

**Modellierung von Verweildauern**  
**für Patienten mit Multipler Sklerose (MS)**

Master-Thesis  
im  
Studiengang Statistik  
an der  
Fakultät für Mathematik, Informatik und Statistik  
der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von:  
Nadja Harner

München, den 20. Dezember 2006

Referent:  
Prof. Dr. Ludwig Fahrmeir

In Kooperation mit SLCMSR  
Betreuer: Dr. Christian Lederer

# Kapitel 1

## Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die vermutlich am weitesten verbreitete neurologische Erkrankung unter jungen Erwachsenen (vgl. Compston und Coles, 2002). Um die Erforschung der Ursachen für diese Erkrankung zu unterstützen und die Entwicklung wirksamer Therapien zu beschleunigen, wurde 2001 das Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis Research gegründet. Hier entstand die vorliegende Arbeit, deren Zielsetzung und Motivation im Folgenden vorgestellt werden.

Ziel dieser Master-Thesis war es, ein Modell zu finden, mit dessen Hilfe die Verweildauern von MS-Patienten auf verschiedenen Krankheitsstufen in Abhängigkeit von demographischen und klinischen Merkmalen analysiert werden können. Gegenstand der Betrachtung waren hierbei lediglich permanente Defizite, d. h. vorübergehende Verschlechterungen aufgrund von Schüben wurden nicht berücksichtigt. Als mögliche Level wurden die Kategorien der (E)DSS-Skala (vgl. Kapitel 2) in Betracht gezogen bzw. solche, die sich durch Zusammenfassen benachbarter (E)DSS-Werte aus letzteren ergeben. Hierbei handelt es sich sowohl im Falle der DSS- als auch der EDSS-Skala um ein System, mit dessen Hilfe das Ausmaß der Behinderung bei MS in Form von verschiedenen Kategorien erfasst wird. Darüber hinaus wurde bei der Mo-

dellierung der Tatsache Rechnung getragen, dass der Krankheitsverlauf der MS durch zwei Phasen unterschiedlich schnellen Voranschreitens geprägt ist. Während man davon ausgeht, dass die Defizite vor dem Eintritt der Progression vergleichsweise langsam zunehmen, nimmt man an, dass die Phase ab diesem Zeitpunkt von einem deutlich schnelleren Fortschritt der Erkrankung gekennzeichnet ist. Das erarbeitete Modell wurde anschließend auf einen Datensatz zum natürlichen Krankheitsverlauf bei MS angewandt, der von Prof. Ebers vom Institut für klinische Neurologie der Universität Oxford für diese Zwecke zur Verfügung gestellt wurde.

Kenntnisse über die Verweildauern von MS-Patienten auf unterschiedlichen Krankheitsstufen sowie über demographische und klinische Merkmale, die einen Einfluss auf diese ausüben, sind in verschiedenen Bereichen von Bedeutung. So ist man im Gebiet gesundheits- bzw. pharmaökonomischer Fragestellungen daran interessiert, wie lange sich die Erkrankten auf verschiedenen Krankheitsleveln befinden, da dies großen Einfluss auf die zu erwartenden Kosten und damit auf die zu treffenden Entscheidungen hat. Erkenntnisse darüber, inwiefern bestimmte Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen, können einerseits helfen, Einblicke in die Pathophysiologie der MS zu gewinnen, und andererseits dazu verwendet werden, im Rahmen klinischer Studien Vergleiche zur Wirksamkeit verschiedener Therapieformen zu adjustieren.

In Kapitel 2 wird eine Einführung in die Sachverhalte im Zusammenhang mit der Krankheit MS gegeben, die auch eine Darstellung der verschiedenen Verlaufsformen und eine Erläuterung der bereits angesprochenen DSS-Skala umfasst. Obwohl letztere bereits zur EDSS-Skala weiterentwickelt wurde und diese heute das meist verwendete Behinderungsmaß im Bereich der MS darstellt (siehe u. a. Joy und Johnston, 2001), wird hierbei nur kurz auf diese Erweiterung eingegangen. Der Grund dafür ist, dass im analysierten Datensatz die DSS-Skala zur Erfassung des Krankheitsfortschrittes verwendet wurde. Anschließend befasst sich Kapitel 3 mit der statistischen Modellierung des Krankheitsverlaufes, wo zwei alternative Modellierungsansätze vorgestellt

---

werden. Da beide auf diskreten Markov-Prozessen basieren, werden dort auch einige grundlegende Eigenschaften derartiger Prozesse näher erläutert. Um die Güte der beiden Ansätze beurteilen zu können, wurden Simulationsstudien durchgeführt. Diese werden zusammen mit den zugehörigen Resultaten in Kapitel 4 vorgestellt. Kapitel 5 enthält die Ergebnisse, die sich bei Anwendung des favorisierten Modells auf den bereits erwähnten Datensatz ergaben. Das Ende dieser Master-Thesis bilden schließlich eine Zusammenfassung sowie eine Diskussion der Resultate in Kapitel 6.