Prof. Dr. med. Volker Limmroth

KOMORBIDITÄTEN UND DEREN EINFLUSS AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF DER MULTIPLEN SKLEROSE

4 CME Punkte
ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG



KOMORBIDITÄTEN UND DEREN EINFLUSS AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF DER MULTIPLEN SKLEROSE

Prof. Dr. med. Volker Limmroth
Klinik für Neurologie Köln-Merheim

VNR: 2760909012179260017 | Gültigkeit: 01.11.2022 – 01.11.2023

1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmune, chronisch-inflammatorische, demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS). Im Zuge der Demyelinisierung kommt es zu axonaler und neuronaler Degeneration [Faissner et al. 2019]. In den letzten Jahren wurde weltweit eine Zunahme der MS-Inzidenz beobachtet. Gutes und aktuelles epidemiologisches Datenmaterial fehlt größtenteils, allerdings kann aufgrund von sekundären Daten davon ausgegangen werden, dass etwa vier Millionen Menschen an MS erkrankt sind. Dabei liegt die globale Prävalenz der MS zwischen 30 und 300 pro 100.000 Personen [Wallin et al. 2019]. Epidemiologische Daten zeigen, dass vor allem Personen in Ländern mit hohem Einkommen von MS betroffen sind [Wallin et al. 2019]. So leiden in Europa schätzungsweise 1,5 – 2 Millionen Menschen an MS und die Prävalenz wird mit 220 – 270 pro 100.000 Einwohner angegeben [Daltrozzo et al. 2018, Magyari et al. 2021]. Mit einem Krankheitsbeginn, der meistens zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr liegt, stellt die MS eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei jungen Erwachsenen dar [Oh et al. 2018]. Dabei sind Frauen nahezu dreimal so häufig von der Erkrankung betroffen wie Männer [Dobson und Giovannoni 2019]. Die Diagnose wird anhand von klinischen Untersuchungen, Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirns und des Rückenmarks, Liquordiagnostik sowie klinischen Kriterien mithilfe der modifizierten McDonald-Kriterien, die zuletzt 2017 aktualisiert wurden, gesichert [Thompson et al. 2018]. Die Erkrankung führt in vielen Bereichen zu einer Verringerung der Lebensqualität der Betroffenen [Rezapour et al. 2017]. Die Lebensqualität wird nicht nur durch die MS-bedingte Behinderungsprogression, sondern auch durch andere Aspekte, wie kognitive Einschränkungen und Komorbiditäten, beeinflusst. Dazu gehören häufig psychiatrische, kardiovaskuläre und Autoimmunerkrankungen. Die Komorbiditäten können auch Einfluss auf die Wahl und den Beginn der Therapie der MS nehmen und sollten deshalb mitbetrachtet und in die Behandlung integriert werden [Magyari und Sorensen 2020].

Ziel dieser CME ist es, einen Überblick zu Krankheitsverlauf und Pathogenese der MS zu geben sowie relevante Komorbiditäten und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Therapie der MS näher zu beleuchten.

2 KRANKHEITSVERLAUF

Es werden verschiedene Verlaufsformen, die teilweise auch ineinander übergehen können, unterschieden. Dazu zählen das klinisch isolierte Syndrom (KIS), die schubförmig remittierende MS (*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, RRMS), die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie die primär progrediente MS (PPMS).

Die MS beginnt nicht selten durch ein KIS, was ein mono- oder polysymptomatisches Einzelereignis darstellt. Solange die Kriterien der zeitlichen und örtlichen Dissemination nicht erfüllt sind, besteht formal noch keine MS (Abbildung 1). Am häufigsten treten dabei eine Optikusneuritis, ein Rückenmarkssyndrom oder ein Hirnstammsyndrom auf [Dobson und Giovannoni 2019]. Das KIS kann im Verlauf in eine RRMS übergehen, welche mit einem Anteil von 60 % die am häufigsten auftretende MS-Form darstellt. Charakteristisch für die RRMS ist ein schubförmiger Verlauf, bei dem sich MS-Schübe und Ruhephasen abwechseln [Faissner et al. 2019]. Der Schub entwickelt sich dabei normalerweise subakut über Stunden bis Tage, erreicht dann ein Plateau, das mehrere Wochen andauern kann und in der Regel wieder abklingt. Auch wenn sich die klinischen Symptome vollständig zurückbilden, bleibt jedoch meist eine Schädigung der Oligodendrozyten, die das isolierende Myelin bilden, und im späteren Verlauf ebenfalls bei Axonen zurück [Dobson und Giovannoni 2019].

Obwohl der Verlauf einer MS nicht sicher vorhergesagt werden kann, ist eine hohe Anzahl an Läsionen bei Diagnose mit einem höheren Behinderungsrisiko assoziiert. Allgemein weisen weibliches Geschlecht, junges Alter bei Krankheitsbeginn und geringe Behinderung nach fünf Jahren auf eine gute Prognose hin. Männliches Geschlecht, höheres Alter bei Krankheitsbeginn, häufige Schübe im frühen Krankheitsverlauf, ein kurzes Intervall zwischen den ersten Schüben, motorische Ausfälle oder infratentorielle Symptome, unvollständige Genesung nach dem ersten Schub, rasch akkumulierende Behinderung sowie Kleinhirnbeteiligung als erstes Symptom sind mit einem schlechteren Ausgang belegt [Tullman 2013]. Bei den meisten Patienten mit RRMS entwickelt sich die MS nach ca. 15 – 20 Jahren zu einer SPMS weiter [Faissner et al. 2019]. Dabei schreitet die Krankheit schleichend weiter voran, wobei die funktionellen Einschränkungen unabhängig von Schüben zunehmen. Der Übergang von einer RRMS in eine SPMS ist mangels eindeutiger diagnostischer Kriterien und Biomarker nicht leicht zu erkennen und erfolgt meist nach retrospektiver Analyse über mindestens sechs bis zwölf Monate Krankheitsprogression [Ziemssen et al. 2020]. Bei der PPMS kommt es hingegen von Anfang an zu einer langsamen kontinuierlichen neurologischen Verschlechterung ohne erkennbare Schübe. Hiervon sind etwa 10 – 15 % der Patienten betroffen [Faissner et al. 2019].

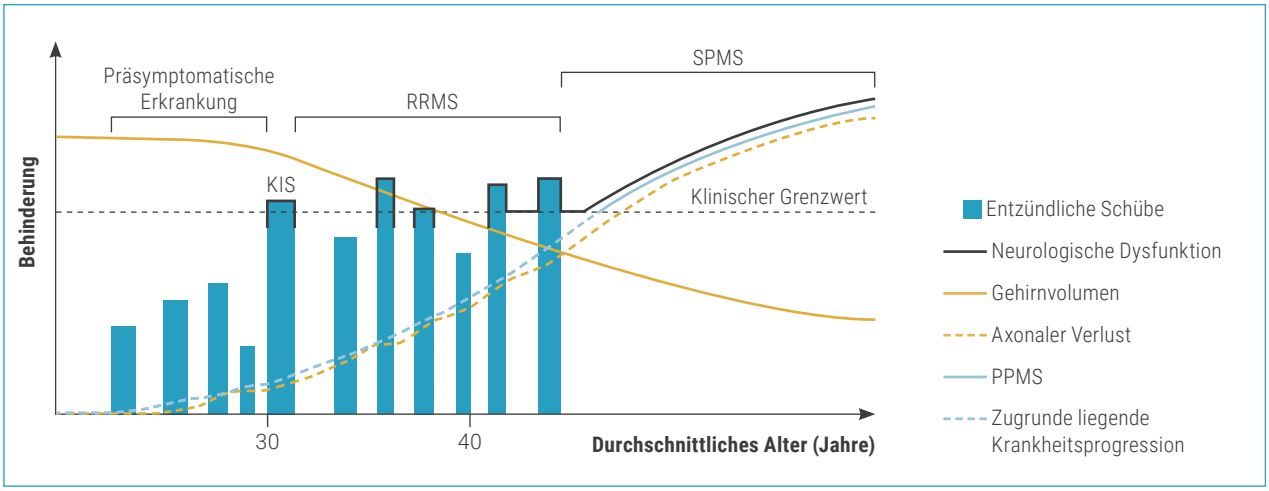

Abbildung 1: Krankheitsverlauf der verschiedenen MS-Formen über die Zeit; modifiziert nach [Dendrou et al. 2015].

KIS: klinisch isoliertes Syndrom; PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose.

3 PATHOGENESE

Die MS ist eine chronische entzündliche Erkrankung mit autoimmuner Ursache [Baecher-Allan et al. 2018]. Bei einer Autoimmunerkrankung richtet sich das Immunsystem gegen Zellen und Strukturen des eigenen Körpers [Goodnow 2007]. Die Ursache der Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist sehr komplex und noch nicht abschließend geklärt. Neben genetischen Faktoren sind inzwischen auch Umweltfaktoren als Auslöser und Modulatoren des Verlaufs identifiziert. Recht gut charakterisiert sind dabei die Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) Klasse II, die auf vielen Zellen für die Antigenpräsentation verantwortlich sind [Jelcic et al. 2018, Marrack et al. 2001]. Bei Autoimmunerkrankungen kann zudem eine familiäre Häufung beobachtet werden. So haben Verwandte ersten Grades ein um 2 – 5 % höheres Risiko ebenfalls an MS zu erkranken. Bei eineiigen Zwillingen beträgt das Risiko sogar 25 % [Baecher-Allan et al. 2018].

Auf der Seite der Umweltfaktoren sind bei MS insbesondere eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, aber auch Rauchen, geringere Sonnenexposition und Vitamin-D-Mangel zu nennen [Bjornevik et al. 2022, Dobson und Giovannoni 2019]. Diese genetischen und Umweltfaktoren führen zu einer erhöhten Immunreaktivität, einer veränderten Erkennung und Präsentation von Antigenen sowie antigenspezifischen Kreuzreaktivitäten (Abbildung 2) [Marrack et al. 2001, Ostkamp et al. 2021].

Hinsichtlich der genetischen Komponente der MS konnte bereits 1973 ein Zusammenhang zwischen einem Gen und Myelin-reaktiven T-Helfer-Zellen (Th-Zellen) gezeigt werden. Dies geschah durch den Nachweis einer Assoziation mit dem *Human-Leukocyte-Antigen*-(HLA-)DR15-Haplotyp, der die Funktion von $CD4^+$-T-Zellen reguliert [Jelcic et al. 2018]. Daher wurde

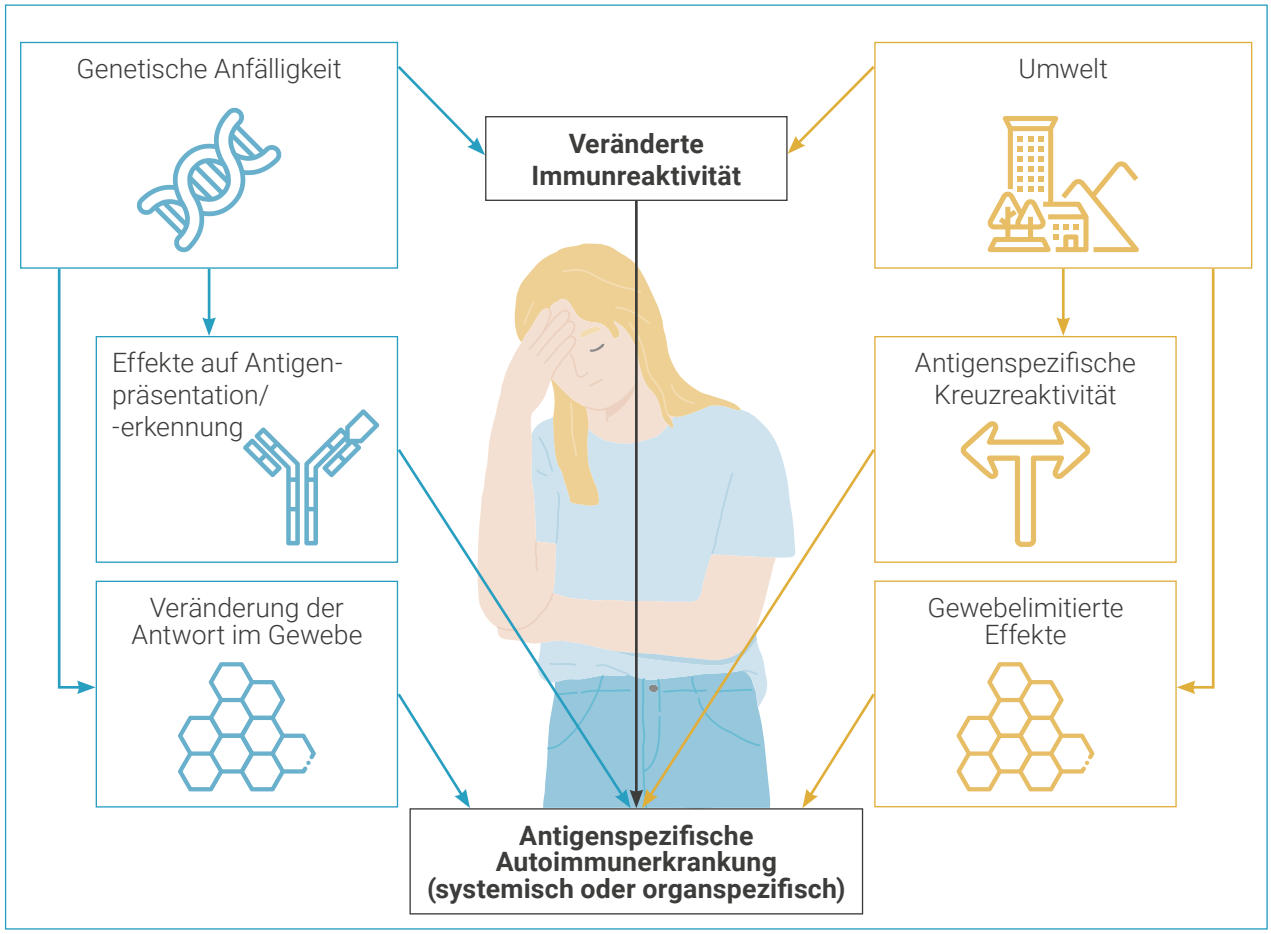

Abbildung 2: Entstehung von Autoimmunität; modifiziert nach [Marrack et al. 2001].

zunächst angenommen, dass es sich bei der MS wie auch bei der Psoriasis, bei der ähnliche Gene und Mechanismen zu einer überreaktiven Immunantwort beitragen, um eine T-Zell-vermittelte Erkrankung handelt [Liu et al. 2019]. Im Rahmen dieser Immunreaktion wird bei der MS die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BHS) erhöht, sodass Immunzellen ins ZNS einwandern können. Als initiales Ereignis wird hierbei die Aktivierung von potenziell autoreaktiven Th-Zellen angesehen, die infolge proinflammatorische Zytokine ausschütten, welche zur Entstehung von inflammatorischen Läsionen beitragen. Dies stellt den Beginn eines KIS oder einer RRMS dar. Heute wird MS als eine Erkrankung der T-Zell-B-Zell-Interaktion verstanden. So spielen insbesondere B-Zellen eine wichtige Rolle. Neben ihrer Antigen-präsentierenden Funktion, was ein kostimulierendes Signal für die Aktivierung der T-Zellen darstellt, produzieren sie Auto-Antikörper, die gegen Myelin gerichtet sind [Lazibat et al. 2018]. Weitere für die Pathogenese der MS relevante Zellen sind die Mikroglia, spezielle Immuneffektorzellen des ZNS. Die Mikroglia rekrutieren zusätzlich durch die Produktion von kostimulatorischen Molekülen und Zytokinen T- und B-Zellen, Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen in das ZNS. Diese Zellen werden dort wiederum aktiv und sezernieren Zytokine. Durch das dabei entstehende proinflammatorische Milieu kommt es an den Axonen zur Schädigung der Myelinscheiden, wodurch Läsionen und die Bildung von Entzündungsherden zur Zerstörung von Nervengewebe führen. Durch die Demyelinisierung werden Entzündungsprozesse nochmals verstärkt und die Durchlässigkeit der BHS weiter erhöht. So können vermehrt Immunzellen ins ZNS migrieren und zur Neurodegeneration beitragen [Dargahi et al. 2017]. Im Rahmen der Schädigung kommt es zum Verlust von Axonen und ganzen Nervenzellen in der weißen und grauen Substanz, was zu einer Atrophie des Gehirns und entsprechenden Ausfallerscheinungen führt [Lassmann 2018].

Mit Voranschreiten der RRMS zu einer progressiven Form ändern sich auch schleichend die vorherrschenden pathoimmunologischen Mechanismen. In der weißen Substanz entstehen weniger neue und aktive Läsionen, sondern die bestehenden Läsionen breiten sich vermehrt durch degenerative, jetzt weniger inflammatorische Mechanismen aus. Dabei ist eine extreme Zunahme der Demyelinisierung zu beobachten. Außerdem ändert sich die Lokalisation der fokalen Läsionen, die bei RRMS eher an entzündeten venösen Blutgefäßen entstehen, sich beim progressiven Verlauf aber in weniger gut durchblutete Bereiche verlagern, was auf einen Hypoxie-gestützten Schädigungsmechanismus hindeutet. Auch scheint das zellvermittelte Entzündungsgeschehen viel mehr ZNS-intern stattzufinden, da die Infiltration über die BHS deutlich verringert ist, was durch den fehlenden Austritt von Serumproteinen nachgewiesen wurde [Lassmann 2018].

4 KOMORBIDITÄTEN BEI MS

Viele Betroffene leiden häufig zusätzlich unter Komorbiditäten. Dabei kann zwischen MS-bedingten und MS-unabhängigen Komorbiditäten unterschieden werden. Ein Beispiel für eine MS-bedingte Komorbidität ist die Trigeminusneuralgie, eine Schmerzerkrankung mit wiederholt auftretenden unilateralen, heftigen Schmerzattacken im Versorgungsgebiet des Trigeminusnervs [Laakso et al. 2020]. Zu den Komorbiditäten, die sich MS-unabhängig entwickeln, gehören beispielsweise Herzerkrankungen oder Hyperlipidämie. Diese gehören auch zu den Erkrankungen, von denen insbesondere ältere MS-Patienten betroffen sind. Während jüngere häufiger unter Depression leiden, überwiegen bei älteren Betroffenen zusätzlich Komorbiditäten wie Schmerzen, Hypertonie und Adipositas [Hua et al. 2021, Patten et al. 2017]. Die gemäß einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 in Nordamerika und Westeuropa in allen Altersschichten am häufigsten berichteten Komorbiditäten bei MS sind Depression (23,7 %), Angst bzw. innere Unruhe (21,9 %), Bluthochdruck (18,6 %), Hypercholesterinämie (10,9 %) und chronische Lungenerkrankungen (10 %) [Marrie 2017]. Dabei traten viele der Komorbiditäten bereits fünf Jahre vor der MS-Diagnose auf (Abbildung 3).

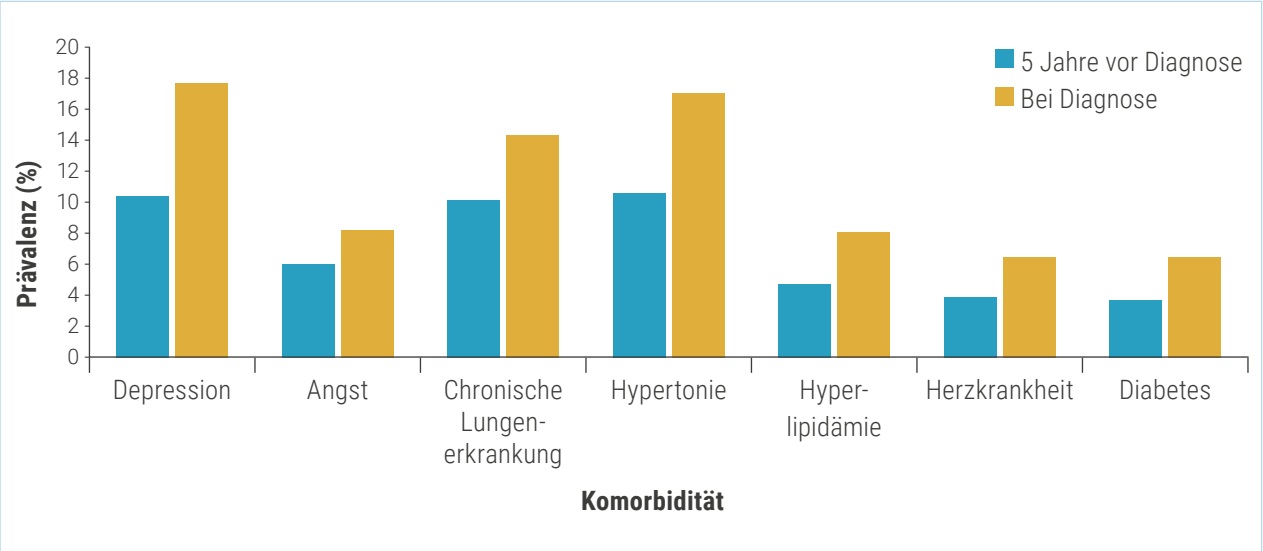

Abbildung 3: Prävalenz der Komorbiditäten bei MS-Diagnose und fünf Jahre zuvor; modifiziert nach [Marrie et al. 2016].

Komorbiditäten können die Diagnose, die Therapie und den Krankheitsverlauf der MS beeinflussen. So zeigte sich in einer dänischen Studie bei Patienten mit MS und bestehenden kardiovaskulären Komorbiditäten, Lungenerkrankungen, Diabetes oder Krebs eine mittlere Verzögerung der Diagnose um vier Jahre. Die Ursache dafür ist vermutlich multifaktoriell. Zunächst muss der Patient das Symptom anerkennen und sich entscheiden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Das Erkennen des neuen Symptoms kann dadurch erschwert sein, dass es entweder der bestehenden Erkrankung oder als Nebenwirkung von eingenommenen Medikamenten zugeordnet wird. Dann muss der Arzt entsprechend auf das Symptom reagieren, d. h. es nicht der bereits bestehenden Erkrankung zuordnen, und ggf. diagnostisch weiter abklären [Thormann et al. 2017]. Eine Komorbiditäten-abhängige Verzögerung des Therapiebeginns wurde in einer kanadischen Studie beobachtet. Dabei wurde deutlich, dass jede zusätzliche Komorbidität die Wahrscheinlichkeit, eine krankheitsmodifizierende Therapie (*Disease-Modifying Therapy*; DMT) innerhalb eines Jahres nach Diagnose der MS zu initiieren, um 10 % senkt. Betrachtet man den Zeitraum fünf Jahre nach Diagnose, so konnte sogar eine 42%ige Reduktion der Wahrscheinlichkeit eine DMT zu beginnen beobachtet werden [Zhang et al. 2016]. Komorbiditäten können zudem eine Auswirkung auf die Adhärenz, die Dauer und Verträglichkeit sowie die Effektivität der DMT haben. So war die Adhärenz in einer Studie insbesondere bei Patienten mit akuten Gemüts- und Angststörungen reduziert – über 60 % der Betroffenen hielten sich nicht vollständig an ihre Therapie. Auch Patienten mit kognitiven Einschränkungen zeigten eine verminderte Adhärenz [Bruce et al. 2010]. Des Weiteren kann die Effektivität der DMT durch Komorbiditäten wie Übergewicht (Body-Mass-Index > 25) oder auch Vitamin-D-Mangel negativ beeinflusst werden. So ist die Wirksamkeit einer Therapie mit Interferon-β bei Adipositas reduziert und auch das veränderte Serumlipidprofil führt zu einem schlechteren Verlauf der MS [Stampanoni Bassi et al. 2020].

Das Vorhandensein von Komorbiditäten ist oft mit einem Anstieg der Behinderungsprogression gemessen am *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) assoziiert. In einer retrospektiven Studie lag der EDSS-Wert bei Vorliegen einer Gemüts- oder Angststörung durchschnittlich um 0,28 Punkte höher und in einer anderen Studie wurde ein mittlerer jährlicher Anstieg des EDSS-Werts bei Vorhandensein von körperlichen Komorbiditäten wie Hypertonie, chronischer Lungenerkrankung oder Hyperlipidämie von 0,18 Punkten berichtet [Marrie 2019, McKay et al. 2018]. Auch die Frequenz von Schüben wird durch Komorbiditäten beeinflusst. So weisen Patienten mit drei oder mehr Komorbiditäten im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten erhöhte Schubraten auf. Dies konnte insbesondere im Zusammenhang mit Migräne und Hyperlipidämie nachgewiesen werden [Marrie 2019]. Auch durch das Alter können die Komorbiditäten

bei MS-Patienten beeinflusst werden. So konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Schübe bei spät diagnostizierten Betroffenen (> 40 Jahre) abnimmt [Tremlett et al. 2008]. Da ältere Menschen jedoch ein höheres Risiko für Komorbiditäten wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes haben und die Komorbiditäten im Schnitt zu vermehrten Schüben beitragen, ist die Schubrate häufig dennoch erhöht [Kowalec et al. 2017]. Die Komorbiditäten führen ebenfalls zu einer geringeren Lebensqualität sowie vermehrten Arztbesuchen und Hospitalisierungen [Magyari und Sorensen 2020]. Mehrere Studien zeigten zudem eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit MS und Komorbiditäten [Magyari und Sorensen 2020, Marrie 2017]. Die Berücksichtigung und Behandlung von Komorbiditäten ist daher für den Verlauf der MS essenziell. Im Folgenden wird die Bedeutung von kardiovaskulären Komorbiditäten, psychiatrischen Erkrankungen und zusätzlichen Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit MS näher beleuchtet.

4.1 KARDIOVASKULÄRE KOMORBIDITÄTEN UND RISIKOFAKTOREN

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren gehören neben nicht beeinflussbaren Faktoren wie Alter und Geschlecht u. a. Bluthochdruck, erhöhte Cholesterinwerte, Fettleibigkeit, Diabetes, chronische Herzerkrankungen, thrombogene Faktoren, Rauchen und Alkoholkonsum [Wood und Joint European Societies Task Force 2001]. Patienten mit MS leiden häufiger unter kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie und ischämischer Herzkrankheit als die Allgemeinbevölkerung [Magyari und Sorensen 2020]. Dies ist von großer Bedeutung, da kardiovaskuläre Risikofaktoren die Progression der MS beeinflussen können. So kann z. B. ein hoher Blutdruck durch subtile Myelinschädigung und erhöhte Durchlässigkeit der BHS zu einer Verringerung der weißen Substanz und Hirnatrophie beitragen. Die Integrität der weißen Substanz wird verringert und es kommt zur Atrophie des Gehirns in den frontalen Bereichen [Dossi et al. 2018]. Auf der anderen Seite können atherosklerotische Plaques den Blutfluss bis hin zu den kleinen Blutgefäßen des Gehirns reduzieren und so infolge der Hypoxie zu Ödemen, Demyelinisierung durch Verlust von Oligodendrozyten und zu Infarkten der weißen Substanz führen [Spencer et al. 2018]. Das für die Entstehung von Atherosklerose hauptverantwortliche *Low-Density*-Lipoprotein (LDL) sowie Cholesterin und Gesamtcholesterin sind zudem mit den entzündlichen Läsionen im Gehirn assoziiert [Dossi et al. 2018]. Kommen mehrere dieser vaskulären Komorbiditäten zusammen, führt dies bei Patienten mit MS in vielen Bereichen des Gehirns zu einem verringerten Hirnvolumen, sodass es schließlich zu einem komplexen multifaktoriellen neurodegenerativen Geschehen kommt (Abbildung 4). Dies betrifft insbesondere das Hirnparenchym und die graue Substanz, wobei die Effekte bei der weißen Substanz, dem Thalamusvolumen, der kortikalen (Hirnrinde) sowie der tiefen grauen Substanz (Nuclei) nur bei zwei oder mehr Komorbiditäten deutlich werden [Fitzgerald et al. 2021]. Eine weitere Studie aus Italien mit 251 MS-Patienten beobachtete einen negativen Zusammenhang zwischen dem kardiovaskulären Risiko gemessen mittels *Framingham Risk Score* (FRS) und der Progression der MS. Dabei zeigte sich, dass jede Erhöhung des FRS um einen Punkt mit einem 31 % höheren Risiko für einen neuen Schub, einem 19 % höheren Risiko, einen EDSS von 6,0 zu erreichen, und einem 62 % höheren Risiko für eine Eskalation der Therapie assoziiert ist [Petruzzo et al. 2021].

Des Weiteren stellt insbesondere das Rauchen, egal ob aktiv oder passiv, einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar [Gallucci et al. 2020, Khoramdad et al. 2020] und erhöht im Vergleich mit Nichtrauchern ebenso das Risiko an MS zu erkranken. Eine schwedische Studie berichtet, dass schätzungsweise 33 % der MS-Fälle bei Rauchern auf das Rauchen und etwa 5 % bei Nichtrauchern auf das Passivrauchen zurückzuführen sind [Hedstrom et al. 2016]. Zudem zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung der MS, wenn nach der Diagnose weiter geraucht wurde. Das Risiko, nach einem KIS die Diagnose MS zu erhalten, war ebenfalls abhängig vom Raucherstatus, wie eine Studie zeigte. Dort erhielten 67 % der Raucher später diese Diagnose, aber nur 36 % der Nichtraucher [Wang et al. 2019]. Doch wie beeinflusst Tabakrauch das Krankheitsgeschehen der MS? Durch das Rauchen entstehen in den Lungen Nischen für die Heranreifung von T-Zellen mit migratorischem Phänotyp, die in Richtung des ZNS wandern können und dort

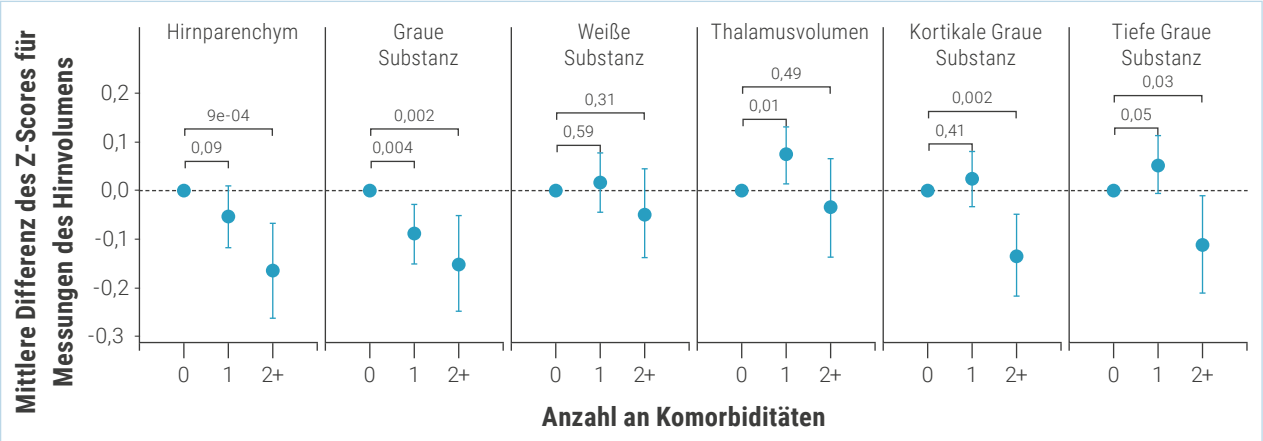

Abbildung 4: Zusammenhang zwischen vaskulären Komorbiditäten und Z-Score skalierter neuronaler Bildgebung; modifiziert nach [Fitzgerald et al. 2021].

über die durch das Rauchen zusätzlich geschwächte BHS in das ZNS eindringen [Rosso und Chitnis 2020]. Neben den Effekten auf die BHS kann Rauchen auch zu weiteren vaskulären Schäden beitragen. So führt Rauchen u. a. zu der Produktion freier Radikale, Endothelschäden und einem Anstieg des arteriellen Drucks [Sleight 1993]. Dies hat mit hoher Wahrscheinlichkeit Konsequenzen für die MS, denn die Neuronen reagieren empfindlich auf Veränderungen des Blutstroms, weshalb Schäden von Endothelzellen oder der BHS z. B. durch erhöhten Blutdruck auch zur Veränderung der neuronalen Aktivität, der Homöostase des Gehirns und letztlich zur Neurodegenration führen [Kim et al. 2016, Vanherle et al. 2020]. Auch die Veränderung der Hirndurchblutung aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen kann kognitive Beeinträchtigungen, vaskuläre Remodellierung und neurovaskuläre Entkopplung verursachen bzw. beschleunigen. Mehrere größere Kohortenstudien konnten ferner eindeutig belegen, dass dies den zerebralen Blutfluss und die metabolische Versorgung der neuronalen Signalübertragung reduziert [Vanherle et al. 2020].

4.2 PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN

Psychiatrische Erkrankungen sind die häufigsten Komorbiditäten bei MS. So sind die Betroffenen mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 50 % häufiger als die Allgemeinbevölkerung (10 – 15 %) von Depression und Angststörungen betroffen [Manning 2016]. In einer kanadischen Studie litt mehr als ein Drittel der 2.312 Teilnehmenden an psychiatrischen Komorbiditäten. Dazu zählten u. a. Depression (37 %), Gemüts- oder Angststörung (36 %), Angst (22 %) und bipolare Störung (5 %) [McKay et al. 2018]. Durch die Depression können Schmerzen, Fatigue, innere Unruhe und kognitive Beeinträchtigung noch verstärkt werden. Zudem können Depressionen ebenso die Therapieadhärenz und die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen [Patten et al. 2017]. Aus diesem Grund ist eine Therapie der psychiatrischen Erkrankungen für das Wohlbefinden und den weiteren Krankheitsverlauf der Betroffenen essenziell. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob die Ursache von Depressionen und Angststörungen bei Patienten mit MS auf einem MS-abhängigen oder -unabhängigen Mechanismus beruht; wahrscheinlich spielen beide Mechanismen eine Rolle und überlagern sich phasenweise auch. Es gibt jedoch Hinweise, dass Entzündungen sowie strukturelle und funktionale Änderungen im Hippocampus mit Depression assoziiert sein können. Dies wurde auch bei Patienten mit MS nachgewiesen. Es wird vermutet, dass eine neuronale Inflammation, wie sie bei der MS auftritt, Hippocampusfunktionen ändern und damit eine direkte Ursache von Depression sein kann. Dabei kommt es durch die MS-bedingte Demyelinisierung sowie die Aktivierung der Mikroglia und des Komplementsystems zum Abbau von Synapsen. Diese Veränderungen könnten insbesondere durch die von den Mikroglia produzierten Zytokine, wie z. B. Interleukin-1, zur Entstehung von Depression beitragen [Colasanti et al.

2016]. Es besteht außerdem eine Korrelation zwischen Depression und der Anzahl der Läsionen sowie der Atrophie in frontalen und temporalen Hirnregionen. Obwohl die Depression bei Patienten mit MS in allen Altersschichten vorkommt, wurden höhere Depressionsraten insbesondere in jüngeren Altersgruppen beobachtet [Patten et al. 2017]. Generell werden das weibliche Geschlecht, ein Alter unter 35 Jahren, eine Familienvorgeschichte mit Depression und ein hohes Stresslevel als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression bei MS gesehen. Die Behandlung der Depression geht mit einer gesteigerten Lebensqualität und Therapieadhärenz sowie einer Reduktion von Fatigue und Behinderung einher [Raskind 2008]. Eine Studie zeigte jedoch, dass die Depression bei Patienten mit MS unterbehandelt ist, denn weniger als 50 % der Betroffenen erhielten in diesen Erhebungen Antidepressiva [Mohr et al. 2006, Mohr et al. 2007].

4.3 AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Autoimmunerkrankungen entwickeln sich bei etwa 5 % der Bevölkerung. Sie entstehen, wenn es zu Störungen der immunologischen Selbsttoleranz kommt, wodurch sich Teile des Immunsystems gegen körpereigene Antigene richten [Goodnow 2007]. Patienten mit MS können unter weiteren Autoimmunerkrankungen leiden, was in den letzten Jahren vermehrt beobachtet werden konnte. Zu den bisher beschriebenen Erkrankungen zählen Autoimmunthyreoiditis, Psoriasis, Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM), Zöliakie, Sjögren-Syndrom, entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes und atopische Dermatitis [Brummer et al. 2021, Hauer et al. 2020]. Ein gemeinsames Auftreten von T1DM und MS wird häufig berichtet und laut einer dänischen Studie ist die Inzidenzrate von MS bei T1DM um den Faktor drei erhöht. Auch Autoimmunthyreoiditis tritt bei Patienten mit MS ebenso wie entzündliche Darmerkrankungen und Psoriasis häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Da auch einige DMT eine Schilddrüsenfehlfunktion bewirken können, ist das genaue Ausmaß hinsichtlich des komorbiden Auftretens einer Autoimmunthyreoiditis nicht einfach zu evaluieren [Magyari und Sorensen 2020]. So wurde beispielsweise in klinischen Studien bei mehr als einem Drittel der mit Alemtuzumab behandelten MS-Patienten eine endokrine Schilddrüsenerkrankung einschließlich Autoimmunthyreoiditis nachgewiesen und auch unter der Behandlung mit Interferon-β wurden Schilddrüsendysfunktionen beobachtet, jedoch weniger häufig als unter Alemtuzumab [Rote Liste 2021]. Für Personen mit entzündlichen Darmerkrankungen liegt das Risiko an MS zu erkranken um etwa 50 % höher und umgekehrt, wobei kein Unterschied zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa festgestellt werden konnte [Magyari und Sorensen 2020]. Durch das überlappende Auftreten dieser Autoimmunerkrankungen kann es zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes der MS kommen. So ist bei MS mit autoimmunen Komorbiditäten die Hirnatrophie und insbesondere der Verlust der grauen Substanz ausgeprägter als in Abwesenheit dieser zusätzlichen Erkrankungen. Als Schädigungsmechanismus wird z. B. bei komorbidem T1DM ein Zusammenhang zwischen autoreaktiven T-Zellen, die ähnliche Autoantigene in Pankreas und Gehirn haben, und Hirnschädigung durch Mikroangiopathie aufgrund von erhöhten Blutzuckerwerten postuliert. Außerdem wird vermutet, dass T1DM die Hirnalterung vorantreibt, was u. a. durch periphere Neuroinflammation aufgrund von vaskulären Schädigungen geschieht [Lorefice et al. 2018].

5 THERAPIE DER KOMORBIDEN MS

Die zuvor genannten Komorbiditäten haben selbstverständlich auch einen Einfluss auf die Wahl der Therapiestrategie. Normalerweise schließen klinische Studien Patienten mit Komorbiditäten aus, wodurch die Datenlage zu Sicherheit und Effektivität der verfügbaren DMT in diesen Patientengruppen gering ausfällt. Das Ansprechen auf die MS-Medikation sowie potenziell auftretende Arzneimittelwechselwirkungen und Nebenwirkungen müssen daher auch nach Zulassung von neuen Immuntherapeutika genau beobachtet werden

[Marrie 2017]. Einen Überblick zu den möglichen Therapieoptionen der MS gibt Tabelle 1. Bei der Wahl der Therapie sollten Verträglichkeit, Sicherheit und insbesondere im Hinblick auf Komorbiditäten auch die Nebenwirkungen berücksichtigt werden [Hemmer 2021], was gerade bei weiteren Autoimmunerkrankungen durch zusätzliche Immunmodulation einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der MS haben kann.

Die Therapie sollte auf die MS sowie bestehende Komorbiditäten abzielen, um weitere kognitive und funktionale Einschränkungen zu reduzieren und eine hohe Lebensqualität sicherzustellen [Raskind 2008].

Tabelle 1: Übersicht der in Deutschland zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien; modifiziert nach [Hauser und Cree 2020, Hemmer 2021, Wiendl et al. 2021].

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Indikation	Applikation
Dimethylfumarat	Nicht vollständig bekannt; multifaktorielle Wirkung auf das Immunsystem	RRMS	Oral
Teriflunomid	Dihydroorotat-Dehydrogenase-Inhibitor		
Glatirameracetat	Nicht vollständig bekannt; multifaktorielle Wirkung auf das Immunsystem	RMS	s.c.-Injektion
IFN-β-1a		(KIS,) RMS	s.c.- bzw. i.m.-Injektion
Pegyliertes IFN-β-1a		RMS	s.c.- oder i.m.- Injektion
IFN-β-1b		(KIS,) RMS bei ≥ 2 Schüben in letzten 2 Jahren; PMS mit Krankheitsaktivität	s.c.-Injektion
Fingolimod	Sphingosin-1-Phosphat-Inhibitor	RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit mind. einer DMT oder rasch fortschreitende RRMS	Oral
Siponimod	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator	SPMS mit Krankheitsaktivität	
Ozanimod		RRMS mit aktiver Erkrankung	
Ponesimod		RMS mit aktiver Erkrankung	
Cladribin	Desoxyadenosin-Analogon	RMS mit hochaktiver Erkrankung	
Ocrelizumab	Anti-CD20-Antikörper	RMS mit aktiver Erkrankung; frühe PPMS mit Entzündungsaktivität	i.v.-Infusion
Ofatumumab		RMS mit aktiver Erkrankung	s.c.-Injektion
Natalizumab	Anti-α4β1-Integrin-Antikörper	RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit mind. einer DMT oder rasch fortschreitende RRMS	s.c.-Injektion oder i.v.-Infusion
Alemtuzumab	Anti-CD52-Antikörper		i.v.-Infusion

DMT: krankheitsmodifizierende Therapie (*Disease-Modifying Therapy*), IFN: Interferon, i.m.: intramuskulär, i.v.: intravenös, KIS: klinisch isoliertes Syndrom, PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose, RMS: schubförmige Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, s.c.: subkutan, SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose

6 NICHTMEDIKAMENTÖSE UND PRÄVENTIVE MAßNAHMEN

Sowohl bei Patienten, die bei Diagnose der MS unter Vorerkrankungen leiden, als auch bei Patienten ohne Komorbiditäten sollten nichtmedikamentöse und präventive Maßnahmen ergriffen werden, um die Progression der Erkrankungen zu verlangsamen. Dazu zählen insbesondere Anpassungen des Lebensstils wie eine gesunde Ernährung, körperliche Aktivität und das Einstellen des Tabak- und Alkoholkonsums. Diese Maßnahmen können sich positiv auf den Blutdruck, die Lipidwerte, das Gewicht und Diabetes mellitus auswirken und so das kardiovaskuläre Risikoprofil verbessern [Fitzgerald et al. 2018, Marrie 2017]. Körperliche Aktivität, soziale Kontakte oder eine kognitive Verhaltenstherapie können insbesondere die psychiatrischen Komorbiditäten positiv beeinflussen [Patten et al. 2017]. Zudem war in einer Studie mit 6.989 Teilnehmenden eine hochwertige Ernährung (viel Obst, Gemüse und Vollkorngetreide, wenig zugesetzter Zucker und rotes Fleisch) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für schwere Depression assoziiert. In Kombination mit einem gesunden Lebensstil (gesundes Körpergewicht, körperliche Aktivität, Rauchabstinenz) sank zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für Schmerzen, Fatigue, kognitive Beeinträchtigung und Behinderung [Fitzgerald et al. 2018]. Dies veranschaulicht, dass auch nichtmedikamentöse präventive Maßnahmen die Auswirkungen der MS sowie deren Komorbiditäten positiv beeinflussen können und eine multifaktorielle Herangehensweise an die Therapie der komorbiden MS sinnvoll ist (Abbildung 5).

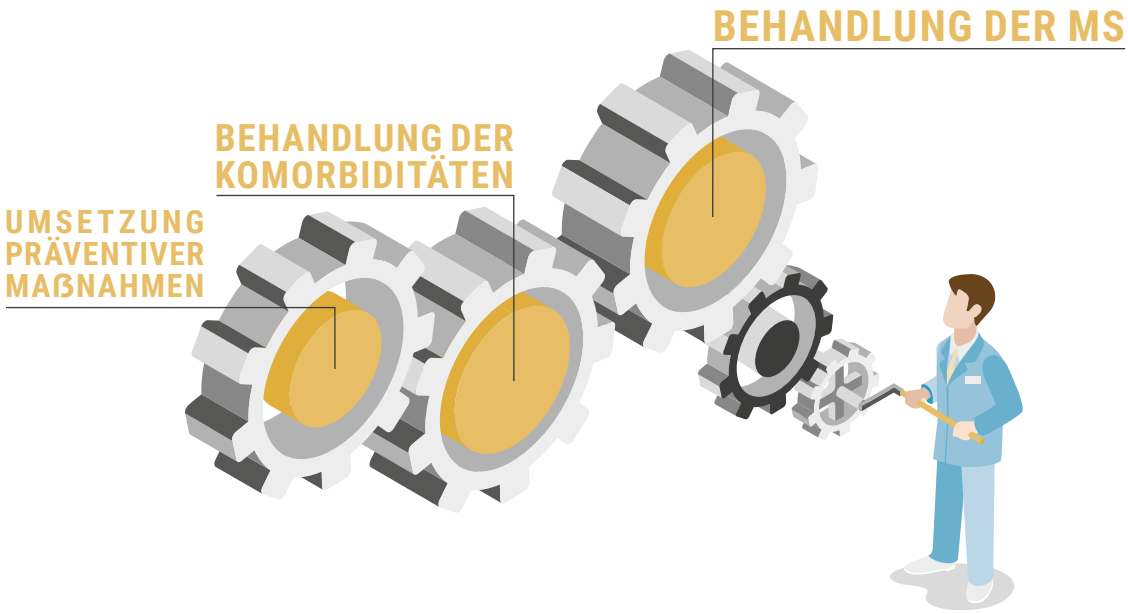

Abbildung 5: Behandlung der komorbiden MS.

7 FAZIT

An der Entstehung von MS sind genetische und Umweltfaktoren beteiligt. Autoreaktive Zellen des erworbenen Immunsystems überwinden die BHS, finden im ZNS antigenpräsentierende Strukturen und Zellen und führen unterstützt von Zellen des angeborenen Immunsystems zu Entzündungen, die mit der Demyelinisierung von Axonen und dem Verlust von Neuronen einhergehen. Die Schädigung des Nervengewebes des Gehirns und Rückenmarks wird zusätzlich durch vaskuläre Risikofaktoren wie erhöhten Blutdruck oder Rauchen beeinflusst. Auch die Atrophie und somit die Alterung des Gehirns aufgrund der MS wird durch die Begleiterkrankungen verstärkt. Psychische Komorbiditäten und weitere Autoimmunerkrankungen belasten die MS-Patienten zusätzlich und können die neuronale Schädigung beschleunigen. Daher müssen die Komorbiditäten bei der MS-Therapie berücksichtigt und adäquat behandelt werden. Doch nicht nur die ärztliche Seite ist für den Therapieerfolg verantwortlich. Die Patienten können durch Lebensstiländerungen das Risiko für Komorbiditäten verringern und so selbst zu einer besseren Lebensqualität sowie einer langsameren Krankheitsprogression beitragen. Es ist essenziell, dass die oben genannten Maßnahmen zur positiven Beeinflussung der Krankheitsaktivität gegenüber den Patienten ausführlich kommuniziert werden. Diese sollten individuell über ihre Möglichkeiten aufgeklärt werden, damit sie aktiv für die Verbesserung ihrer Gesundheit mit langfristig geringstmöglicher Morbidität beitragen und so eine medikamentöse Therapie unterstützen können.

8 LITERATUR

Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. Neuron 2018;97(4):742 – 68

Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science 2022;375:296 – 301

Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, et al. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. J Behav Med 2010;33(3):219 – 27

Brummer T, Ruck T, Meuth SG, et al. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:1 – 20

Colasanti A, Guo Q, Giannetti P, et al. Hippocampal neuroinflammation, functional connectivity, and depressive symptoms in multiple sclerosis. Biol Psychiatry 2016;80(1):62 – 72

Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E, et al. A systematic assessment of prevalence, incidence and regional distribution of multiple sclerosis in Bavaria from 2006 to 2015. Front Neurol 2018;9:871

Dargahi N, Katsara M, Tselios T, et al. Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. Brain Sci 2017;7(7)

Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol 2015;15(9):545 – 58

Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol 2019;26(1):27 – 40

Dossi DE, Chaves H, Heck ES, et al. Effects of systolic blood pressure on brain integrity in multiple sclerosis. Frontiers in Neurology 2018;9

Faissner S, Plemel JR, Gold R, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. Nat Rev Drug Discov 2019;18(12):905 – 22

Fitzgerald KC, Damian A, Conway D, et al. Vascular comorbidity is associated with lower brain volumes and lower neuroperformance in a large multiple sclerosis cohort. Mult Scler 2021; 10.1177/1352458520984746:1 – 10

Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, et al. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. Neurology 2018;90(1):e1 – e11

Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, et al. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. J Thorac Dis 2020;12(7):3866 – 76

Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. Cell 2007;130(1):25 – 35

Hauer L, Perneczky J, Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. J Neurol 2020; 10.1007/s00415-020-10107-y

Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. Am J Med 2020;133(12):1380 – 90 e2

Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. Mult Scler 2016;22(8):1021 – 6

Hemmer B. 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Hua LH, Hersh CM, Tian F, et al. Clinical characteristics of a large multi-center cohort of people with multiple sclerosis over age 60. Mult Scler Relat Disord 2021;47:102637

Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, et al. Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4(+) T cells in multiple sclerosis. Cell 2018;175(1):85 – 100 e23

Khoramdad M, Vahedian-Azimi A, Karimi L, et al. Association between passive smoking and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. IUBMB Life 2020;72(4):677 – 86

Kim KJ, Ramiro Diaz J, Iddings JA, et al. Vasculo-neuronal coupling: retrograde vascular communication to brain neurons. J Neurosci 2016;36(50):12624 – 39

Kowalec K, McKay K, Patten SB, et al. Comorbidity increases the risk ofrelapse in multiple sclerosis. Neurology 2017;89(24)

Laakso SM, Hekali O, Kurdo G, et al. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: prevalence and association with demyelination. Acta Neurol Scand 2020;142(2):139 – 44

Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8(3)

Lazibat I, Rubinic Majdak M, Zupanic S. Multiple sclerosis: new aspects of immunopathogenesis. Acta Clin Croat 2018;57(2):352 – 61

Liu CY, Tung TH, Lee CY, et al. Association of multiple sclerosis with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Clin Dermatol 2019;20(2):201 – 8

Lorefice L, Fenu G, Pitzalis R, et al. Autoimmune comorbidities in multiple sclerosis: what is the influence on brain volumes? A case-control MRI study. J Neurol 2018;265(5):1096 – 101

Magyari M, Joensen H, Laursen B, et al. The Danish Multiple Sclerosis Registry. Brain Behav 2021;11(1):e01921

Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in multiple sclerosis. Front Neurol 2020;11:851

Manning KJ. Hippocampal neuroinflammation and depression: relevance to multiple sclerosis and other neuropsychiatric illnesses. Biol Psychiatry 2016;80(1):e1 – 2

Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. Nature Medicine 2001;7(8):899 – 905

Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. Nat Rev Neurol 2017;13(6):375 – 82

Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: past, present and future. Clin Invest Med 2019;42(1)

Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis. Neurology 2016;86:1279 – 86

McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. Neurology 2018;90(15):e1316 – e23

Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, et al. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. Mult Scler 2006;12:204 – 8

Mohr DC, Hart SL, Julian L, et al. Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. Mult Scler 2007;13:215 – 9

Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol 2018;31(6):752– 9

Ostkamp P, Salmen A, Pignolet B, et al. Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity. Proc Natl Acad Sci U S A 2021;118(29)

Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. Int Rev Psychiatry 2017;29(5):463 – 72

Petruzzo M, Reia A, Maniscalco GT, et al. The Framingham cardiovascular risk score and 5-year progression of multiple sclerosis. Eur J Neurol 2021;28(3):893 – 900

Raskind MA. Diagnosis and treatment of depression comorbid with neurologic disorders. Am J Med 2008;121(11 Suppl 2):S28 – 37

Rezapour A, Almasian Kia A, Goodarzi S, et al. The impact of disease characteristics on multiple sclerosis patients' quality of life. Epidemiol Health 2017;39:e2017008

Rosso M, Chitnis T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: a review. JAMA Neurol 2020;77(2):245 – 53

Rote Liste. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) 2021. Rote Liste Service GmbH (Verlag), 2021

Sleight P. Smoking and hypertension. Clin and Exper Hypertens 1993;15(6):1181 – 92

Spencer JI, Bell JS, DeLuca GC. Vascular pathology in multiple sclerosis: reframing pathogenesis around the blood-brain barrier. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89(1):42 – 52

Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, et al. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. Mult Scler 2020;26(10):1237 – 46

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology 2018;17(2):162 – 73

Thormann A, Soelberg Sorensen P, Koch-Henriksen N, et al. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. Neurology 2017;89:1 – 8

Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, et al. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(12):1368 – 74

Tullman MJ. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. Am J Manag Care 2013;19:S15 – S20

Vanherle L, Matuskova H, Don-Doncow N, et al. Improving cerebrovascular function to increase neuronal recovery in neurodegeneration associated to cardiovascular disease. Front Cell Dev Biol 2020;8:53

Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology 2019;18(3):269 – 85

Wang Z, Xie J, Wu C, et al. Correlation between smoking and passive smoking with multiple sclerosis and the underlying molecular mechanisms. Med Sci Monit 2019;25:893 – 902

Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper). Nervenarzt 2021;92(8):773 – 801

Wood D, Joint European Societies Task Force. Established and emerging cardiovascular risk factors. Am Heart J 2001;141(2 Suppl):S49 – 57

Zhang T, Tremlett H, Leung S, et al. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. Neurology 2016;86:1287 – 95

Ziemssen T, Tolley C, Bennett B, et al. A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: physicians' and patients' views. Mult Scler Relat Disord 2020;38:101861

https://cme.medlearning.de/bayer_vital/ms_komorbiditaeten/index.htm

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.
Bitte beachten Sie, dass online die Reihenfolge der Fragen von dieser Druckversion abweichen kann!

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Untersuchung wird **nicht** zur Sicherung der Diagnose Multiple Sklerose (MS) verwendet?

a) Klinische Untersuchungen
b) Röntgen des Kopfes
c) Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirns
d) Liquordiagnostik
e) MRT des Rückenmarks

2. Welche Aussage zu Krankheitsschüben bei schubförmig remittierender MS (RRMS) ist **richtig**?

a) Der Schub entwickelt sich subakut über mehrere Wochen.
b) Der Schub klingt innerhalb weniger Stunden bis Tage wieder ab.
c) Die Schäden bilden sich nach dem Schub in der Regel vollständig zurück.
d) Die Plateauphase kann mehrere Wochen andauern.
e) Die funktionellen Einschränkungen schreiten unabhängig von den Schüben weiter voran.

3. **Wie hoch** ist der Anteil an Personen, die von der primär progredienten Form der MS (PPMS) betroffen sind?

a) 0,5 – 3 %
b) 5 – 10 %
c) 10 – 15 %
d) 15 – 20 %
e) 20 – 25 %

4. Welcher Umweltfaktor ist **nicht** mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung oder einen beschleunigten Verlauf einer MS assoziiert?

a) Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus
b) Rauchen
c) Sonnenexposition
d) Lärmbelastung
e) Vitamin-D-Mangel

5. Welche Aussage zum Voranschreiten der RRMS zu einer progressiven Form ist **falsch**?

a) Die vorherrschenden pathoimmunologischen Mechanismen ändern sich schleichend.
b) Es ist eine stetige Zunahme der Demyelinisierung zu beobachten.
c) Die fokalen Läsionen verlagern sich in weniger gut durchblutete Bereiche.
d) Die Infiltration über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist deutlich verringert.
e) Es entstehen vermehrt neue und aktive Läsionen in der weißen Substanz.

6. Welche Komorbidität gehört **nicht** zu den in allen Altersschichten am häufigsten berichteten Komorbiditäten bei MS in Nordamerika und Westeuropa?

a) Bluthochdruck
b) Neoplasien (Krebs)
c) Chronische Lungenerkrankungen
d) Angst bzw. innere Unruhe
e) Hypercholesterinämie

7. Welche Aussage zu Komorbiditäten bei MS ist **falsch**?

a) Die Diagnose einer MS verzögert sich bei bestehenden Komorbiditäten im Mittel um sechs Jahre.
b) Pro Komorbidität sinkt die Wahrscheinlichkeit für den Beginn einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) innerhalb eines Jahres nach Diagnose um 10 %.
c) Bei über 60 % der Patienten mit akuten Gemüts- und Angststörungen ist die Therapieadhärenz nicht vollständig gegeben.
d) Die Effektivität einer DMT wird durch Übergewicht negativ beeinflusst.
e) Bei Vorhandensein von drei oder mehr Komorbiditäten ist die Schubrate erhöht.

8. Welche Aussage zu kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren bei MS ist **richtig**?

a) Bluthochdruck kann durch subtile Myelinschädigung zur Verringerung der weißen Substanz beitragen.
b) Atherosklerotische Plaques können zu Infarkten in der grauen Substanz führen.
c) Das für Atherosklerose hauptverantwortliche *Low-Density*-Lipoprotein (LDL) und Cholesterin reduzieren die Aktivität der Myelin-bildenden Oligodendrozyten.
d) Eine Verringerung des Hirnvolumens im Bereich des Hirnparenchyms und der grauen Substanz wird nur bei zwei oder mehr Komorbiditäten deutlich.
e) Eine Steigerung des kardiovaskulären Risikos um einen Punkt des *Framingham Risk Scores* (FRS) geht mit einem 62 % höheren Risiko für einen neuen Schub einher.

9. Für Personen mit welcher **Autoimmunerkrankung** ist das Risiko an MS zu erkranken um etwa 50 % erhöht und umgekehrt?

a) Psoriasis
b) Colitis ulcerosa
c) Diabetes mellitus Typ 1
d) Rheumatoide Arthritis
e) Systemischer Lupus erythematodes

10. Welche Aussage zu in Deutschland zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien bei einer MS ist **richtig**?

a) Glatirameracetat kann auch oral angewendet werden.
b) Bei Cladribin handelt es sich um einen Sphingosin-1-Phosphat-Inhibitor.
c) Die Gabe von Ofatumumab erfolgt durch intravenöse Infusion.
d) Natalizumab ist als einziges Medikament auch für die Behandlung von PPMS zugelassen.
e) Interferon-β-1a und -1b können beim klinisch isolierten Syndrom (KIS) angewendet werden.

IMPRESSUM

AUTOR
Prof. Dr. med. Volker Limmroth
Klinik für Neurologie Köln-Merheim
Köln

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS
Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

REDAKTION & LAYOUT
Dr. Daniel Breitkopf & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Bayer Vital GmbH mit insgesamt 19.989 € (KW MEDIPOINT: 10.539 €; MedLearning: 8.350 €) finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG
Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Bayer Vital GmbH
Kaiser-Wilhelm-Allee 70
51373 Leverkusen

www.gesundheit.bayer.de