</b>	<b>12</b>	<b>146</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>0,20</b>	<b>0,07-0,56</b>	<b>0,0012</b>
Gelbsucht (Hepatitis)	10	150	2	32	1,07	0,21-10,5*	n.s.
Darmwürmer (Helminthosis)	33	126	12	22	0,48	0,20-1,15	n.s.
Hirntrauma	35	125	8	26	0,91	0,35-2,41	n.s.
<b>Tierbiss</b>	<b>55</b>	<b>105</b>	<b>5</b>	<b>29</b>	<b>3,04</b>	<b>1,07-10,6*</b>	<b>0,0404</b>
Tonsillektomie	39	128	11	23	0,64	0,27-1,54	n.s.
Appendektomie	33	136	8	26	0,79	0,31-2,09	n.s.
<b>Aether-Narkose</b>	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>2,37</b>	<b>1,00-5,71</b>	<b>0,0497</b>
Karies	63	100	12	22	1,16	0,50-2,68	n.s.
<b>&gt; 5 Zahnfüllungen</b>	<b>88</b>	<b>69</b>	<b>29</b>	<b>5</b>	<b>0,22</b>	<b>0,06-0,62*</b>	<b>0,0029</b>
Nikotingenuss	105	58	25	9	0,65	0,26-1,59	n.s.
Schilddrüsenhormone	2	165	0	34	0,63	0,05-34,1*	n.s.
Kopfschmerzmedikamente	5	153	3	31	0,34	0,06-2,30*	n.s.
<b>Polio-Impfung</b>	<b>92</b>	<b>52</b>	<b>34</b>	<b>0</b>	<b>0,05</b>	<b>0,00-0,32*</b>	<b>0,0002</b>
<b>Tetanus-Impfung</b>	<b>67</b>	<b>66</b>	<b>34</b>	<b>0</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00-0,19*</b>	<b>0,0000</b>
Pocken-Impfung	6	152	2	32	0,63	0,11-6,69*	n.s.
<b>Diphtherie-Impfung</b>	<b>44</b>	<b>55</b>	<b>32</b>	<b>1</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00-0,17*</b>	<b>0,0000</b>
Mutter-/Ammenmilch	91	23	23	7	1,20	0,41-3,43	n.s.
fettreiche Ernährung	77	87	16	18	1,00	0,45-2,22	n.s.
tierisches Fett	96	67	19	15	1,13	0,50-2,53	n.s.
<b>Hausschlachtung</b>	<b>73</b>	<b>90</b>	<b>9</b>	<b>25</b>	<b>2,25</b>	<b>0,93-5,58</b>	<b>0,0752</b>
überwiegend Butter	96	56	25	9	0,62	0,25-1,51	n.s.
<b>Pflanzenfett</b>	<b>121</b>	<b>38</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>3,18</b>	<b>1,39-7,33</b>	<b>0,0044</b>
täglich Milch	118	46	27	7	0,67	0,24-1,75	n.s.
Ziegenmilch	18	107	5	29	0,98	0,31-3,65*	n.s.
unpasteurisierte Milch	42	82	12	22	0,94	0,40-2,24	n.s.
<b>viele Eier</b>	<b>55</b>	<b>108</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>0,40</b>	<b>0,18-0,91</b>	<b>0,0257</b>
Rohkost	127	30	23	11	2,02	0,82-4,94	n.s.
Genuss von Hirn	21	89	3	31	2,44	0,66-13,6*	n.s.
oft Gelbwurst	21	88	9	25	0,66	0,25-1,79	n.s.
regelmäßig Gelbwurst	44	65	13	21	1,09	0,46-2,60	n.s.
MS in Familie	11	151	1	33	2,40	0,33-107*	n.s.

MS im Bekanntenkreis	36	122	3	31	3,05	0,87-16,4*	n.s.
MS in Jugendbekanntschaft	14	144	2	32	1,56	0,33-14,8*	n.s.
höherer sozioöko- nomischer Status Vater	98	65	18	15	1,26	0,55-2,84	n.s.
<b>höherer eigener sozioökonomischer Status</b>	<b>75</b>	<b>75</b>	<b>9</b>	<b>25</b>	<b>2,78</b>	<b>1,14-6,91</b>	<b>0,0217</b>
feuchte Wohnung	47	118	7	27	1,54	0,59-4,18	n.s.
<b>Kohleheizung</b>	<b>95</b>	<b>58</b>	<b>11</b>	<b>23</b>	<b>3,42</b>	<b>1,46-8,14</b>	<b>0,0029</b>
Holzheizung	33	120	8	26	0,89	0,34-2,37	n.s.
Wasserwerk	137	22	29	5	1,07	0,29-3,24*	n.s.
Klärwerk	78	79	22	12	0,54	0,23-1,24	n.s.
Kanalisation	92	65	24	10	0,59	0,24-1,40	n.s.
<b>Kontakt zu Mäusen</b>	<b>81</b>	<b>37</b>	<b>6</b>	<b>28</b>	<b>10,22</b>	<b>3,68-32,3*</b>	<b>0,0000</b>
<b>Kontakt zu Ratten</b>	<b>44</b>	<b>73</b>	<b>2</b>	<b>32</b>	<b>9,64</b>	<b>2,24-86,1*</b>	<b>0,0009</b>

### 3.1.4 Bivariate Auswertung der Daten von MS-Patienten mit schubförmigem Krankheitsbeginn und aller Kontrollpersonen

In der bivariaten Auswertung der Daten von **MS-Patienten mit schubförmigem KHB und aller Kontrollpersonen** wurden im Einzelnen für die nachfolgend aufgeführten Variablen signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) bzw. grenzwertig signifikante Werte ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) gefunden.

Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) mit **erhöhter OR** ergaben sich für die Variablen „Masern“ (OR 1,99), „Masern  $\geq 6$ “ (OR 2,39), „Keuchhusten“ (OR 2,72), „oft Angina“ (OR 2,29), „Aether-/Chloroformnarkose“ (OR 2,47), „Karies“ (OR 2,14), Konsum „tierischer Fette“ (OR 1,66), „Hauschlachtung“ (OR 2,27), Konsum „pflanzlicher Fette“ (OR 2,37), „MS in Familie“ (OR 3,92), „Kohleheizung“ (OR 3,99), „Kontakt zu Mäusen“ (OR 5,15) sowie „Kontakt zu Ratten“ (OR 4,40).

Für „Mumps“ (OR 1,48), „Allergien“ (OR 1,65) und „MS im Bekanntenkreis“ (OR 1,80) zeigte sich jeweils eine erhöhte OR bei grenzwertig signifikantem p-Wert ( $0,05 < p \leq 0,1$ ).

Einen signifikanten p-Wert ( $p \leq 0,05$ ) bei **erniedrigter OR** wiesen die Variablen „Windpocken“ (OR 0,57), „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis) (OR 0,18), „Darmwürmer“ (Helminthosis) (OR 0,44), „Polio-Impfung“ (OR 0,03), „Tetanus-Impfung“ (OR 0,01), „Diphtherie-Impfung“ (OR 0,02), Konsum „vieler Eier“ (OR 0,47) und „Klärwerk“ (OR 0,54) auf.

„Scharlach“ (OR 0,60), „Hypothyreose“ (OR 0,47) und „> 5 Zahnfüllungen“ (OR 0,64) wiesen eine statistisch grenzwertige signifikante ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) negative Assoziation mit MS auf.

Eine Übersicht aller Variablen der bivariaten Analyse der Daten von MS-Patienten mit schubförmiger bzw. sekundär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen zeigt die Tabelle 8.



**Tab. 8:** Tabelle für alle Variablen (n=68) in der bivariaten Auswertung (signifikante und grenzwertig signifikante Variable fett gedruckt) der MS-Patienten mit schubförmiger bzw. sekundär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen

Variable	MS- Fälle +	MS- Fälle -	Kontrollen +	Kontrollen -	OR	95%-KI (Cornfield/exakte Methode nach Mehta et al. *)	p-Wert / chi <sup>2</sup> - bzw. Wert nach Fisher *
<b>Masern</b>	<b>350</b>	<b>57</b>	<b>77</b>	<b>25</b>	<b>1,99</b>	<b>1,13-3,50</b>	<b>0,0151</b>
<b>Masern ≥ 6 Jahre</b>	<b>159</b>	<b>185</b>	<b>27</b>	<b>75</b>	<b>2,39</b>	<b>1,43-4,01</b>	<b>0,0006</b>
Masern > 9 Jahre	24	320	10	92	0,69	0,30-1,61	n.s.
Röteln	144	250	33	68	1,19	0,73-1,94	n.s.
<b>Mumps</b>	<b>272</b>	<b>151</b>	<b>56</b>	<b>46</b>	<b>1,48</b>	<b>0,93-2,35</b>	<b>0,0997</b>
<b>Scharlach</b>	<b>69</b>	<b>355</b>	<b>25</b>	<b>77</b>	<b>0,60</b>	<b>0,35-1,04</b>	<b>0,0710</b>
Diphtherie	14	415	1	101	3,41	0,51-145*	n.s.
<b>Keuchhusten</b>	<b>187</b>	<b>236</b>	<b>23</b>	<b>79</b>	<b>2,72</b>	<b>1,60-4,65</b>	<b>0,0001</b>
<b>Windpocken</b>	<b>257</b>	<b>153</b>	<b>76</b>	<b>26</b>	<b>0,57</b>	<b>0,34-0,96</b>	<b>0,0335</b>
Pfeiffersches Drüsenfieber	18	218	4	98	2,02	0,64-8,42*	n.s.
eine Kinder- krankheit ≥ 6 Jahre	280	111	73	29	1,00	0,60-1,67	n.s.
eine Kinder- krankheit > 9 Jahre	132	257	36	66	0,94	0,58-1,53	n.s.
rheumatische Erkrankungen	24	429	3	99	1,85	0,54-9,76*	n.s.
Nierenbecken- entzündung	42	411	12	90	0,77	0,37-1,61	n.s.
oft Blasenerkrankungen	63	382	15	87	0,96	0,50-1,84	n.s.
<b>oft Angina</b>	<b>237</b>	<b>174</b>	<b>38</b>	<b>64</b>	<b>2,29</b>	<b>1,43-3,68</b>	<b>0,0003</b>
Hyperthyreose	8	438	2	100	0,91	0,18-8,96*	n.s.
<b>Hypothyreose</b>	<b>6</b>	<b>440</b>	<b>4</b>	<b>98</b>	<b>0,33</b>	<b>0,08-1,65*</b>	<b>0,0958</b>
Struma	20	422	4	98	1,16	0,38-4,78*	n.s.
<b>Allergien</b>	<b>121</b>	<b>320</b>	<b>19</b>	<b>83</b>	<b>1,65</b>	<b>0,93-2,94</b>	<b>0,0877</b>
Läuse	60	385	17	84	0,77	0,41-1,45	n.s.
Zecken	97	348	28	73	0,73	0,43-1,22	n.s.

Mittelohrentzündung (Otitis)	118	321	33	69	0,77	0,47-1,26	n.s.
<b>Nasennebenhöhlen- entzündung (Sinusitis)</b>	<b>40</b>	<b>397</b>	<b>37</b>	<b>65</b>	<b>0,18</b>	<b>0,10-0,31</b>	<b>0,0000</b>
Gelbsucht (Hepatitis)	20	420	5	97	0,92	0,33-3,23*	n.s.
<b>Darmwürmer (Helminthosis)</b>	<b>85</b>	<b>352</b>	<b>36</b>	<b>66</b>	<b>0,44</b>	<b>0,27-0,73</b>	<b>0,0009</b>
Hirntrauma	85	356	18	84	1,11	0,62-2,03	n.s.
Tierbiss	120	320	23	79	1,29	0,75-2,22	n.s.
Tonsillektomie	110	343	30	72	0,77	0,47-1,28	n.s.
Appendektomie	116	335	27	75	0,96	0,58-1,61	n.s.
<b>Aether-Narkose</b>	<b>209</b>	<b>224</b>	<b>28</b>	<b>74</b>	<b>2,47</b>	<b>1,50-4,08</b>	<b>0,0002</b>
<b>Karies</b>	<b>207</b>	<b>232</b>	<b>30</b>	<b>72</b>	<b>2,14</b>	<b>1,31-3,50</b>	<b>0,0017</b>
<b>&gt; 5 Zahnfüllungen</b>	<b>289</b>	<b>140</b>	<b>78</b>	<b>24</b>	<b>0,64</b>	<b>0,37-1,08</b>	<b>0,0950</b>
Nikotingenuss	260	187	62	40	0,90	0,56-1,42	n.s.
Ovulationshemmer	117	180	28	40	0,93	0,53-1,64	n.s.
Schilddrüsenhormone	23	424	2	100	2,71	0,65-24,1*	n.s.
Kopfschmerz- medikamente	36	390	11	91	0,76	0,36-1,66	n.s.
<b>Polio-Impfung</b>	<b>313</b>	<b>93</b>	<b>98</b>	<b>1</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00-0,20*</b>	<b>0,0000</b>
<b>Tetanus-Impfung</b>	<b>200</b>	<b>179</b>	<b>101</b>	<b>0</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00-0,06*</b>	<b>0,0000</b>
Pocken-Impfung	16	416	5	95	0,73	0,25-2,62*	n.s.
<b>Diphtherie-Impfung</b>	<b>133</b>	<b>142</b>	<b>95</b>	<b>2</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00-0,08*</b>	<b>0,0000</b>
Mutter-/Ammenmilch	227	91	64	27	1,05	0,61-1,81	n.s.
fetteiche Ernährung	177	268	39	63	1,07	0,67-1,70	n.s.
<b>tierisches Fett</b>	<b>227</b>	<b>212</b>	<b>40</b>	<b>62</b>	<b>1,66</b>	<b>1,05-2,64</b>	<b>0,0305</b>
<b>Hausschlachtung</b>	<b>172</b>	<b>275</b>	<b>22</b>	<b>80</b>	<b>2,27</b>	<b>1,33-3,91</b>	<b>0,0019</b>
überwiegend Butter	281	136	66	34	1,06	0,65-1,73	n.s.
<b>Pflanzenfett</b>	<b>347</b>	<b>87</b>	<b>64</b>	<b>38</b>	<b>2,37</b>	<b>1,45-3,87</b>	<b>0,0004</b>
täglich Milch	299	148	77	25	0,66	0,39-1,10	n.s.
Ziegenmilch	36	299	16	86	0,65	0,33-1,28	n.s.
unpasteurisierte Milch	99	241	37	65	0,72	0,44-1,18	n.s.
<b>viele Eier</b>	<b>142</b>	<b>303</b>	<b>51</b>	<b>51</b>	<b>0,47</b>	<b>0,30-0,74</b>	<b>0,0009</b>
Rohkost	339	93	80	22	1,00	0,57-1,74	n.s.
Genuss von Hirn	37	280	7	95	1,79	0,75-4,92*	n.s.
oft Gelbwurst	78	238	23	79	1,13	0,64-1,98	n.s.
regelmäßig Gelbwurst	131	185	38	64	1,19	0,73-1,94	n.s.

<b>MS in Familie</b>	<b>46</b>	<b>387</b>	<b>3</b>	<b>99</b>	<b>3,92</b>	<b>1,22-20,1*</b>	<b>0,0258</b>
<b>MS im Bekanntenkreis</b>	<b>97</b>	<b>338</b>	<b>14</b>	<b>88</b>	<b>1,80</b>	<b>0,95-3,48</b>	<b>0,0737</b>
MS in Jugendbekanntschaft	32	399	5	97	1,56	0,58-5,25*	n.s.
höherer sozioökonomischer Status Vater	268	175	55	46	1,28	0,81-2,02	n.s.
höherer eigener sozioökonomischer Status	113	300	23	79	1,29	0,75-2,23	n.s.
feuchte Wohnung	131	318	23	79	1,41	0,83-2,43	n.s.
<b>Kohleheizung</b>	<b>261</b>	<b>157</b>	<b>30</b>	<b>72</b>	<b>3,99</b>	<b>2,43-6,56</b>	<b>0,0000</b>
Holzheizung	79	339	20	82	0,96	0,54-1,71	n.s.
Wasserwerk	379	52	88	14	1,16	0,58-2,27	n.s.
<b>Klärwerk</b>	<b>233</b>	<b>199</b>	<b>70</b>	<b>32</b>	<b>0,54</b>	<b>0,33-0,87</b>	<b>0,0098</b>
Kanalisation	266	163	72	30	0,68	0,41-1,11	n.s.
<b>Kontakt zu Mäusen</b>	<b>187</b>	<b>140</b>	<b>21</b>	<b>81</b>	<b>5,15</b>	<b>2,95-9,05</b>	<b>0,0000</b>
<b>Kontakt zu Ratten</b>	<b>98</b>	<b>230</b>	<b>9</b>	<b>93</b>	<b>4,40</b>	<b>2,05-9,75</b>	<b>0,0000</b>

### 3.1.5 Bivariate Auswertung der Daten von MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen

In der bivariaten Auswertung der Daten von **MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen** wurden im Einzelnen für die nachfolgend aufgeführten Variablen signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) bzw. grenzwertig signifikante Werte ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) gefunden.

Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) mit **erhöhter OR** ergaben sich für die Variablen „Masern“ (OR 4,22), „Keuchhusten“ (OR 2,82), „Aether-/Chloroformnarkose“ (OR 2,40), Konsum „tierischer Fette“ (OR 2,42), „Hauschlachtung“ (OR 4,00), „Genuss von Hirn“ (OR 4,15), „Kohleheizung“ (OR 3,32), „Kontakt zu Mäusen“ (OR 10,29) sowie „Kontakt zu Ratten“ (OR 7,15).

Einen signifikanten p-Wert ( $p \leq 0,05$ ) bei **erniedrigter OR** wiesen die Variablen „Windpocken“ (OR 0,32), „eine Kinderkrankheit  $\geq 6$  Jahre“ (OR 0,43), „eine Kinderkrankheit  $> 9$  Jahre“ (OR 0,37), „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis) (OR 0,15), „ $> 5$  Zahnfüllungen“ (OR 0,40), „Kopfschmerzmedikamente“ (OR 0,13), „Polio-Impfung“ (OR 0,01), „Tetanus-Impfung“ (OR 0,01), „Diphtherie-Impfung“ (OR 0,01), „Klärwerk“ (OR 0,41) und „Kanalisation“ (OR 0,46) auf.

„Tonsillektomie“ (OR 0,44) wies eine statistisch grenzwertige signifikante ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) negative Assoziation mit MS auf.

Eine Übersicht aller Variablen der bivariaten Analyse der Daten von MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen zeigt die Tabelle 9.

**Tab. 9:** Tabelle für alle Variablen (n=68) in der bivariaten Auswertung (signifikante und grenzwertig signifikante Variable fett gedruckt) der MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen

Variable	MS- Fälle +	MS- Fälle -	Kontrollen +	Kontrollen -	OR	95%-KI (Cornfield/exakte Methode nach Mehta et al. *)	p-Wert / chi <sup>2</sup> - bzw. Wert nach Fisher *
<b>Masern</b>	<b>52</b>	<b>4</b>	<b>77</b>	<b>25</b>	<b>4,22</b>	<b>1,34-17,5*</b>	<b>0,0130</b>
Masern ≥ 6 Jahre	17	29	27	75	1,63	0,73-3,65	n.s.
Masern > 9 Jahre	2	44	10	92	0,42	0,04-2,10*	n.s.
Röteln	15	34	33	68	0,91	0,41-2,02	n.s.
Mumps	26	26	56	46	0,82	0,40-1,69	n.s.
Scharlach	14	45	25	77	0,96	0,42-2,16	n.s.
Diphtherie	2	57	1	101	3,54	0,18-211*	n.s.
<b>Keuchhusten</b>	<b>23</b>	<b>28</b>	<b>23</b>	<b>79</b>	<b>2,82</b>	<b>1,29-6,19</b>	<b>0,0074</b>
<b>Windpocken</b>	<b>25</b>	<b>27</b>	<b>76</b>	<b>26</b>	<b>0,32</b>	<b>0,15-0,68</b>	<b>0,0020</b>
Pfeiffersches Drüsenfieber	1	31	4	98	0,79	0,02-8,40*	n.s.
<b>eine Kinder- krankheit ≥ 6 Jahre</b>	<b>28</b>	<b>26</b>	<b>73</b>	<b>29</b>	<b>0,43</b>	<b>0,20-0,90</b>	<b>0,0228</b>
<b>eine Kinder- krankheit &gt; 9 Jahre</b>	<b>9</b>	<b>45</b>	<b>36</b>	<b>66</b>	<b>0,37</b>	<b>0,15-0,89</b>	<b>0,0240</b>
rheumatische Erkrankungen	3	62	3	99	1,60	0,21-12,3*	n.s.
Nierenbecken- entzündung	4	59	12	90	0,51	0,11-1,79*	n.s.
oft Blasenerkrankungen	4	58	15	87	0,40	0,09-1,35*	n.s.
oft Angina	21	33	38	64	1,07	0,51-2,23	n.s.
Hyperthyreose	3	61	2	100	2,46	0,27-30,1*	n.s.
Hypothyreose	0	64	4	98	0,30	0,01-2,83*	n.s.
Struma	2	62	4	98	0,79	0,07-5,71*	n.s.
Allergien	10	52	19	83	0,84	0,33-2,09	n.s.
Läuse	12	51	17	84	1,16	0,48-2,83	n.s.
Zecken	15	47	28	73	0,83	0,38-1,82	n.s.

Mittelohrentzündung (Otitis)	13	49	33	69	0,55	0,25-1,23	n.s.
<b>Nasennebenhöhlen- entzündung (Sinusitis)</b>	<b>5</b>	<b>57</b>	<b>37</b>	<b>65</b>	<b>0,15</b>	<b>0,04-0,43*</b>	<b>0,0001</b>
Gelbsucht (Hepatitis)	1	62	5	97	0,31	0,01-2,91*	n.s.
Darmwürmer (Helminthosis)	16	46	36	66	0,64	0,30-1,35	n.s.
Hirntrauma	9	53	18	84	0,79	0,30-2,04	n.s.
Tierbiss	15	48	23	79	1,07	0,48-2,40	n.s.
<b>Tonsillektomie</b>	<b>10</b>	<b>55</b>	<b>30</b>	<b>72</b>	<b>0,44</b>	<b>0,18-1,03</b>	<b>0,0594</b>
Appendektomie	19	46	27	75	1,15	0,54-2,42	n.s.
<b>Aether-Narkose</b>	<b>29</b>	<b>32</b>	<b>28</b>	<b>74</b>	<b>2,40</b>	<b>1,17-4,92</b>	<b>0,0150</b>
Karies	24	39	30	72	1,48	0,72-3,02	n.s.
<b>&gt; 5 Zahnfüllungen</b>	<b>34</b>	<b>26</b>	<b>78</b>	<b>24</b>	<b>0,40</b>	<b>0,19-0,84</b>	<b>0,0139</b>
Nikotingenuss	36	25	62	40	0,93	0,46-1,87	n.s.
Ovulationshemmer	7	24	24	40	0,49	0,16-1,42	n.s.
Schilddrüsenhormone	2	62	2	100	1,61	0,11-22,7*	n.s.
<b>Kopfschmerz- medikamente</b>	<b>1</b>	<b>62</b>	<b>11</b>	<b>91</b>	<b>0,13</b>	<b>0,00-0,97*</b>	<b>0,0308</b>
<b>Polio-Impfung</b>	<b>29</b>	<b>28</b>	<b>98</b>	<b>1</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00-0,07*</b>	<b>0,0000</b>
<b>Tetanus-Impfung</b>	<b>21</b>	<b>33</b>	<b>101</b>	<b>0</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00-0,04*</b>	<b>0,0000</b>
Pocken-Impfung	5	56	5	95	1,70	0,37-7,70*	n.s.
<b>Diphtherie-Impfung</b>	<b>9</b>	<b>26</b>	<b>95</b>	<b>2</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00-0,04*</b>	<b>0,0000</b>
Mutter-/Ammenmilch	39	7	64	27	2,35	0,87-6,58	n.s.
fetteiche Ernährung	27	37	39	63	1,18	0,59-2,34	n.s.
<b>tierisches Fett</b>	<b>39</b>	<b>25</b>	<b>40</b>	<b>62</b>	<b>2,42</b>	<b>1,21-4,83</b>	<b>0,0102</b>
<b>Hausschlachtung</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>22</b>	<b>80</b>	<b>4,00</b>	<b>1,91-8,41</b>	<b>0,0001</b>
überwiegend Butter	34	23	66	34	0,76	0,37-1,57	n.s.
Pflanzenfett	46	16	64	38	1,71	0,81-3,64	n.s.
täglich Milch	46	19	77	25	0,79	0,37-1,68	n.s.
Ziegenmilch	11	39	16	86	1,52	0,59-3,86	n.s.
unpasteurisierte Milch	21	27	37	65	1,37	0,64-2,91	n.s.
viele Eier	27	37	51	51	0,73	0,37-1,44	n.s.
Rohkost	51	8	80	22	1,75	0,68-4,66	n.s.
<b>Genuss von Hirn</b>	<b>11</b>	<b>36</b>	<b>7</b>	<b>95</b>	<b>4,15</b>	<b>1,35-13,0</b>	<b>0,0091</b>
oft Gelbwurst	8	39	23	79	0,70	0,26-1,85	n.s.
regelmäßig Gelbwurst	13	34	38	64	0,64	0,28-1,46	n.s.

MS in Familie	3	60	3	99	1,65	0,21-12,7*	n.s.
MS im Bekanntenkreis	15	46	14	88	2,05	0,85-4,97	n.s.
MS in Jugendbekanntschaft	6	55	5	97	2,12	0,51-9,16*	n.s.
höherer sozioöko- nomischer Status Vater	43	21	55	46	1,71	0,85-3,47	n.s.
höherer eigener sozioökonomischer Status	20	38	23	79	1,81	0,83-3,92	n.s.
feuchte Wohnung	17	46	23	79	1,27	0,58-2,78	n.s.
<b>Kohleheizung</b>	<b>36</b>	<b>26</b>	<b>30</b>	<b>72</b>	<b>3,32</b>	<b>1,63-6,80</b>	<b>0,0005</b>
Holzheizung	20	42	20	82	1,95	0,89-4,28	n.s.
Wasserwerk	50	10	88	14	0,80	0,30-2,10	n.s.
<b>Klärwerk</b>	<b>28</b>	<b>31</b>	<b>70</b>	<b>32</b>	<b>0,41</b>	<b>0,20-0,84</b>	<b>0,0130</b>
<b>Kanalisation</b>	<b>31</b>	<b>28</b>	<b>72</b>	<b>30</b>	<b>0,46</b>	<b>0,22-0,95</b>	<b>0,0334</b>
<b>Kontakt zu Mäusen</b>	<b>32</b>	<b>12</b>	<b>21</b>	<b>81</b>	<b>10,3</b>	<b>4,23-25,5</b>	<b>0,0000</b>
<b>Kontakt zu Ratten</b>	<b>18</b>	<b>26</b>	<b>9</b>	<b>93</b>	<b>7,15</b>	<b>2,65-19,7</b>	<b>0,0000</b>

### 3.1.6 Zusammenfassung der signifikanten und grenzwertig signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertungen

Eine Übersicht der statistisch signifikanten und grenzwertig signifikanten Ergebnisse der bivariaten Analysen aller Probanden, der weiblichen und männlichen MS-Kranken und aller Kontrollpersonen, der MS-Patienten mit schubförmiger bzw. sekundär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen sowie der MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen, gibt die Tabelle 10.

Die größte Übereinstimmung der Resultate wiesen hierbei folgende Variablen auf :

„Keuchhusten“, „Aether-/ Chloroform-Narkose“, „Kohleheizung“ sowie „Mäuse“ und „Ratten“ waren in allen (Unter)gruppen mit einem signifikant erhöhten MS-Risiko assoziiert. Auch „Masern“, „Hauschlachtung“, „Konsum tierischer Fette“ und „Konsum pflanzlicher Fette“ traten in immer noch vier (Sub)gruppen signifikant häufiger bei den MS-Patienten auf. Das Auftreten von „Masern  $\geq 6$ “, „oft Angina“ und „Karies“ war mit einem signifikant erhöhten MS-Risiko in drei (Sub)gruppen assoziiert. „MS in Familie“ zeigte eine positive Assoziation in zwei Gruppen.

In allen Gruppen signifikant invers mit MS assoziiert waren „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis), „Polio-Impfung“, „Tetanus-Impfung“ und „Diphtherie-Impfung“. „Windpocken“, „Klärwerk“ und der Konsum „vieler Eier“ traten in jeweils vier (Sub)gruppen seltener bei den MS-Kranken auf. Ein Befall mit „Darmwürmern“ (Helminthosis) und „> 5 Zahnfüllungen“ waren in drei (Sub)gruppen mit einem signifikant erniedrigten MS-Risiko assoziiert.



**Tab. 10:** Synopsis der signifikanten und grenzwertig signifikanten Resultate der bivariaten Analysen, ausgedrückt in Erhöhung oder Verminderung der OR. Signifikante positive/negative Assoziationen mit MS sind durch Pfeile nach oben/unten dargestellt. Pfeile in Klammern bedeuten grenzwertige Signifikanz.

Variable	OR alle Probanden	OR weibliche Probanden	OR männliche Probanden	OR schubförmige und sekundär chronisch progrediente Verlaufsform und alle Kontrollpersonen	OR primär chronisch progrediente Verlaufsform und alle Kontrollpersonen
Masern	↑	↑	-	↑	↑
Masern ≥ 6 Jahre	↑	↑	-	↑	-
Keuchhusten	↑	↑	↑	↑	↑
oft Angina	↑	↑	(↑)	↑	-
Aether-Narkose	↑	↑	↑	↑	↑
Karies	↑	↑	-	↑	-
tierisches Fett	↑	↑	-	↑	↑
Hauschlachtung	↑	↑	(↑)	↑	↑
pflanzliches Fett	↑	↑	↑	↑	-
MS in Familie	↑	(↑)	-	↑	-
Kohleheizung	↑	↑	↑	↑	↑
Mäuse	↑	↑	↑	↑	↑
Ratten	↑	↑	↑	↑	↑
MS im Bekanntnenkreis	(↑)	-	-	(↑)	-
Windpocken	↓	↓	-	↓	↓
Nasenneben- höhlenentzündung (Sinusitis)	↓	↓	↓	↓	↓
Darmwürmer (Helminthosis)	↓	↓	-	↓	-
> 5 Zahnfüllungen	↓	-	↓	(↓)	↓
Polio-Impfung	↓	↓	↓	↓	↓
Tetanus-Impfung	↓	↓	↓	↓	↓
Diphtherie- Impfung	↓	↓	↓	↓	↓

viele Eier	↓	↓	↓	↓	-
Klärwerk	↓	↓	-	↓	↓
Scharlach	(↓)	↓	-	(↓)	-
Hypothyreose	(↓)	(↓)	-	(↓)	-
Kanalisation	(↓)	-	-	-	↓
Mumps	-	↑	-	(↑)	-
Tierbiss	-	-	↑	-	-
höherer eigener sozioökonomischer Status	-	-	↑	-	-
Allergien	-	-	(↑)	(↑)	-
Zecken	-	-	(↓)	-	-
Mittelohrent- zündung (Otitis)	-	-	(↓)	-	-
Genuss von Hirn	-	-	-	-	↑
eine Kinderkrank- heit ≥ 6 Jahre	-	-	-	-	↓
eine Kinderkrank- heit > 9 Jahre	-	-	-	-	↓
Ovulations- hemmer	-	-	-	-	↓
Kopfschmerz- medikamente	-	-	-	-	↓
Tonsillektomie	-	-	-	-	(↓)

## 3.2 Multivariate Auswertungen

### 3.2.1 Multivariate Analyse der statistisch signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertung bei allen MS-Patienten und Kontrollpersonen

In die multivariate Auswertung gingen alle in der bivariaten Analyse der Daten **aller MS-Patienten und Kontrollpersonen** signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Variablen ein, mit Ausnahme der Variablen „Tetanusimpfung“, bei deren Einbeziehung sich kein interpretierbares Modell ergab. Unter Hinzunahme des Geschlechts und des Geburtsjahres als definierte eigenständige Risikovariablen wurden insgesamt 25 Variablen berücksichtigt. Nach Elimination von 19 Variablen wiesen alle verbliebenen 6 Variablen einen p-Wert  $\leq 0,05$  auf, auf den der Grenzwert für statistische Signifikanz festgelegt wurde. In die letzte Analyse (vor Elimination der 19. Variablen) gingen 309 MS-Fälle und Kontrollen ein.

In der schrittweisen logistischen Regression ergab sich für die Variablen „tierische Fette“ (ORadjust 9,80), „pflanzliche Fette“ (ORadjust 28,63), „Mäuse“ (ORadjust 3,73) und „Kohleheizung“ (ORadjust 2,60) eine statistisch signifikante positive Assoziation mit der Erkrankung an MS.

Die Variablen „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis) (ORadjust 0,30) und „Diphtherie-Impfung“ (ORadjust 0,01) wiesen einen statistisch signifikanten inversen Zusammenhang mit der Manifestation von MS auf.

Die Tabelle 11 zeigt die adjustierten OR, 95%-KI und p-Werte der statistisch signifikanten Variablen der multivariaten Analyse.

**Tab. 11:** Signifikante Ergebnisse des schrittweisen multiplen logistischen Regressionsmodells für alle MS-Patienten und Kontrollpersonen

<b>Variable</b>	<b>OR adjust</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert</b>
tierische Fette	9,80	2,70-35,58	0,0006
pflanzliche Fette	28,63	7,35-111,57	0,0000
Mäuse	3,73	1,74-7,99	0,0008
Kohleheizung	2,60	1,29-5,24	0,0080
Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)	0,30	0,13-0,71	0,0065
Diphtherie-Impfung	0,01	0,00-0,07	0,0000

### 3.2.2 Multivariate Analyse der statistisch signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertung bei Subgruppenanalyse nach dem Geschlecht

Die statistisch signifikanten Resultate der bivariaten Analyse der Daten **weiblicher Probanden** wurden ebenfalls mittels eines schrittweisen multiplen logistischen Regressionsmodells ausgewertet. Der Grenzwert für statistische Signifikanz bei der multivariaten Analyse wurde wiederum auf  $p=0,05$  festgelegt.

In die multivariate Auswertung gingen alle in der bivariaten Analyse der Daten weiblicher MS-Patienten und Kontrollpersonen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Variablen ein, mit Ausnahme der Variablen „Tetanusimpfung“. Unter Hinzunahme des Geburtsjahres als definierte eigenständige Risikovariablen gingen insgesamt 23 Variablen in die multivariate Auswertung ein. Nach Elimination von 17 Variablen wiesen alle verbliebenen 6 Variablen einen  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  auf. In die letzte Analyse (vor Elimination der 17. Variablen) gingen 242 MS-Fälle und Kontrollen ein.

Bei der schrittweisen logistischen Regression ergab sich für die Variablen „tierische Fette“ (ORadjust 13,21), „pflanzliche Fette“ (ORadjust 17,67), und „Masern“ (ORadjust 5,24) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Erkrankung an MS.

Die Variablen „Diphtherie-Impfung“ (ORadjust 0,01), „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis) (ORadjust 0,14) und „viele Eier“ (ORadjust 0,31) waren bei den MS-Patientinnen statistisch signifikant seltener als bei den Kontrollpersonen zu beobachten.

Die Tabelle 12 zeigt die adjustierten OR, 95%-KI und  $p$ -Werte der statistisch signifikanten Variablen der multivariaten Analyse weiblicher MS-Patienten und Kontrollpersonen.

**Tab. 12:** Signifikante Ergebnisse des schrittweisen multiplen logistischen Regressionsmodells für weibliche MS-Patienten und Kontrollpersonen.

<b>Variable</b>	<b>OR adjust</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert</b>
tierische Fette	13,21	2,79-62,47	0,0013
pflanzliche Fette	17,67	3,59-86,98	0,0005
Masern	5,24	1,70-16,16	0,0043
Diphtherie-Impfung	0,01	0,00-0,10	0,0001
Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)	0,14	0,05-0,38	0,0001
viele Eier	0,31	0,13-0,72	0,0068

Für **männliche MS-Patienten und Kontrollpersonen** ergab sich wegen zu kleiner Fallzahlen für eine multiple logistische Regression kein interpretierbares Modell.

### 3.2.3 Multivariate Analyse der statistisch signifikanten Ergebnisse der bivariaten Auswertung bei Subgruppenanalyse nach dem Verlaufstyp

Die Analyse der statistisch signifikanten Resultate der bivariaten Auswertung der Daten von **MS-Patienten mit schubförmiger bzw. sekundär chronisch progredienter Verlaufsform (primär schubförmiger Krankheitsbeginn) und aller Kontrollpersonen** erfolgte ebenfalls mittels eines schrittweisen multiplen logistischen Regressionsmodells. Der Grenzwert für statistische Signifikanz bei der multivariaten Analyse wurde auf  $p=0,05$  festgelegt.

In die multivariate Auswertung gingen alle in der bivariaten Analyse der Daten von MS-Patienten mit schubförmiger bzw. sekundär chronisch progredienter Verlaufsform und aller Kontrollpersonen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Variablen ein, mit Ausnahme der Variablen „Tetanusimpfung“. Unter Hinzunahme des Geschlechts und des Geburtsjahres als definierte eigenständige Risikovariablen wurden insgesamt 22 Variablen berücksichtigt. Nach Elimination von 15 Variablen wiesen alle verbliebenen 7 Variablen einen  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  auf. In die letzte Analyse (vor Elimination der 16. Variable) gingen 288 MS-Fälle und Kontrollen ein.

Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Erkrankung an MS wurde für die Variablen „tierische Fette“ (ORadjust 9,36), „pflanzliche Fette“ (ORadjust 27,79), „Mäuse“ (ORadjust 3,24), „Kohleheizung“ (ORadjust 3,22) und „MS in Familie“ (ORadjust 7,35) errechnet.

Ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang mit der MS-Manifestation war für die Variablen „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis) (ORadjust 0,27) und „Diphtherie-Impfung“ (ORadjust 0,01) zu eruieren.

Die Tabelle 13 zeigt die adjustierten OR, 95%-KI und  $p$ -Werte der statistisch signifikanten Variablen der multivariaten Analyse von MS-Patienten mit schubförmigem Krankheitsbeginn und aller Kontrollpersonen.

**Tab. 13:** Signifikante Ergebnisse des schrittweisen multiplen logistischen Regressionsmodells für MS-Patienten mit schubförmiger bzw. sekundär chronisch progredienter Verlaufsform und alle Kontrollpersonen

Variable	OR adjust	95%-KI	p-Wert
tierische Fette	9,36	2,82-31,04	0,0003
pflanzliche Fette	27,79	8,03-96,24	0,0000
Mäuse	3,24	1,45-7,27	0,0046
Kohleheizung	3,22	1,52-6,83	0,0026
MS in Familie	7,35	1,52-35,57	0,0138
Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)	0,27	0,10-0,72	0,0094
Diphtherie-Impfung	0,01	0,00-0,05	0,0000

Für **MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform und alle Kontrollpersonen** ergab sich wegen zu kleiner Fallzahlen für eine multiple logistische Regression kein interpretierbares Modell.



## 4. Diskussion

### 4.1 Allgemeine Anmerkungen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der eigenen Fall-Kontroll-Studie mit der Literatur zu den einzelnen Themenfeldern in Beziehung gesetzt. Zu bedenken ist, dass die meisten der bisherigen Studien nicht umfassend multivariat angelegt waren. Dies gilt auch für die Mehrzahl der neueren Untersuchungen (11,20,38,39,44,68,89,134,135).

### 4.2 Kindliche Infektionen

Die gängigen Infektionen des Kindesalters (Masern, Mumps, Windpocken, Scharlach, Keuchhusten), aber auch der Herpes zoster und die infektiöse Mononukleose, waren Gegenstand bisheriger Fall-Kontroll-Studien (11,13,39,77,81,86,97,106,125). Dabei wurde nur in der Minderzahl der Untersuchungen ein gehäuftes Vorkommen der einen oder anderen Krankheit oder entsprechender Virus-Antikörper berichtet. So geben Lenman und Peters (81), Berr et al. (13) und Ross et al. (106) das häufigere Auftreten von Herpes zoster bei MS-Kranken an, während Operskalski et al. (97) und Martyn et al. (86) über das häufigere Auftreten einer infektiösen Mononukleose in der Vorgeschichte MS-Kranker berichten. Während der Herpes zoster nicht Gegenstand der eigenen Untersuchung war, konnte eine signifikante Häufung von infektiöser Mononukleose in der jetzigen Untersuchung nicht gefunden werden. Dies steht auch im Gegensatz zur bivariaten Auswertung einer kürzlichen Fall-Kontroll-Studie von Wahl (125), hingegen im Einklang mit Gusev et al. (44), Materljan und Sepcic (87) sowie Zilber und Kahana (134), die ebenfalls keine Häufung der infektiösen Mononukleose fanden.

Über eine signifikante Häufung der Masern wurde von Bansil et al. (11), Ghadirian et al. (39) und Matias-Guiu et al. (88) berichtet, während Keuchhusten und Scharlach von Grønning et al. (43) häufiger bei MS-Kranken gefunden wurden. Andere fanden hingegen keinen Unterschied (77). Der eigene Befund eines gehäuften Vorkommens von Masern muss mit Vorbehalt gesehen werden, da er nur in der bivariaten Auswertung und multivariat bei Frauen zu erhalten war. Eine differentielle Fehlklassifikation aufgrund einer Informations-Verzerrung (engl.: information bias) könnte hier teilweise eine Rolle spielen, da mittlerweile die

Vorstellung des Masernvirus als mögliches ätiologisches Agens bei der MS breiteren Eingang in Laienkreise gefunden hat. Auch der Befund einer Assoziation mit MS von Keuchhusten, der nur in der bivariaten Analyse zu erhalten war, muss kritisch betrachtet werden. Hier könnte möglicherweise eine Selektions-Verzerrung (engl.: selection bias) vorliegen, da die Pertussis-Impfung erst Mitte der 1970er Jahre flächendeckend eingeführt wurde. Hinweise auf ein gehäuftes Vorkommen von Scharlach (43) fanden sich in der eigenen multivariaten Studie nicht. Auch ein selteneres Vorkommen der Röteln bei MS-Kranken, wie 1997 von Kurtzke et al. (68) beschrieben, wurde in der eigenen Studie nicht gefunden. Nielsen et al. (95) berichten in einer Kohortenstudie über das gehäufte Auftreten von Poliomyelitis; diese war wegen der Seltenheit dieser Erkrankung nach Einführung der Vakzination nicht Gegenstand der eigenen Untersuchung.

Das Alter, in dem die einzelnen Kindheitsinfektionen auftraten, wurde ebenfalls zuvor vielfach untersucht (19,41). Dabei zeichnet sich eine Tendenz zu einem höheren Erkrankungsalter bei den MS-Kranken ab, ohne dass dies einem Einzelinfekt angelastet werden kann (3,9,19). In der eigenen Untersuchung fand sich ein häufigeres Auftreten von Masern  $\geq 6$  Jahren bei MS-Kranken als bei den Kontrollen. Hingegen wurde ein Unterschied für die Variable „irgendeine Kinderkrankheit ab dem 6. Lebensjahr“ bzw. „irgendeine Kinderkrankheit ab dem 10. Lebensjahr“ nicht gefunden. Bei Patienten mit primär chronisch progredientem Verlaufstyp waren beide Variable sogar unterrepräsentiert. Für die Masern wurde von Materljan und Sepcic (87), Grønning et al. (43), Compston et al. (22), Sullivan et al. (119), Haile et al. (48) und Panelius et al. (98) eine Häufung in höherem Alter bei den MS-Kranken gefunden, und auch der Befund von Matias-Guiu et al. (88), welche eine Häufung im Alter unter 15 Jahren fanden, könnte sich mit dem eigenen decken. Der Befund blieb in der multivariaten Analyse allerdings nicht erhalten, so dass ein Confounding durch die übrigen in das multivariate Modell eingeschlossenen Variablen möglich ist. Daneben könnte hier ebenfalls eine Informations-Verzerrung vorliegen. Für die Röteln, bei denen Kurtzke et al. (68) ein jüngeres Erkrankungsalter fand, zeigten sich in der eigenen Untersuchung keine Auffälligkeiten. Bei Wahl (125) war gehäuft das Auftreten einer Kinderkrankheit nach dem 9. Lebensjahr bei den MS-Kranken gefunden worden, was sich in dieser Form in der jetzigen Studie nicht bestätigte.

### 4.3 Ausgewählte internistische Erkrankungen

Erfragt wurden „rheumatische Erkrankungen“, Nierenbeckenentzündungen (Pyelonephritiden), häufige Blasenerkrankungen, häufige Anginen, Schilddrüsenüberfunktionen (Hyperthyreosen), Schilddrüsenunterfunktionen (Hypothyreosen), Kropfbildung (Struma), Allergien, Läuse- und Zeckenbefall, Mittelohrentzündungen (Otitiden), Nasennebenhöhlenentzündungen (Sinusitiden) und Darmwurmbefall (Helminthosis). Hiervon kam letztlich „häufige Angina“ gehäuft bei der MS vor, während Sinusitis und Darmwurmbefall signifikant seltener bei MS-Fällen als bei den Kontrollen auftraten.

Eine Häufung der Angina kam in der eigenen Untersuchung nur in der bivariaten Auswertung zum Tragen, so dass ein Confounding wahrscheinlich ist. Andererseits wurde eine bivariate Rolle als Risikofaktor auch von Gusev et al. (44) und Materljan und Sepcic (87) gefunden. Ein Confounding durch den Faktor „Tonsillektomie“ ist in der eigenen Studie nach der bivariaten Analyse ausgeschlossen.

„Rheumatische Erkrankungen“ wurden nicht näher differenziert und waren somit relativ unspezifisch; insbesondere konnte keine Trennung nach positiver oder negativer Rheumaserologie vorgenommen werden. In der Befragung wurde allerdings Wert auf eine Abtrennung von degenerativen Gelenkleiden gelegt, die jedoch nicht vollständig möglich war. Eine Abweichung wurde in Einklang mit der Literatur (68,77,134) nicht gefunden.

Eine Hypothyreose wurde bivariat mit grenzwertiger Signifikanz seltener bei allen MS-Kranken, den weiblichen MS-Patienten und Patienten mit schubförmigem Krankheitsbeginn als bei den Kontrollen gefunden. Dies widerspricht der israelischen Studie von Karni et al. (59), die bei Frauen eine Häufung der Hypothyreose beschrieben. Sinusitiden waren bei der bivariaten Auswertung sogar unterrepräsentiert, wobei die fehlende Häufung mit den Angaben von Martyn und Colguhoun (85) und Gusev et al. (44) übereinstimmt, jedoch entgegen der Auffassung von Gay et al. (36) steht, die eine Überrepräsentation von Sinusitiden bei MS-Kranken fanden. Auch multivariat zeigte sich in allen Subgruppen ein Unterschied zwischen MS-Fällen und Kontrollen. Neben Confounding durch unbekanntes Drittvariable könnte evt. auch eine mögliche Selektions-Verzerrung für die Wohnortgröße eine Rolle spielen. Wurmbefall war ebenfalls seltener bei MS-Kranken als bei den Kontrollen, wobei nach der jetzigen Auswertung der eigene Sozialstatus kaum und der des Vaters nicht als Confounder in Frage kommen. Auch eine Selektions-Verzerrung für die Wohnortgröße erscheint nicht plausibel, da hier ein häufigerer Wurmbefall bei den häufiger in ländlicher

Umgebung aufgewachsenen MS-Patienten zu erwarten wäre. Zu diskutieren ist, ob eine vermehrte TH2-Zellantwort durch Wurmbefall (129) das MS-Risiko mindert, wie es beispielsweise in einer tierexperimentellen Studie mit *Trichinella pseudospiralis* angedeutet wurde (18). Auch Wahl (125) fand eine inverse Korrelation des häufigeren Madenwurmbefalls mit dem MS-Risiko. Ein Confounding ist allerdings möglich, da der Befund nur in der bivariaten Analyse zu erhalten war.

#### 4.4 Traumata, Operationen, Anästhesien und Zahnstatus

Erfragt wurden Hirntrauma, Tonsillektomie, Appendektomie, Äther-/ Chloroformnarkose, Kariesbefall und operative Zahnversorgung. Bivariat häufiger wurden die Äther- oder Chloroformnarkose und der Kariesbefall angegeben, letzterer nur bei allen MS-Kranken, den weiblichen MS-Kranken und jenen mit schubförmiger Verlaufsform. Negativ mit der MS assoziiert war die Zahl der Zahnfüllungen bis zum 30. Lebensjahr bei allen, den männlichen und den MS-Kranken mit primär chronisch progredienter Verlaufsform. In der multivariaten Analyse kamen die Befunde nicht mehr zum Tragen. Ein häufigerer Befall mit Karies wurde auch in den Studien von McGrother et al. (89) und Firnhaber und Orth (34) gefunden, während andere diesbezüglich keinen Unterschied fanden (77). Ein Confounding ist nach der eigenen Untersuchung möglich. Im Status der Zahnfüllungen, insbesondere mit Amalgam, war in anderen Studien kein Unterschied gefunden worden (20,34), so dass der eigene Befund eines verminderten Risikos bei höherer Zahl von Zahnfüllungen eventuell durch Konfusion mit unbekanntem Drittvariablen zu erklären ist. Eine alternative Deutung wäre, dass trotz medizinischer Notwendigkeit von Zahnfüllungen diese, z.B. wegen fehlender zahnärztlicher Konsultationen, nicht erfolgten und somit das verminderte Risiko bei höherer Zahl von Zahnfüllungen auch aus der damit verbundenen besseren Behandlung der zugrundeliegenden Karies bei durchgeführten zahnärztlichen Konsultationen bei den Kontrollpersonen resultiert. Dies ist umso glaubwürdiger, als bei einer Altersgrenze von 30 Jahren für die Exposition die Befragung sich bei einem Teil der MS-Patienten in die Krankheitsperiode erstreckte. In jedem Fall kann die Hypothese einer krankheitsfördernden Wirkung von Amalgamplomben (8) nicht gestützt werden. Anästhesien wurden lediglich von Bobowick et al. (16) häufiger bei MS-Kranken als bei Kontrollen gefunden, hingegen konnte ein Unterschied von der Mehrzahl der anderen Autoren nicht bestätigt werden (77). Es sei betont, dass in den meisten Untersuchungen die Art der Anästhesie nicht eingegrenzt wurde, während sie in der eigenen Studie auf die Äther- und Chloroformnarkose restringiert war. Die multivariate Analyse

spricht für eine Konfusion mit Drittvariablen. Für das Hirntrauma, für das in der eigenen Studie eine zumindest kurzfristige Bewusstlosigkeit gefordert wurde, konnte im Einklang mit einigen Untersuchern (44,77,115), jedoch im Gegensatz zu anderen (16,25,87), bereits bivariat kein abweichendes Risiko gefunden werden.

#### 4.5 Medikamente

Erfragt wurden Ovulationshemmer, Schilddrüsenhormone und Kopfschmerzmittel. Nur für Patienten mit primär chronischem Krankheitsbeginn ergab sich bivariat ein vermindertes Risiko für Kopfschmerzmedikamente. Für die Antibabypille wurde in bisherigen Fall-Kontroll-Studien (77) und drei Kohortenstudien (54,121,124) keine Assoziation mit dem MS-Risiko gefunden. Die anderen beiden Medikamentengruppen waren bislang noch nicht untersucht worden und bedürfen der weiteren Überprüfung.

#### 4.6 Wohn- und Sanitärverhältnisse

Gefragt wurde nach „feuchter Wohnung“ im ganzen Leben bis zum Untersuchungszeitpunkt sowie den Heizungsverhältnissen und der Wasser- und Abwasserversorgung während der Kindheit. Bivariat signifikant häufiger bei den MS-Kranken war die Kohleheizung gegenüber anderen Heizungstypen vertreten, und signifikant seltener waren ein Klärwerk sowie bei allen MS-Kranken grenzwertig signifikant seltener ein Kanalisationsanschluss vorhanden. Für die Holzheizung als Hauptheiztyp ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der Befund einer Assoziation mit der Kohleheizung blieb auch in der multivariaten Analyse signifikant. Zu erwägen wären Abbauprodukte der Kohle bzw. das Einatmen von Kohlestaub, wenngleich sich aus dem Berufsmuster MS-Kranker hierfür bislang kein Anhalt ergeben hat (74). Möglich ist aber auch eine Selektions-Verzerrung für die Wohnortgröße, für die nicht adjustiert werden konnte. Hinsichtlich der Abwasserversorgung war von Zilber und Kahana (134) bivariat ein protektiver Effekt einer unzureichenden Abwasserversorgung gefunden worden, wenngleich dies nicht von der Variablen „sozioökonomischer Status“ getrennt werden konnte; diese scheidet in der eigenen Studie als Risikofaktor mit übergeordnetem Charakter weitgehend aus. Warren et al. (127) hingegen fanden eine häufigere primitivere Wasserversorgung bei den MS-Kranken als bei den Kontrollen. In der großen Mehrzahl der Studien wurden keine Unterschiede in den sanitären Verhältnissen gefunden (74,77). In der

eigenen Untersuchung ist nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse ein Confounding wahrscheinlich.

#### 4.7 MS in der Familie und in der Umgebung

Aufgeführt in dieser Fragenserie waren die familiäre MS, die MS in Nachbarschaft und Bekanntenkreis und das spätere Vorkommen der MS-Erkrankung bei ehemaligen Kindheits- und Jugendbekanntem. Während sich in der bivariaten Analyse die familiäre MS als signifikante und die MS im Bekanntenkreis bei allen MS-Kranken und denen mit schubförmiger Verlaufsform als grenzwertig signifikante Risikovariablen abzeichneten, ergab die multivariate Analyse nur bei schubförmigem KHB einen Anhalt für die familiäre MS als eigenständigen Risikofaktor. Andererseits war sie in zahlreichen Studien (13,47,51,62,63,73,77,87,91,105,116,126,127,128) als Risikofaktor bestätigt worden. In Zwillingsstudien zeigte sich ein etwa um das 6,5-fache erhöhtes MS-Erkrankungsrisiko monozygoter gegenüber dizygoter Zwillinge (112). Willer et al. (132) fanden allerdings kürzlich eine höhere Konkordanzrate bei eineiigen gegenüber zweieiigen Zwillingen nur bei Frauen. Nur Körting et al. (63) konnten auch für MS-Kontakte ein signifikantes Risiko herausarbeiten; dieser Befund ist nach der jetzigen Analyse konfundiert.

#### 4.8 Sozialstatus

Für den Sozialstatus, ausgedrückt in einer manuellen oder nicht-manuellen Tätigkeit, des Vaters ergab sich keine Abweichung, und auch für den Sozialstatus des Probanden selbst zeigte sich lediglich bei Männern ein erhöhtes Risiko für den höheren Status, so dass diese Variable praktisch nicht als Confounder in Frage kommt. In der gematchten Studie von Wahl (125) waren der eigene Status und der des Vaters signifikante Variablen, wobei jeweils der höhere Status ein Risikofaktor war, obwohl im Vergleich zur hessischen Bevölkerung der Unterschied nicht signifikant war (72). Eine Selektions-Verzerrung konnte dabei nicht ausgeschlossen werden. Auch in der Literatur besteht ein Trend zu Gunsten eines höheren Sozialstatus bei MS-Kranken als bei Kontrollpersonen (55,69,84). Eine Möglichkeit, den eigenen Befund zu erklären, wäre ein indirekter Zusammenhang mit der Wohnortgröße; durch Selektions-Verzerrung könnten nicht-manuelle Tätigkeiten in der Kontrollgruppe zu hoch geschätzt und ein tatsächlicher Unterschied damit verwischt worden sein.

## 4.9 Ernährung und Zigarettenkonsum

Erfragt wurden der Muttermilch- bzw. Ammenmilchkonsum, der Fettreichtum der Ernährung und der Reichtum speziell an tierischem Fett, die Frage der Hausschlachtung, der Butter- bzw. Margarinekonsum, der Verbrauch von Pflanzenfett, der Milch- und Ziegenmilchverbrauch und der Konsum von unpasteurisierter Milch, der Eierverbrauch, der Genuss von Rohkost, von Gehirn und von Hirnwurst. In der bivariaten Analyse wiesen von den genannten Variablen die Faktoren „tierisches Fett“, „Hausschlachtungen“ und „pflanzliches Fett“ eine signifikante Häufung bei den MS-Kranken auf, während Eier in geringerem Maße verzehrt wurden. In der multivariaten Auswertung waren pflanzliches und tierisches Fett positiv und der Eierkonsum bei Frauen negativ mit dem MS-Risiko verknüpft. Hinsichtlich der Einordnung von tierischem Fett als Risikofaktor steht die Studie in Einklang mit der großen Mehrzahl der ökologischen Untersuchungen (31,77,78) und einer kürzlichen Fall-Kontroll-Studie (38). Die Häufung von Pflanzenfett, die auch in der logistischen Regression hochsignifikant war, ist vorläufig nicht erklärt. Bei Wender (131) fand sich im Gegensatz hierzu ein geringerer Konsum von pflanzlichen Fetten bei MS-Kranken. Weitere Schlussfolgerungen sind vorerst aus diesem Befund nicht ableitbar. Auch der scheinbar protektive Einfluss einer eierreichen Diät bedarf der weiteren Klärung. Für den Faktor Muttermilch, bei dem in der eigenen Untersuchung nicht nach der Dauer des Stillens unterschieden wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied. Dies steht im Einklang mit Spencely et al. (117), Cendrowski et al. (21), Berr et al. (13), Tarrats et al. (120) und Pisacane et al. (100). Nach den Studien von Pisacane et al. (100) und von Tarrats et al. (120), in der die Variable nach Zeiträumen des Muttermilchkonsums aufgegliedert war, ergab sich allerdings ein protektiver Effekt dieses Faktors. Der Genuss von Hirn war in der eigenen Studie nur bei MS-Patienten mit primär chronisch progredientem Krankheitsbeginn signifikant häufiger, was im Einklang mit Poskanzer et al. (101) auf den Orkney- und Shetlandinseln steht. Da hier aber in der eigenen Studie auch ein Power-Problem, d.h. eine zu geringe Zahl von Personen mit positiver Exposition in beiden Gruppen, bestehen könnte, sollte diese Variable in größeren Fall-Kontroll-Studien weiter untersucht werden. Die Frage des Konsums geräucherter Fleischprodukte wurde in der jetzigen Untersuchung nicht betrachtet. Ein erhöhtes Risiko war in einer gesonderten Auswertung evident (37) im Einklang mit Sepcic et al. (114) und Wahl (125).

## 4.10 Tierkontakte

Untersucht wurden Mäuse- und Rattenkontakte während der Kindheit. Für beide Tiere wurde eine erhöhte Odds-Ratio ermittelt, und auch die Adjustierung in der logistischen Regression ergab ein erhöhtes Risiko für Mäusekontakte. Dies steht in Einklang mit Alter und Speer (4). Auch in der Studie von Wahl (125), in der Kontakte mit Mäusen und Ratten zwar erfragt, aber nicht ausgewertet wurden, waren diese Variablen in der bivariaten Auswertung trotz Matching für den Faktor Wohnortgröße signifikant häufiger bei MS-Patienten (A. Wahl, persönliche Mitteilung). Diese Variable sollte ebenfalls in weiteren Fall-Kontroll-Studien untersucht werden.

## 4.11 Impfungen

Bei den angesammelten Daten der MS-Kranken waren die Impfungen, die bis zum 20. Lebensjahr vorgenommen wurden, herausgestellt und gesondert in die Datei „MS General“ eingetragen worden. Im einzelnen handelte es sich um Impfungen gegen folgende Krankheiten: Poliomyelitis, Pocken (nur Drittimpfung), Tetanus, Diphtherie, Grippe und Tuberkulose (BCG-Impfung). Bei den Kontrollpersonen wurden alle Impfungen bis zum 20. Lebensjahr ermittelt. Es sei betont, dass die Quelle der Information bei den MS-Kranken unterschiedlich war; bei der Mehrzahl der untersuchten MS-Kranken wurde die Impfhäufigkeit durch einfache Befragung eruiert, während bei etwa einem Drittel genauere Impfdokumente zugänglich waren. Bei den Kontrollpersonen wurden die Impfungen hingegen durchgehend durch einfache Befragung ermittelt, so dass hier theoretisch eine Informations-Verzerrung vorliegen könnte.

In der bivariaten Analyse waren bei den MS-Kranken die Polio-, Diphtherie- und Tetanusimpfung signifikant protektiv, während für die Pockenwiederimpfung (Drittimpfung) kein Unterschied festzustellen war. In der multivariaten Auswertung blieb die Diphtherieimpfung auf dem genannten Niveau signifikant, während die Tetanus-Impfung nicht berücksichtigt wurde.

In der Literatur sind die Angaben zu Impfungen widersprüchlich. Eine signifikant verminderte Häufigkeit der Polio- und der Diphtherie-Tetanus-Pertussis (DTP)-Impfung wurde auch von Bansil et al. (11) und eine verminderte Frequenz der Diphtherie-, Pocken- und Tetanusimpfung von Kurtzke et al. (68) gefunden. Zilber und Kahana (134) gaben eine



verminderte Häufigkeit der oralen Polio- und der Tetanusimpfung an, während Riikonen (103) eine vermehrte Häufigkeit der Polioimpfung vor Auftreten einer Optikusneuritis fand. Andere Autoren (77,81,125) konnten hingegen keinen Unterschied in der Impfhäufigkeit gegenüber Polio, Pocken, Diphtherie und Tetanus, feststellen. Es fällt aber auf, dass die neueren Arbeiten ähnliche Ergebnisse zeigten wie die eigene. Die Impfung gegen Hepatitis B, die im Fall-Kontroll-Ansatz (23,123)\* und im Kohortendesign (7) keinen signifikanten Risikofaktor darstellte, war nicht Gegenstand der eigenen Untersuchung. Bei allen genannten Untersuchungen wurde die Frage nur im bivariaten Ansatz untersucht. Die Tatsache, dass die signifikant seltenere Diphtherieimpfung in der eigenen Studie auch in der logistischen Regression signifikant war, spricht zumindest gegen eine Konfusion durch eine in das Modell eingeschlossene bekannte Drittvariable, beispielsweise das Geburtsjahr. Auch der Sozialstatus kommt theoretisch nicht als verzerrendes Moment infrage. Die genaue Bedeutung von Impfungen, insbesondere auch als protektives Element bei der MS, bedarf in jedem Fall der weiteren Klärung. Die eigene Studie und die zahlreichen Literaturangaben (11,68,77,81,125,134) sprechen in jedem Fall stark dagegen, dass Impfungen gegen die genannten Erreger einen Risikofaktor für die MS darstellen. Die Frage der schubinduzierenden Wirkung von Impfungen wurde nicht untersucht. Hier ist, abgesehen von der Grippe- und BCG-Impfung, die Datenlage z.Zt. noch nicht ausreichend (23,103,110).

---

\* **Nachtrag:** Kürzlich wurde eine sog. genestete FKS mit 163 MS-Kranken und 1604 Kontrollpersonen veröffentlicht, in der ein erhöhtes MS-Risiko für Personen mitgeteilt wurde, die innerhalb von 3 Jahren zuvor eine Hepatitis B-Impfung verabfolgt bekamen (OR 3,1; 95%-KI: 1,5-6,3) (Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H: Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study. *Neurology* 2004; 63: 838-842). In dem beiliegenden Kommentar wurde zu einer vorsichtigen Interpretation dieses Befundes geraten (Naismith RT, Cross AH: Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis ? *Neurology* 2004; 63: 772-773).

#### 4.12 Eigene Befunde im Vergleich mit der gematchten Fall-Kontroll-Studie der eigenen Arbeitsgruppe

Die jetzige Fall-Kontroll-Studie weist in ihren Ergebnissen Differenzen zu einer vorausgegangenen Fall-Kontroll-Studie aus dem selben Krankengut, jedoch mit einer völlig andersartig zusammengesetzten hospitalisierten Kontrollgruppe auf (125). Die signifikanten und grenzwertig signifikanten Befunde in der bivariaten Auswertung von Wahl (125) und der jetzigen eigenen Studie sind in Tabelle 14 aufgeführt. Bei der Studie von Wahl (125) handelte es sich um eine gematchte Studie mit 250 MS-Fällen und 250 Kontrollpersonen, die allesamt aufgrund der Originalfragebögen ausgewertet wurden. Die eigene Studie betrachtete eine zunächst nur annähernd nach Geschlecht und Alter angegliche Vergleichsgruppe, deren endgültige Angleichung erst in der Analyse mittels logistischer Regression erfolgte. Die Kontrollgruppen in beiden Studien waren beide hospitalisiert, jedoch unterschiedlich in ihren Diagnosen: die Kontrollgruppe von Wahl (125) umfasste nahezu ausschließlich Patienten mit Rückenschmerzproblemen (meist infolge lumbalen Bandscheibenvorfalles), während sich die eigene Kontrollgruppe aus operierten chirurgischen Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen (meist Z.n. Appendektomie, Z.n. Herniotomie, Z.n. Cholezystektomie und Z.n. Thyreoidektomie) zusammensetzte. Namentlich in der Wohnortgröße bestand eine Diskrepanz, in dem wahrscheinlich mehr MS-Fälle als Kontrollen ländlicher Herkunft waren. Dies reflektiert eine Selektionsverzerrung, die nicht korrigiert werden konnte. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass viele Variable der eigenen Studie nur bis zum 20. Lebensjahr erfasst wurden, während sie in der Studie von Wahl für die ganze Lebenszeit bis zum Beginn der MS bzw. eines korrespondierenden Alters bei den Kontrollpersonen erfragt wurden. Dies trifft für die Variablen „Läuse“, „Appendektomie“, „Angina“, „Hypothyreose“, „Sinusitis“, „Äther- und Chloroformnarkose“, „Pockenimpfung“, „Polioimpfung“, „Tetanuserkrankung“ und „Diphtherieimpfung“ zu.

Insofern sind die Daten beider Studien nicht durchgehend vergleichbar. Andere Variable waren nicht in beiden Untersuchungen einbegriffen; dies gilt für „häufiges Spielen an Industrieanlagen“ und „Holzkontakte während der Kindheit“ wie auch den ländlichen Wohnort in der Untersuchung von Wahl bzw. die Kontakte zu Mäusen und Ratten in der eigenen Untersuchung. Letztlich divergent sind somit die Variablen „Masern“, „Scharlach“, „tierisches Fett“, „Hausschlachtungen“, „Pflanzenfett“, „MS im Bekanntenkreis“, „Kohleheizung als Kind“, „Karies“, „> 5 Zahnfüllungen“, „viele Eier“ und „Klärwerk als Kind“ bzw. „Kanalisationsanschluss als Kind“ in der eigenen Auswertung und die Variablen

„verminderter Ziegenmilchkonsum“ und „erhöhter Butterverbrauch“ in der Auswertung von Wahl (125). Es sei betont, dass von den letztlich auch in multivariater Auswertung signifikanten Befunden nur für die Variablen „Masern“, „Karies“, „tierisches Fett“, „pflanzliches Fett“ und „Kohleheizung“ eine tatsächliche Diskrepanz besteht, die weiter abzuklären bleibt. Inwieweit eine Selektionsverzerrung durch die übergeordnete Variable „Wohnortgröße in der Kindheit“ besteht, bleibt zunächst offen.

## 5. Zusammenfassung

Genetisch prädisponierende Faktoren und äußere Einflussfaktoren haben eine wesentliche ätiopathogenetische Bedeutung bei der multiplen Sklerose. Zahlreiche Fall-Kontroll-Studien und eine zunehmende Anzahl von Kohorten-Studien wurden zur Aufdeckung äußerer Risikofaktoren durchgeführt. Dennoch bleibt bis heute die Ätiologie der multiplen Sklerose weiterhin rätselhaft. In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurden Daten von 538 MS-Patienten, die im Laufe einer Langzeitstudie zur multiplen Sklerose in Südhessen von 1979 bis 1998 mittels eines ausführlichen Interviews befragt wurden, mit den Daten von 102 ebenfalls durch Interview befragten stationär chirurgischen Kontrollpersonen verglichen. Die Studie bezog sich hauptsächlich auf Einflüsse in der Kindheit und Jugend.

Im Jahre 1998 wurden 102 Patienten (68 Frauen, 34 Männer), die in der Mehrzahl zur Durchführung einer Appendektomie, Thyreoidektomie, Herniotomie oder Cholezystektomie in der Chirurgischen Klinik des Evangelischen Krankenhauses Elisabethenstift in Darmstadt stationär behandelt wurden, während ihres stationären Aufenthaltes befragt. Ausgeschlossen waren Patienten mit malignen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und multimorbide, schwer kranke Patienten. Alle Kontrollpersonen wurden ausschließlich durch den Autor befragt. Von 1979 bis 1998 wurden insgesamt 538 multiple Sklerose-Patienten des Areals Südhessen, die zwischen 1938 und 1978 geboren wurden, ebenfalls mittels Fragebogen erfasst (364 Frauen, 174 Männer). Die meisten Befragungen erfolgten durch ein und denselben Untersucher (K. Lauer). Erfragt wurden zahlreiche Expositionen im Sinne der Hypothesengenerierung aus folgenden Bereichen: Kindliche Infektionen, ausgewählte internistische Erkrankungen, Traumata, Operationen und Anästhesien, Medikamente, Zahnstatus, Ernährung, Zigarettenkonsum, Wohn- und Sanitärverhältnisse, multiple Sklerose in Familie und Umgebung sowie Sozialstatus.

In der bivariaten Auswertung wurden für jede Variable die Odds Ratio (OR) und das 95%-Konfidenzintervall (KI) errechnet und der p-Wert wurde mit dem Chi<sup>2</sup>-Test bzw. mit dem zweiseitigen Fisher-Test ermittelt. Hierzu wurde das Statistikprogramm Epi Info 6.0 verwendet. Für die multivariate Auswertung wurde eine schrittweise logistische Regressionsanalyse mit jeweiliger Elimination einer Variablen bis zum Signifikanzniveau ( $p \leq 0,05$ ) vorgenommen. In die multivariate Analyse gingen alle signifikanten Variablen der bivariaten Auswertung ( $p \leq 0,05$ ) sowie Geschlecht und Geburtsjahr ein. Die Variable „Tetanusimpfung“ wurde nicht mit einbezogen. Primäre Nachteile der vorliegenden Fall-

Kontroll-Studie sind die unterschiedlichen Befragungszeiträume und Interviewer bei den Fällen und Kontrollen, weiterhin die Tatsache, dass der Fragebogen nur eine Reliabilität für eine eingeschränkte Zahl von Variablen bei den MS-Fällen und eine unbekannte Validität aufweist. Alter und Geschlecht wurden durch die Einbeziehung in die multivariate Auswertung kontrolliert.

Bei der bivariaten Auswertung der Daten aller MS-Patienten und Kontrollpersonen waren die Variablen „Masern“, „Masern  $\geq$  6 Jahre“, „Keuchhusten“, „oft Angina“, „Aether-/Chloroformnarkose“, „Karies“, „Konsum tierischer Fette“, „Hausschlachtung“, „Konsum pflanzlicher Fette“, „MS in der Familie“, „Kohleheizung“, „Kontakt zu Mäusen“ sowie „Kontakt zu Ratten“ mit einem signifikant erhöhten MS-Risiko assoziiert. Für das Vorhandensein von MS im Bekanntenkreis zeigte sich eine grenzwertig signifikante positive Assoziation. Die Variablen „Windpocken“, „Nasennebenhöhlenentzündung“ (Sinusitis), „Darmwürmer“ (Helminthosis), „>5 Zahnfüllungen“, „Polio-Impfung“, „Tetanus-Impfung“, „Diphtherie-Impfung“, „Konsum vieler Eier“ und „Abwasserentsorgung über Klärwerk“ waren signifikant invers mit MS assoziiert; für „Scharlach“, „Hypothyreose“ und „Abwasserentsorgung über ausgebaute Kanalisation“ ergab sich eine grenzwertig signifikante negative Assoziation.

Außerdem erfolgten getrennte bivariate Auswertungen für die Subgruppen „weibliche MS-Patienten“, „männliche MS-Patienten“, „MS-Patienten mit schubförmigem Krankheitsbeginn“ und „MS-Patienten mit primär chronisch progredienter Verlaufsform“ mit den jeweiligen Kontrollpersonen.

In den multivariaten Auswertungen ergaben sich für die Variablen „pflanzliche Fette“, „tierische Fette“, „Masern“ (bei Frauen), „Mäuse“, „MS in Familie“ (bei MS-Patienten mit schubförmigem Krankheitsbeginn) und „Kohleheizung“ positive Korrelationen zur multiplen Sklerose. Negativ korrelierend waren „Diphtherie-Impfung“, „Sinusitis“ und „viele Eier“ (bei Frauen). Der vermehrte Konsum tierischer Fette bei den MS-Kranken steht in Einklang mit zahlreichen Untersuchungen, während die gefundene Häufung von Pflanzenfett vorerst nicht erklärt ist. Zahlreiche andere Studien bestätigen auch das Vorhandensein einer multiplen Sklerose in der Familie als Risikofaktor. Ein erhöhtes Risiko für Mäusekontakte und Kohleheizung sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Für den bei den MS-Kranken gefundenen, selteneren Befall mit Würmern deutet sich eine biologische Plausibilität über die vermehrte TH2-Zellantwort bei Wurmbefall an. Zum Auftreten von Sinusitiden, das

in der eigenen Studie seltener bei den Fällen war, liegen kontroverse Befunde bisheriger Untersuchungen vor. Ein protektiver Einfluss der Diphtherieimpfung wurde ebenfalls von anderen Untersuchern gefunden und sollte weiter überprüft werden.

Letztendlich ist in der vorliegenden Arbeit eine Selektions-Verzerrung des MS-Risikos durch die ländliche Wohnortgröße, die nicht kontrolliert werden konnte, nicht auszuschließen, so dass eine zunächst vorsichtige Interpretation am Platze ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM: Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation and other variables. *Acta Neurol Scand* 1960; 35 (Suppl.147): 132-147
2. Allen I, Brankin B: Pathogenesis of multiple sclerosis. The immune diathesis and the role of viruses. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 95-105
3. Alperovitch A: Multiple sclerosis. In: Hofmann A, Mayeux R (Hrsg) *Investigating neurological disease. Epidemiology for clinical neurology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 196-204
4. Alter M, Speer J: Clinical evaluation of possible etiological factors in multiple sclerosis. *Neurology* 1968; 18: 109-116
5. Alter M, Kahana E, Loewenson R: Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 1978; 28: 1089-1093
6. Andersen E, Isager H, Hyllested K: Risk factors in multiple sclerosis: tuberculin reactivity, age at measles infection, tonsillectomy and appendectomy. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 131-135
7. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM: Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-332
8. Baasch E: Theoretische Überlegungen zur Ätiologie an Sclerosis multiplex. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1966; 98: 15-19
9. Bachmann S, Kesselring J: Multiple sclerosis and infectious childhood diseases. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 154-160

10. Bansil S, Cook CD, Rohowsky-Kochan C: Multiple sclerosis: immune mechanism and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37(Suppl.): 87-101
11. Bansil S, Singhal BS, Ahuja GK, Riise T, Ladiwala U, Behari M, Cook SD: Multiple sclerosis in India: a case-control study of environmental exposures. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 90-95
12. Bauer HJ: Communication to: Judgement of the validity of a clinical MS diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1972; 50 (Suppl.58): 71-74
13. Berr C, Puel J, Clanet M, Ruidavets JB, Mas JL, Alperovitch A: Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrénées, France. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 46-50
14. Betensky RA, Stark PC, Finkelstein DM: Statistical principles and methods for the analysis of clinical studies. In: Batchelor T, Cudkowicz ME (Hrsg.) *Principles of neuroepidemiology*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001: 9-25
15. Bland M: *An introduction to medical statistics*. Oxford: Oxford University Press, 2000
16. Bobowick AR, Kurtzke JF, Brody JA, Hrubec Z, Gillespie M: Twin study of multiple sclerosis. An epidemiologic inquiry. *Neurology* 1978; 28: 978-987
17. Boiko AN, Deomina TL, Lauer K, Riise T, Gusev EI: Results of a case-control study of multiple sclerosis in Moscow points to the importance of nutrition in childhood. *J Neuroimmunol* 1995; (Suppl 1): 58
18. Boles LH, Montgomery JM, Morris J, Mann MA, Stewart GL: Suppression of multiple sclerosis in the rat during infection with *Trichinella pseudospiralis*. *J Parasitol* 2000; 86: 841-844
19. Casetta I, Granieri E: Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology. *Neurovirol* 2000; 6: 147-151



20. Casetta I, Ivernizzi M, Granieri E: Multiple Sclerosis and dental amalgam: a case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 134-137
21. Cendrowski W, Wender M, Dominik W, Flejsierowicz Z, Owsianowski M, Popiel M: Epidemiological study of multiple sclerosis in Western Poland. *Eur Neurol* 1969; 2: 90-108
22. Compston DAS, Vakarelis BN, Paul E, McDonald WI, Batchelor JR, Mims CA: Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls. *Brain* 1986; 109: 325-344
23. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S: Vaccination and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2001; 344: 319-326
24. Cornfield J: A statistical problem arising from retrospective studies. In: Neyman J (Hrsg.) *Proceedings of the Third Berkeley's Symposium. Volume IV.* Berkeley: University of California Press, 1956: 135-148
25. Currier RD, Martin EA: Prior events in multiple sclerosis. *Neurology* 1974; 24: 748-754
26. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RC, Sullivan K, Fagan RF, Arner TG: Epi Info, version 6.02: a word processing, data base, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta GA: Center for Disease Control and Prevention, 1994
27. Dean G: Epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1984; 3: 58-73
28. Dean G, Kurtzke JF: On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Brit Med J* 1971; 3: 725-729
29. Dean G, Gray R: Do nurses or doctors have an increased risk of developing multiple sclerosis ? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 899-902

30. Ehrlich GD, Glaser JB, Bryz-Gornia V, Maese J, Waldmann TA, Poiesz BJ, Greenberg SJ, The HTLV-MS Working Group: Multiple sclerosis, retroviruses and PCR. *Neurology* 1991; 41: 335-343
31. Esparza ML, Sasaki S, Kasteloot H: Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 733-737
32. Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL: Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 2003; 14: 413-419
33. Firnhaber W: Vorkommen der multiplen Sklerose und epidemiologische Aspekte in einem umschriebenen Gebiet Südniedersachsens – Organisation eines Areals für prospektive Langzeitbeobachtungen. Göttingen: Habilitationsschrift, 1969
34. Firnhaber W, Orth H: Über die pathogenetische Bedeutung von Zahnerkrankungen und Zahnbehandlungen bei der Multiplen Sklerose. *J Neurol* 1977; 215: 141-149
35. Gale CR, Braidwood EA, Winter PD, Martyn CN: Mortality from Parkinson`s disease and other causes in men who were prisoners of war in the Far East. *Lancet* 1999; 354: 2116-2118
36. Gay D, Dick G, Upton G: Multiple sclerosis associated with sinusitis: case-controlled study in general practice. *Lancet* 1986; 1: 815-819
37. Geilenkeuser M, Griesenbeck K, Firnhaber W, Lauer K: The intake of defined meat products in multiple sclerosis (MS): a case-control study. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl.1): 204
38. Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morrisset R: Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 845-852

39. Ghadirian P, Dadgostar P, Azani R, Maisonneuve P: A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Publ Health* 2001; 92: 281-285
40. Godec MS, Asher DM, Murray RS, Shin ML, Greenham LW, Gibbs CJ, Gajdusek DC: Absence of measles, mumps and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1992; 32: 401-404
41. Granieri E, Casetta I: Common childhood and adolescent infections and multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl. 2): 42-54
42. Greenberg SJ: Human retroviruses and demyelinating diseases. *Neurol Clin* 1995; 13: 75-97
43. Grønning M: The epidemiology of multiple sclerosis in Norway: a 50 year follow up in a stable population. In: Firnhaber W, Lauer K (Hrsg.) *Multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update*. Alsbach-Bergstrasse: LTV Press, 1994: 62-66
44. Gusev E, Boiko A, Lauer K, Riise T, Deomina T: Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 386-394
45. Haahr S, Koch-Henriksen N, Møller-Larsen A, Eriksen LS, Andersen HMK: Increased risk of multiple sclerosis after late Epstein-Barr virus infection: a historical prospective study. *Mult Scler* 1995; 1: 73-77
46. Haase AT, Stowring L, Ventura P, Burks J, Ebers G, Tourtellotte W, Warren K: Detection by hybridisation of viral infection of the human central nervous system. *Ann NY Acad Sci* 1984; 436: 103-108
47. Hader WJ, Elliot W, Ebers GC: Epidemiology of multiple sclerosis in London and Middlesex county, Ontario, Canada. *Neurology* 1988; 38: 617-621

48. Haile R, Smith P, Read D, Nassim D, Warlow C, Russel WC: A study of measles virus and canine distemper virus antibodies, and of childhood infections in multiple sclerosis patients and controls. *J Neurol Sci* 1982; 56: 1-10
49. Haldane JBS: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 1995; 20: 309-311
50. Hammond SR, English DR, McLeod JG: The age-range of risk of developing multiple sclerosis. Evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000; 123: 968-974
51. Helmick CG, Wrigley JM, Zack MM, Bigler WJ, Lehman JI, Janssen RS, Hartwig EC, Witte JJ: Multiple sclerosis in Key West, Florida. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 935-949
52. Hennekens CH, Buring JE: *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1987
53. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A: Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53: 1711-1718
54. Hernán MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A: Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 848-853
55. Hernán MA: Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology* 2001; 12: 301-306
56. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A: Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 69-74
57. Johansen C, Koch-Henriksen N, Rasmussen S, Olsen JH: Multiple sclerosis among utility workers. *Neurology* 1999; 52: 1279-1282
58. Kam-Hansen S, Lu CZ, Fredrikson S, Baig S: Retrovirus in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 467-471

59. Karni A, Abramsky O: Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999; 53: 883-885
60. Kennedy PGE: The use of molecular techniques in studying viral pathogenesis in the nervous system. *Trends Neurosci* 1990; 13: 424-431
61. Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, Loftus EV, Melton LJ, O'Brien PC, Rodriguez M, Phillips SF: Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 802-806
62. Koch-Henriksen N: An epidemiological study of multiple sclerosis. Familial aggregation, social determinants and exogenous factors. *Acta Neurol Scand* 1989; 80 (Suppl. 124): 1-123
63. Körting HJ, Hindersin P, Küstner R, Müller A, Sachs H: Epidemiologische Studie zur Ätiopathogenese der multiplen Sklerose. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1984; 36: 696-701
64. Koprowski H, De Freitas EC, Harper ME, Sandberg-Wollheim M, Sheremata WA, Robert-Guroff M, Saxinger CW, Feinberg MB, Wong-Staal F, Gallo RC: Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature* 1985; 318: 154-160
65. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
66. Kurtzke JF: Epidemiology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Koetsier JC (Hrsg.) *Handbook of clinical neurology*, vol 47: Demyelinating diseases. Amsterdam: Elsevier, 1985: 259-287
67. Kurtzke JF: Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382-427

68. Kurtzke JF, Hyllested K, Arbuckle JD, Brønnum-Hansen H, Wallin MT, Heltberg A, Jacobsen H, Olsen A, Eriksen LS: Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 7. Results of a case-control questionnaire with multiple controls. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 149-157
69. Kurtzke JF, Page WF: Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. VII. Risk factors for MS. *Neurology* 1997; 48: 204-213
70. Lauer K, Firnhaber W, Reining R, Leuchtweis B: Epidemiological investigations into multiple sclerosis in Southern Hesse. I. Methodological problems and basic epidemiological characteristics. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 257-265
71. Lauer K, Firnhaber W: The reliability of historical data in an epidemiological group of MS patients. Poster-Präsentation auf dem 3<sup>rd</sup> Meeting of the European Neurological Society (ENS) Lausanne (Schweiz), 1992 (Abstract in *J Neurol* 1992; 239 [Suppl. 2]: 74)
72. Lauer K: Deskriptive und analytische Untersuchungen zur Epidemiologie der multiplen Sklerose im Raum Südhessen. Frankfurt a. M.: Habilitationsschrift, 1993
73. Lauer K, Firnhaber W: Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long term study in Southern Hesse, Germany. In: Firnhaber W, Lauer K (Hrsg.) *Multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update*. Alsbach-Bergstrasse: LTV Press, 1994: 147-158
74. Lauer K: Environmental associations with the risk of MS: the contribution of ecological studies. *Acta Neurol Scand* 1995; 91 (Suppl.161): 77-88
75. Lauer K: The Fennoscandian focus of multiple sclerosis and dietary exposures: an ecological comparison. *L'Arcispedale S. Anna di Ferrara* 1996; 66 (Suppl.): 17-18
76. Lauer K: Zur Epidemiologie der Encephalomyelitis disseminata. In: Huffmann G, Braune H-J (Hrsg.) *Zerebrale und spinale Prozesse. Encephalomyelitis disseminata, Epilepsie, degenerative Erkrankungen, Traumen, Tumoren, Rehabilitation*. Reinbek: Einhorn-Press Verlag, 1996: 20-33

77. Lauer K: Die Epidemiologie der multiplen Sklerose. In: Henkes HG, Kölmel HW (Hrsg.) Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems; Landsberg (Lech): Ecomed, 1997: 1-86
78. Lauer K: Diet and multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl.2): 55-61
79. Lauer K: Ecologic studies of multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 2): 18-26
80. Lechi A: Viruses and demyelination in the central nervous system. *Ital J Neurol Sci* 1992; (Suppl.2): 23-26
81. Lenman JAR, Peters TJ: Herpes zoster and multiple sclerosis. *Brit Med J* 1969; 2: 218-219
82. Li J, Johansen C, Brønnum-Hansen H, Stenager E, Koch-Henriksen N, Olsen J: The risk of multiple sclerosis in bereaved parents. *Neurology* 2004; 62: 726-729
83. Lindberg C, Andersen O, Vahlne A, Dalton M, Runmarker B: Epidemiological investigation of the association between infectious mononucleosis and multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 62-65
84. Lowis GW: The social epidemiology of disease with particular emphasis on multiple sclerosis. *Sci Tot Env* 1992; 126: 139-164
85. Martyn CN, Colguhoun I: Radiological evidence of sinus infection in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 925-926
86. Martyn CN, Cruddas M, Compston DAS: Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 167-168
87. Materljan E, Sepcic J: Epidemiology of multiple sclerosis in Croatia. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 192-198

88. Matias-Guiu J, Quilez C, Diaz-Marin C, Falip R, Montiel I, Gonzalez MJ, Ruiz C: Sex and age-matched case-control study for risk factors in multiple sclerosis. *J Neurol* 1996; 243: 84
89. McGrother CW, Dugmore C, Phillips MG, Raymond NT, Garrick P, Baird WO: Multiple sclerosis, dental caries and fillings: a case-control study. *Br Dent J* 1999; 187: 261-264
90. Mehta CR: The exact analysis of contingency tables in medical research. *Stat Meth Med Res*, 1994; 3: 135-156
91. Midgard R, Grønning M, Riise T, Kvåle G, Nyland H: Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 322-328
92. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-65
93. Neutel CI: Multiple sclerosis and the Canadian climate. *J Chron Dis* 1980; 33: 47-56
94. Nicoll JAR, Kinrade E, Love S: PCR-mediated search for herpes simplex virus DNA in sections of brain from patients with multiple sclerosis and other neurological disorders. *J Neurol Sci* 1992; 113: 144-151
95. Nielsen NM, Wohlfahrt J, Melbye M, Rasmussen S, Mølbak K, Askgaard DS, Aaby P: Multiple sclerosis and poliomyelitis. A Danish historical cohort study. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 384-387
96. Norman JE, Kurtzke JF, Beebe GW: Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans. 1. Latitude, climate, and the risk of multiple sclerosis. *J Chron Dis* 1983; 136: 551-559
97. Operskalski EA, Visscher BR, Malmgren RM, Detels R: A case-control study of multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 825-829



98. Panelius M: Studies on epidemiological, clinical and etiological aspects of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1969; 45 (Supp 39): 11-52
99. Perron H, Gratacap B, Lalande B, Genoulaz O, Laurent A, Geny C, Mallaret M, Innocenti P, Schuller E, Stoebner P, Seigneurin JM: In vitro transmission and antigenicity of a retrovirus isolated from a multiple sclerosis patient. *Res Virol* 1992; 143: 337-350
100. Pisacane A, Impagliazzo N, Russo M, Valiani R, Mandarinini A, Florio C, Vivo P: Breast feeding and multiple sclerosis. *Brit Med J* 1994; 308: 1411-1412
101. Poskanzer DC, Sheridan JL, Prenney LB, Walker AM: Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. II. The search for an exogenous etiology. *J Epidemiol Comm Health* 1980; 34: 240-252
102. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G: The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 182-191
103. Riikonen R: The role of infection and vaccination in the genesis of optic neuritis and multiple sclerosis in children. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 425-431
104. Riise T, Moen BE, Kyvik KR: Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13: 718-720
105. Roberts DF, Roberts MJ, Poskanzer DC: Genetic analysis of multiple sclerosis in Shetland. *J Epidemiol Comm Health* 1983; 37: 281-285
106. Ross RT, Cheang M, Landry G, Klassen L, Doerksen K: Herpes zoster and multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 29-32
107. Rothman KJ: No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990; 1: 43-46

108. Rozenberg F, Lefebvre S, Lubetzki C, Lebon P, Lyon-Caen O, Brahic M, Bureau JF: Analysis of retroviral sequences in the spinal form of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 333-336
109. Rudge P: Does a retrovirally encoded superantigen cause multiple sclerosis ? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991; 54: 853-855
110. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB: Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 2002; 59: 1837-1844
111. Sachs L: *Statistische Auswertungsmethoden*. Berlin: Springer-Verlag, 1968
112. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murray TJ, Seland TP, Metz L, Bell R, Duquette P, Gray T, Nelson R, Weinshenker B, Brunet D, Ebers GC: A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-285
113. Schlesselman J: *Case Control Studies. Design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press, 1982
114. Sepcic J, Mesaros E, Materljan E, Sepic-Grahovac D: Nutritional factors and multiple sclerosis in Gorski Kotar, Croatia. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 234-240
115. Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, O'Brien PC, Swanson JW, Rodriguez M: Trauma and multiple sclerosis. A population-based cohort study from Olmsted county, Minnesota. *Neurology* 1993; 43: 1878-1882
116. Souberbielle BE, Martin-Mondière C, O'Brien ME, Carydakis C, Cesaro D, Degos JD: A case-control epidemiological study of MS in the Paris area with particular reference to past disease history and profession. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 303-310
117. Spencely M, Dick G: Breast feeding and multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 216-222

118. StatSoft: Statistica for the Windows™. Tulsa OK: StatSoft Inc., 1994
119. Sullivan CB, Visscher BR, Detels R: Multiple sclerosis and age at exposure to childhood diseases and animals. Cases and their friends. *Neurology* 1984; 34: 1144-1148
120. Tarrats R, Ordoñez G, Rios C, Sotelo J: Varicella, ephemeral breastfeeding and eczema as risk factors for multiple sclerosis in Mexicans. *Acta Neurol Scand* 2002; 195: 88-94
121. Thorogood M, Hannaford PC: The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1296-1299
122. Tola MR, Granieri E, Malagú S, Caniatti L, Casetta I, Govoni V, Paolino E, Cinzia Monetti V, Conducci E, Panatta GB: Dietary habits and multiple sclerosis. A retrospective study in Ferrara, Italy. *Acta Neurologica (Napoli) (New Series)* 1994; 16: 189-197
123. Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Rondé-Oustau V, Jeantaud I, Bégaud B, Alperovitch A: Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 180-186
124. Villard-Mackintosh L, Vessey MP: Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993; 47: 161-168
125. Wahl A: Die Suche nach exogenen Risikofaktoren bei multipler Sklerose: Eine Fall-Kontroll-Studie. Frankfurt a. M.: Med. Dissertation, 2002
126. Warren SA, Warren KG, Greenhill S, Pearson M: How multiple sclerosis is related to animal illness, stress and diabetes. *Can Med Ass J* 1982; 126: 377-385
127. Warren S, Cockerill R, Warren KG: Risk factors by onset age in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 9-17
128. Warren S, Warren KG: Prevalence, incidence and characteristics of multiple sclerosis in Westlock county, Alberta, Canada. *Neurology* 1993; 43: 1760-1763

129. Weinstock JV, Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF, Thompson R: The possible link between de-worming and the emergence of immunological disease. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 334-338
130. Weiss RA, Schulz TF: Editorial: Viruses and multiple sclerosis. *Mult Scler* 1995; 1: 59-60
131. Wender M, Kazmierski R: The descriptive and analytical epidemiology of multiple sclerosis in Western Poland. In: Firnhaber W, Lauer K (Hrsg.) *Multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update*. Alsbach-Bergstrasse: LTV Press, 1994: 241-248
132. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC: Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 22: 12877-12882
133. Zhang SM, Willett WC, Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A: Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1056-1064
134. Zilber N, Kahana E: Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 395-403
135. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, Tommasi MA, Locatelli L, Cazzato G: Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurol Sci* 2003; 24: 242-247

## **Anhang**

Im Anhang wird der zur Befragung der Kontrollpersonen verwendete Fragebogen abgebildet. Weiterhin beinhaltet der Anhang die Danksagung, den Lebenslauf und die ehrenwörtliche Erklärung.

**FRAGEBOGEN**

Name

Geschlecht

Geburtsjahr

---

Wohnort

---

**Spezifische Kinder- und Jugendinfektionen**

	ja	nein	Lebensalter
Masern			
Röteln			
Mumps			
Scharlach			
Diphtherie			
Keuchhusten			
Windpocken			
Pfeiffersches Drüsenfieber			

**Andere Krankheiten bis zum 20. Lebensjahr**

	ja	nein	Kalenderjahr	
Rheumat. Erkrankungen				
Blasenerkrankungen				oft ?
Nierenbeckenentzündungen				oft ?
Mandelentzündungen				oft ?

Schilddrüsenstörungen				Überfunktion ? Unterfunktion ? Struma ?
Allergien				welche ?
Läuse				
Zecken				
Otitis				
Sinusitis				
Hepatitis				
Würmer				
Hirntrauma				
Tierbiss				

### **Operationen**

	ja	nein	Kalenderjahr
Tonsillektomie			
Appendektomie			
Äthernarkose			

Litten Sie in jungen Jahren stark an Zahnkaries ? ja  nein

Wurden mehr als 5 Zahnfüllungen bis zum 30. LJ vorgenommen ? ja  nein

Nikotingenuss ja  nein

### **Medikamenteneinnahme bis zum 20. Lebensjahr**

	ja	nein
--	----	------

Antibabypille		
Schilddrüsenhormone		
Kopfschmerz-/Migränemittel		

### **Impfungen**

	ja	nein	wann
Polio			
Pocken			
Tetanus			
Diphtherie			

### **Ernährung bis zum 16. Lebensjahr**

Wie wurden Sie als Säugling ernährt ?

Muttermilch  Ammenmilch  mit der Flasche

Wie lange ? \_\_\_\_\_

Wie war Ihre Ernährung zusammengesetzt ?

	ja	nein
Fettreich		
Viel tierisches Fett, z.B. Schmalz		
Hausschlachtung		
Überwiegend Butter		
Pflanzenfett/ -öle, z.B. Biskin		
Viel Milch (tgl.)		
Ziegenmilch		



Unpasteurisierte Milch		
Viele Eier		
Viel Rohkost (Obst, Salate)		

Genuss von Hirn und Gelbwurst

	oft	ab und zu	selten	Nie
Hirn				
Gelbwurst				

### **Familien- und Umweltschilderung**

Gibt es multiple Sklerose in Ihrer Familie ?

ja  nein

Bei wem ? \_\_\_\_\_

Gab es MS-Patienten in der Nachbarschaft oder im Bekanntenkreis bis zu Ihrem 30. Lebensjahr ?

ja  nein

Bei wem ? \_\_\_\_\_

Gab es MS-Patienten in der Jugendbekanntschaft ?

ja  nein

Bei wem ? \_\_\_\_\_

### **Berufliche Einflüsse**

Beruf(e) und ausgeübte Tätigkeiten des Vaters

Von – bis

Beruf

Branche

---

---

---

---

### Ihr Beruf und die bisher ausgeübten Tätigkeiten

Von – bis

Beruf

Branche

---

---

---

---

### Wohnverhältnisse

Wohnten oder wohnen Sie in einer feuchten Wohnung ?

ja  nein

Wann ? \_\_\_\_\_

**Wohnsitze von Geburt an :**

Von - bis	Ort	Einwohnerzahl

**Heizung bis zum 16. Lebensjahr:**

Welcher Brennstoff wurde in Ihrer Kindheit bis zum 16. LJ hauptsächlich verwendet ?

Holz

Kohle

Erdöl

Gas

**Trinkwasser bis zum 16. Lebensjahr**

Woher kam in Ihrer Kindheit das Trinkwasser ?

Zentrales Wasserwerk

Quelle

Öffentlicher Brunnen

Hausbrunnen

Aus Fluss oder Bach

**Abwasserentsorgung bis zum 16. Lebensjahr**

Wohin gingen damals die Abwässer ?

Über ausgebaute Kanalisation in Kläranlage

Über ausgebaute Kanalisation in Fluss oder Bach

Ohne Kanalisation über Strassen und Wege in Fluss oder Bach

In Sickergrube o.ä.

Sonstiges

**Tierkontakte bis zum 16. Lebensjahr**

Hatten Sie regelmäßig und über längere Zeit Kontakt zu

Mäusen

Ratten

## **Danksagung**

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. Lauer danke ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation. Insbesondere bedanke ich mich für seine wissenschaftliche Anleitung und engagierte Betreuung bei der Durchführung dieser Studie, seinen fachlichen Rat, die Beratung bei der Anwendung der statistischen Verfahren sowie seine Unterstützung bei der Interpretation der Resultate.

Herrn Prof. Dr. W. Firnhaber danke ich für seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Bei Herrn Dr. Griesenbeck bedanke ich mich für die freundliche Hilfe bei der Bereitstellung von Patienten seiner Klinik als Kontrollpersonen.

Frau Seipp danke ich für ihre stetige Hilfsbereitschaft und die freundliche Atmosphäre bei meinen Tätigkeiten im Institut für Neuroepidemiologie.

Schließlich danke ich meiner Ehefrau, die mir die zeitliche Inanspruchnahme zur Durchführung dieser Studie ermöglichte.

## **Lebenslauf**

### Persönliche Daten

Name	Marcel Geilenkeuser
Geburtsdaten	22. Juli 1965 in Darmstadt
Wohnort	Frankensteinerstr. 141 b, 64297 Darmstadt
Staatsangehörigkeit	deutsch
Religion	evangelisch
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder

### Schulbildung

1971-1975	Grundschule, Andersenschule, Darmstadt-Eberstadt
1975-1978	Gymnasium, Lichtenbergschule, Darmstadt
1978-1985	Gymnasium, Schuldorf Bergstraße, Seeheim-Jugenheim; Abschluss: Abitur

### Wehrdienst

1985-1986	Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in Marburg und Wolfhagen
-----------	--

### Berufsausbildung

1987-1988	Medizinstudium, Universität Göttingen
1988-1993	Medizinstudium, Universität Frankfurt am Main
05.1993-04.1994	Praktisches Jahr in den Städtischen Kliniken Darmstadt
04.1994	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufstätigkeit

05.1994-11.1995	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Elisabethenstift, Darmstadt
11.1995	Erteilung der Approbation als Arzt
11.1995-09.1997	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Elisabethenstift, Darmstadt
10.1997-12.1997	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Parkinson-Klinik, Bad Nauheim
02.1998-09.1998	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Elisabethenstift, Darmstadt
11.1998-10.1999	Tätigkeit als Leitender Arzt im Therapiedorf „Villa Lilly“, Langzeittherapieeinrichtung für Drogenabhängige, Bad Schwalbach
11.1999-06.2001	Tätigkeit als Assistenzarzt in den Kliniken Schmieder, Neurologische Rehabilitationsklinik, Gerlingen
07.2001-10.2004	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik, Bürgerhospital, Stuttgart
11.2002	Anerkennung als Arzt für Psychiatrie durch die Bezirksärztekammer Nordwürttemberg
07.2004	Anerkennung als Arzt für Neurologie durch die Bezirksärztekammer Nordwürttemberg

Darmstadt, 14.12.2004

Marcel Geilenkeuser



## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

### **Risikofaktoren der multiplen Sklerose: Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie**

am Institut für Neuroepidemiologie am Klinikum Darmstadt, Akademisches Lehrkrankenhaus, unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. Lauer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Fakultät beziehungsweise keinem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden in den folgenden Veröffentlichungen dargestellt:

- Risk factors in multiple sclerosis: results of a case-control study. Abstract: J Neurol 2002 (Suppl. 1): 48 (Posterpräsentation 12<sup>th</sup> Meeting of the European Neurological Society (ENS), Berlin, Deutschland, Juni 2002)
- The intake of defined processed meat products in multiple sclerosis (MS): a case-control study. Abstract: J Neurol 2002 (Suppl. 1): 69 (Posterpräsentation 12<sup>th</sup> Meeting of the European Neurological Society (ENS), Berlin, Deutschland, Juni 2002)

Darmstadt, den 14.12.2004

