

DIE ROLLE VON LEBENSSTILFAKTOREN BEI DER MULTIPLER SKLEROSE

Prof. Dr. med. Aiden Haghikia
Universitätsklinik für Neurologie, Magdeburg

1 EINLEITUNG

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und in den Industrieländern die häufigste Ursache nichttraumatischer neurologischer Behinderungen bei jungen Erwachsenen. Weltweit sind geschätzt 2,8 Millionen Menschen an MS erkrankt, Tendenz steigend [Walton et al. 2020]. In Deutschland gibt es mehr als 250.000 Betroffene [Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2022]. Frauen sind durchschnittlich etwa dreimal häufiger betroffen als Männer. Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 20 und 40 Jahren, doch auch eine Manifestation im Kindes- bzw. Jugendalter sowie bei älteren Erwachsenen ist möglich [Filippi et al. 2018]. Bei der MS wird heute zwischen der schubförmigen (*Relapsing* MS, RMS) und progredienten (PMS) Verlaufsform jeweils mit oder ohne Krankheitsaktivität unterschieden. Dabei ist die Krankheitsaktivität durch auftretende Schübe oder den Nachweis neuer bzw. sich vergrößernder Läsionen definiert [Lublin et al. 2014]. Die zuvor gebräuchliche Unterteilung in schubförmig remittierende MS (*Relapsing-Remitting* MS, RRMS), primär progrediente MS (PPMS) und sekundär progrediente MS (SPMS) findet sich trotzdem noch, z. B. in Zulassungstexten. Die Ätiologie der Erkrankung ist derzeit noch nicht vollständig auf-

geklärt, doch sowohl eine genetische Prädisposition als auch Umwelt- und Lebensstilfaktoren scheinen daran beteiligt zu sein. So wurden inzwischen mehr als 200 Genloci identifiziert, die mit einem Risiko für MS verbunden sind. Die meisten davon befinden sich in Genen mit einer Funktion in der Immunantwort. Die stärkste Assoziation wurde beispielsweise mit Genen der HLA-(Humanes-Leukozyten-Antigen-)Klasse I und II nachgewiesen. Während die Klasse-II-Variante HLA-DRB1*15:01 das MS-Risiko erhöht, senkt die Klasse-I-Variante HLA-A*02 das Erkrankungsrisiko. Bei einer Kombination aus HLA-DRB1-Positivität und HLA-A-Negativität beträgt die *Odds Ratio* (OR) 5, d. h. das MS-Risiko ist gegenüber Personen ohne diese Kombination deutlich erhöht [Alfredsson und Olsson 2019]. Zu den relevanten Umwelt- und Lebensstilfaktoren gehören Tabakrauch, Ernährung, körperliche Bewegung, nächtliche Schichtarbeit, Vitamin-D-Mangel sowie Eppstein-Barr-Virus-(EBV)-Infektionen [Alfredsson und Olsson 2019]. Letzteres verdeutlichte eine kürzlich veröffentlichte große US-amerikanische Studie, wonach das MS-Risiko nach einer EBV-Infektion um den Faktor 32 stieg, von anderen Virusinfektionen jedoch unbeeinflusst blieb [Bjørnevik et al. 2022]. Die Bedeutung der Umwelt- und Lebensstilfaktoren geht insbesondere aus

Migrationsstudien zwischen Niedriginzidenzgebieten und Regionen mit höherer MS-Inzidenz hervor. Diese zeigten eine Anpassung des MS-Risikos, die vom Alter der Person zum Zeitpunkt der Migration abhängig ist. Als kritisch gilt demnach die Kindheit und Adoleszenz [Matveeva et al. 2018]. Auf Basis dieser Studien wird heute davon ausgegangen, dass der Einfluss von Umwelt- und Lebensstilfaktoren auf das MS-Risiko größer ist als der von genetischen Faktoren, welche

etwa 30 % des Gesamtrisikos ausmachen [Dendrou et al. 2015]. Damit rücken Umwelt- und Lebensstilfaktoren auch im Rahmen der MS-Prävention und -Intervention immer weiter in den Vordergrund. Ziel dieser Fortbildung ist es, die Bedeutung von Lebensstilfaktoren für die Entstehung der MS sowie den Krankheitsverlauf und Therapieerfolg zusammenzufassen und mögliche Ansätze für komplementäre Maßnahmen zur medikamentösen Therapie aufzuzeigen.

2 PATHOMECHANISMUS DER MULTIPLER SKLEROSE

Bei der MS handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, deren komplexer Pathomechanismus heute recht gut verstanden wird. Insgesamt ist die Erkrankung durch ein Ungleichgewicht autoreaktiver proinflammatorischer Aktivität und regulatorischer antiinflammatorischer Aktivität des Immunsystems gekennzeichnet. Daran sind diverse Zelltypen des Immunsystems beteiligt, u. a. kommt den unterschiedlichen CD4⁺-T-Zellen eine wichtige Rolle zu: Die T-Helfer-(Th)1- und Th17-Zellen werden, gerade in der aktiven Phase, für eine proinflammatorische Aktivität verantwortlich gemacht, während die antiinflammatorischen regulatorischen T-Zellen (Treg-Zellen) funktionell und zahlenmäßig eingeschränkt sind [Astier et al. 2006]. Sowohl direkte Interaktionen über Zell-Zell-Kontakte als auch indirekte Zytokin-vermittelte Interaktionen mit Antigen-präsentierenden Zellen (APC) sind für diese Zelltypen von Bedeutung [Haase und Linker 2021]. Autoreaktive zytotoxische CD8⁺-T-Zellen wiederum machen einen Großteil der Zellen in MS-Läsionen aus und scheinen an der Schädigung im ZNS direkt mitzuwirken [Sospedra und Martin 2016]. Auch B-Zellen sind mit verschiedenen Funktionen in den Pathomechanismus der MS involviert. Dazu zählt die Differenzierung in Plasmazellen und die anschließende Produktion von Autoantikörpern, welche als oligoklonale Banden eines der diagnostischen Merkmale der MS darstellen. Darüber hinaus wirken B-Zellen über die Sekretion von Zytokinen und in ihrer Funktion als APC an der Erkrankung mit. Die direkte und indirekte Interaktion zwischen B- und T-Zellen spielt dabei eine wesentliche Rolle. Dass autoreaktive Lymphozyten bei der MS nicht wie üblich beseitigt werden, ist eine Folge gestörter peripherer Toleranzmechanismen, woran u. a.

Treg-Zellen beteiligt sind. Funktionell eingeschränkte regulatorische B-Zellen tragen zudem zur Stärkung des proinflammatorischen T-Zell-Repertoires bei [Haase und Linker 2021].

Neben den Lymphozyten sind auch myeloide Zellen für den MS-Pathomechanismus relevant. Sowohl Monozyten und Makrophagen als auch ZNS-residente Mikroglia (nichtmyeloider Ursprung) können proinflammatorische Phänotypen aufweisen und u. a. durch die Sekretion eines entsprechenden Zytokinprofils das proinflammatorische Milieu in der Peripherie und im ZNS aufrechterhalten. In ihrer Funktion als APC tragen Makrophagen und Mikroglia zudem zur Reaktivierung autoreaktiver Lymphozyten im ZNS bei [Haase und Linker 2021].

Die Einflüsse der unterschiedlichen Immunzelltypen variieren je nach Stadium und Verlaufsform der MS. So unterscheidet sich der Pathomechanismus der RMS von dem der PMS in der Qualität und Quantität der beteiligten Immunzellen [Absinta et al. 2021] und begründet somit das unterschiedliche klinische Bild, das durch Schübe mit vollständig oder teilweise reversiblen Symptomen bzw. einer progredienten Behinderung charakterisiert ist. Bei der RMS steht eine in der Peripherie induzierte Entzündung im Vordergrund, an der vorwiegend das adaptive Immunsystem mit T- und B-Lymphozyten beteiligt ist. Die Integrität der Blut-Hirn-Schranke ist in diesem Fall gestört, sodass Immunzellen ins ZNS infiltrieren können. Dort kommt es schließlich zu einer Reaktivierung und zur direkten und indirekten Zerstörung von Myelin und Axonen.

Der PMS liegt hingegen insbesondere eine chronische Entzündung im ZNS mit zunehmender Beteiligung des angeborenen Immunsystems zugrunde [Filippi et al. 2018]. Dass es sich bei der RMS und der PMS um distinkte Pathomechanismen handelt, wird auch hinsichtlich der Wirksamkeit von Therapien deutlich. So gibt es inzwischen zahlreiche Ansätze, die eine Wirksamkeit bei RMS-Patienten demonstrierten, jedoch

nicht für Patienten mit PMS geeignet sind. Aufgrund der Beteiligung der zahlreichen unterschiedlichen Zelltypen und deren komplexen Interaktionen zielen aktuelle Therapiestrategien insgesamt auf eine Wiederherstellung des immunologischen Gleichgewichts mit einer Reduktion proinflammatorischer und einer Stärkung antiinflammatorischer Komponenten ab [Haase und Linker 2021].

3 THERAPIEOPTIONEN IM ÜBERBLICK

3.1 AKUTE SCHUBTHERAPIE

Zur Behandlung akuter Schübe werden Kortikosteroide mit dem Ziel eingesetzt, eine vollständige Rückbildung der entstandenen Symptome zu erreichen. Hierzu hat sich eine intravenöse Hochdosis-Pulstherapie (Methylprednisolon 1.000 mg/Tag, 3 – 5 Tage) als Standard etabliert. Tritt keine ausreichende Besserung ein, kann eine orale Applikation mit ausschleichender Dosierung über weitere zehn bis maximal 14 Tage angeschlossen werden [KKMS 2020]. Falls eine intravenöse Applikation nicht möglich ist, kann direkt eine orale Hochdosistherapie mit Methylprednisolon in Betracht gezogen werden (Off-Label). Wenn 14 Tage nach Beendigung der intravenösen Hochdosistherapie weiterhin funktionelle Beeinträchtigungen bestehen, wird eine zweite Pulstherapie, ggf. als Ultra-Hochdosis (2.000 mg/Tag), durchgeführt. Bleibt das neurologische Defizit 14 Tage nach der Beendigung der zweiten intravenösen Kortikosteroid-Therapie weiter bestehen, wird eine Plasmapherese und/oder Immunadsorption mit fünf- bis siebenmaliger Behandlung empfohlen. Dies sollte insgesamt nicht später als sechs Wochen nach initialem Schubbeginn erfolgen [KKMS 2020].

3.2 KRANKHEITSMODIFIZIERENDE THERAPIEN

Die langfristige Therapie der RMS hat sich mit dem zunehmenden Verständnis des Pathomechanismus in der letzten Dekade stark weiterentwickelt und es wurden zahlreiche neue Wirkstoffe zugelassen, die den Krankheitsverlauf wirkungsvoll modifizieren. Auch für

Patienten mit PMS stehen inzwischen zwei krankheitsmodifizierende Therapien (*Disease-Modifying Therapy*, DMT) zur Verfügung. Eine Übersicht der aktuell in Deutschland zugelassenen DMT gibt Tabelle 1. Aktuelle Handlungsempfehlungen für die Wahl der optimalen verlaufsmodifizierenden Therapie geben die S2k-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und ein Positionspapier der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) [Hemmer et al. 2021, Wiendl et al. 2021].

Während die ersten DMT, Interferone und Glatirameracetat, eher zufällig entdeckt wurden und sehr breite und noch nicht vollständig aufgeklärte Wirkmechanismen aufweisen, wurden mit zunehmendem Verständnis der Immunpathologie gezielt Wirkstoffe entwickelt, die sich durch spezifische immunologische Wirkmechanismen auszeichnen. So inhibiert Natalizumab durch die Bindung von Zelladhäsionsmolekülen die Migration von Leukozyten durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS. Die Sphingosin-1-Phosphat-Inhibitoren bzw. -Rezeptor-Modulatoren Fingolimod, Siponimod, Ponesimod und Ozanimod hingegen sequestrieren T- und B-Lymphozyten in sekundären Lymphorganen. Antikörper gegen das Oberflächenmolekül CD20 (Ocrelizumab, Ofatumumab), das auf B-Zellen gebildet wird, bzw. gegen das Oberflächenmolekül CD52 (Alemtuzumab), das auf allen Leukozyten exprimiert wird, führen zur temporären Depletion der jeweiligen Zellpopulation aus dem Immunzellpool [Hauser und Cree 2020]. Die Wirksamkeit dieser Therapieansätze bestätigt wiederum eine Beteiligung der entsprechenden Zelltypen am Pathomechanismus der MS.

Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, sind die Therapieoptionen zur Behandlung der PMS noch sehr beschränkt. Im Januar 2018 wurde Ocrelizumab für Patienten mit PPMS und Entzündungsaktivität zugelassen. Zwei Jahre später folgte die Zulassung für Siponimod zur Behandlung von Patienten mit SPMS und Krankheitsaktivität. Für die Therapie der RMS ist die Anzahl der Optionen deutlich größer und es wurde von den Experten der Leitliniengruppe eine Einteilung in Wirksamkeitskategorien vorgenommen: Kategorie 1 entspricht einer relativen Reduktion der Schubrate um 30 – 50 % im Vergleich zu Placebo. Kategorie 2 umfasst Wirkstoffe mit einer relativen Reduktion der Schubrate um 50 – 60 % gegenüber Placebo. Die höchste Wirksamkeit wird Substanzen der Kategorie 3 zugeschrieben und entspricht einer Reduktion der Schubrate um > 60 % gegenüber Placebo oder > 40 % gegenüber DMT der Kategorie 1 [Hemmer et al. 2021]. Die kürzlich aktualisierte S2k-Leitlinie empfiehlt aufgrund der geringeren Langzeitsicherheitsrisiken, zu Beginn Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 anzuwenden und damit dem sog. Eskalationsansatz zu folgen. Nebenwirkungen sowie Präferenzen und

Komorbiditäten des Patienten sollten dann über den konkreten Wirkstoff entscheiden. Falls jedoch ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, soll therapienaiven Patienten ein Wirkstoff der Kategorie 2 oder 3 angeboten werden [Hemmer et al. 2021]. Im Positionspapier der MSTKG werden hingegen nur zwei Wirksamkeitskategorien unterschieden und zwei Vorgehensweisen vorgeschlagen: der Eskalationsansatz und die Therapieinitiierung (oder Induktionsansatz). Für milde und moderate Verläufe der RMS können demnach Wirkstoffe, die in der S2k-Leitlinie der Wirksamkeitskategorie 1 zugeordnet werden, zum Einsatz kommen. Die anderen Substanzen werden nicht weiter klassifiziert und zur Behandlung der hochaktiven RMS empfohlen [Wiendl et al. 2021]. Als Ziel der Therapie von Patienten mit RMS wird die vollständige Krankheitskontrolle (*No Evidence of Disease Activity*, NEDA) angestrebt, die durch drei (NEDA-3) bzw. vier (NEDA-4) Aspekte definiert wird: keine Schübe, keine Behinderungsprogression, keine MRT-(Magnetresonanztomografie-)Aktivität und kein beschleunigter Hirnvolumenverlust (bei NEDA-4) [Kappos et al. 2016].

4 DIE ROLLE TOXISCHER GENUSSMITTEL

Während die Erforschung des MS-Pathomechanismus als Grundlage der medikamentösen Therapie bereits lange vorangetrieben wird, rückt der Einfluss von Lebensstilfaktoren erst seit kurzem verstärkt in das Interesse. Zigaretten und Alkohol stellen in westlichen Ländern verbreitete Genussmittel dar und sind mit verschiedenen Gesundheitsrisiken verbunden. Was über die Auswirkungen des Rauchens und Alkoholkonsums auf das MS-Risiko und den Krankheitsverlauf bekannt ist, wird in den folgenden Kapiteln zusammengefasst.

4.1 RAUCHEN

Zwar ist die Prävalenz des Tabakkonsums in Deutschland bei den 18- bis 59-Jährigen seit 1990 deutlich gesunken [Seitz et al. 2019], dennoch gaben im Rahmen des epidemiologischen Suchtsurveys 2018 23 % der Befragten an, in den zurückliegenden 30 Tagen Ziga-

rette, Zigarillo, Zigarre oder Pfeife geraucht zu haben. Hochgerechnet entspricht dies etwa 12 Millionen Menschen in Deutschland. Die Prävalenz des täglichen Tabakkonsums betrug 15 %, was 7,8 Millionen Menschen entspricht [Atzendorf et al. 2019].

Rauchen ist mit einer etwa 1,5-fachen Erhöhung des Risikos verbunden, an MS zu erkranken (OR: 1,5). Dabei gibt es einen klaren Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und der Risikozunahme [Alfredsson und Olsson 2019]. Darüber hinaus ist nach Ergebnissen einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie auch Passivrauchen mit einem erhöhten MS-Risiko assoziiert (OR: 1,3), wobei das Erkrankungsrisiko mit der Dauer der Rauchexposition zunimmt [Hedström et al. 2011a]. Rauchen wirkt sich auch auf den Schweregrad der Erkrankung aus. In einer Querschnittsstudie, die 351 MS-Patienten einschloss und den kumulativen Lebenszeit-Zigarettenkonsum betrachtete, war der

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

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Indikation	Applikation
Wirksamkeitskategorie 1			
Dimethylfumarat, Diroximelfumarat*	Nicht vollständig bekannt; multifaktorielle Wirkung auf das Immunsystem	RRMS	Oral
Teriflunomid	Dihydroorotat-Dehydrogenase-Inhibitor	RRMS	Oral
Glatirameracetat	Nicht vollständig bekannt; multifaktorielle Wirkung auf das Immunsystem	RMS	s.c. Injektion
IFN-β-1a	Nicht vollständig bekannt; multifaktorielle Wirkung auf das Immunsystem	(CIS,) RMS	s.c. bzw. i.m. Injektion
Pegyliertes IFN-β-1a		RMS	s.c. oder i.m. Injektion
IFN-β-1b		(CIS,) RMS bei ≥ 2 Schüben in letzten 2 Jahren; PMS mit Krankheitsaktivität	s.c. Injektion
Wirksamkeitskategorie 2			
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	Oral
Ozanimod	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator	RRMS mit aktiver Erkrankung	Oral
Ponesimod**	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator	RMS mit aktiver Erkrankung	Oral
Cladribin	Deoxyadenosin-Analagon	RMS mit hochaktiver Erkrankung	Oral
Wirksamkeitskategorie 3			
Ocrelizumab	Anti-CD20-Antikörper	RMS mit aktiver Erkrankung; frühe PPMS mit Entzündungsaktivität	i.v. Infusion
Ofatumumab	Anti-CD20-Antikörper	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	i.v. Infusion
Alemtuzumab	Anti-CD52-Antikörper	RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit mind. einer DMT oder rasch fortschreitende RRMS	i.v. Infusion

*Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der S2k-Leitlinie war Diroximelfumarat noch nicht zugelassen. Es handelt sich um ein Bioäquivalent von Dimethylfumarat: beide Wirkstoffe werden in dieselbe aktive Form (Monomethylfumarat) umgewandelt.

**Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der S2k-Leitlinie war Ponesimod in Europa noch nicht zugelassen und wurde daher keiner Wirksamkeitskategorie zugeordnet. Die Zuordnung wurde hier entsprechend anderer Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren vorgenommen.

CIS: klinisch isoliertes Syndrom, DMT: krankheitsmodifizierende Therapie (*Disease-Modifying Therapy*), IFN: Interferon, i.m.: intramuskulär, i.v.: intravenös, PPMS: primär progrediente MS, RRMS: schubförmig remittierende (*Relapsing-Remitting*) MS, s.c.: subkutan, SPMS: sekundär progrediente MS

Tabelle 2: Interaktion von genetischen Risikofaktoren und Rauchen bei der Erhöhung des MS-Risikos; modifiziert nach [Hedström et al. 2011b].

	Kein genetischer Risikofaktor	HLA-DRB1*15-positiv HLA-A*02-negativ
Nichtraucher	Vergleichsgruppe	OR: 4,9
Raucher	OR: 1,4	OR: 13,5

OR: Odds Ratio

mediane MS Severity Score (MSSS) bei Personen, die jemals geraucht hatten, signifikant höher als bei Niemals-Rauchern (3,2 vs. 2,3) [Ivashynka et al. 2019]. Weiterhin wurde gezeigt, dass Rauchen den Krankheitsverlauf verschlechtert. So beschleunigte in einer Studie von Ramanujam und Kollegen jedes Jahr nach der Diagnose, in dem geraucht wurde, die Konversion von einer RRMS zur SPMS um 4,7 % [Ramanujam et al. 2015]. Auch ein systematisches Review mit Meta-Analyse von fünf Studien demonstrierte ein erhöhtes Risiko für die Progression zur SPMS (Hazard Ratio [HR]: 1,8) bei Rauchern [Degelman und Herman 2017]. Unter Einbezug definierter Kriterien (Bradford-Hill-Kriterien für Kausalität) lieferte diese Arbeit zudem eine starke Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen Rauchen und dem MS-Risiko. Heute wird angenommen, dass Entzündungsreaktionen in der Lunge und nicht das Nikotin selbst für das erhöhte Erkrankungsrisiko verantwortlich sind. Dafür spricht, dass oraler Tabakkonsum das MS-Risiko nicht steigert und Nikotin die Rezeptoraktivität auf Immunzellen reduziert. Das durch die Entzündung hervorgerufene proinflammatorische Milieu könnte eine Aktivierung autoreaktiver Immunzellen und deren Migration ins ZNS begünstigen [Alfredsson und Olsson 2019]. Eine Studie von Hedström und Kollegen untersuchte die Interaktion von Risikogenen und dem Lebensstilfaktor

Rauchen und fand eine synergistische Interaktion der HLA-Gene HLA-DRB1*15:01 und HLA-A*02 mit dem Rauchstatus (Tabelle 2). Bei Vorliegen einer genetischen Risikokonstellation erhöhte Rauchen das MS-Risiko nochmals um den Faktor 2,8. Gegenüber Nichtrauchern ohne die genetischen Risikofaktoren war das Risiko bei Rauchern mit HLA-DRB-Positivität und HLA-A-Negativität um das 13,5-Fache erhöht [Hedström et al. 2011b].

Auch der Therapieerfolg mit DMT kann durch das Rauchen beeinflusst werden. So zeigten zwei schwedische Fall-Kontroll-Studien mit 695 bzw. 1.338 MS-Patienten, dass Raucher ein erhöhtes Risiko für die Bildung von neutralisierenden Antikörpern unter einer Therapie mit IFN-(Interferon-)β-1a oder Natalizumab aufweisen [Hedström et al. 2014a, Hedström et al. 2014d]. Neutralisierende Antikörper, die während der Behandlung gebildet werden, können zu einem Wirksamkeitsverlust der DMT führen. Aufgrund dieser zahlreichen Auswirkungen empfiehlt die S2k-Leitlinie MS-Patienten über die negativen Einflüsse des Rauchens aufzuklären und über die Unterstützungsmöglichkeiten für einen Rauchstopp zu informieren [Hemmer et al. 2021]. Darüber hinaus scheint der Rauchverzicht einen Beitrag zur MS-Prävention leisten zu können.

RAUCHEN ...

- > erhöht das Erkrankungsrisiko
- > verschlechtert den MS-Schweregrad
- > beschleunigt den Krankheitsverlauf
- > erhöht das Risiko für die Bildung neutralisierender Antikörper unter IFN-β- und Natalizumab-Therapie

4.2 ALKOHOL

Ähnlich wie beim Rauchen weist die Prävalenz des Alkoholkonsums in Deutschland einen fallenden Trend auf [Seitz et al. 2019]. Laut dem epidemiologischen Suchtsurvey 2018 hatten dennoch 71,6 % der Befragten (hochgerechnet 36,9 Millionen Menschen in Deutschland) in den zurückliegenden 30 Tagen Alkohol getrunken [Atzendorf et al. 2019].

Ob Alkoholkonsum über das generelle Gesundheitsrisiko hinaus spezielle Auswirkungen auf das MS-

Risiko oder den Krankheitsverlauf hat, ist heute noch unklar. Nach Ergebnissen zweier populationsbasierter Fall-Kontroll-Studien in Schweden ist Alkohol nicht mit einer Risikoerhöhung für MS verbunden [Hedström et al. 2014b]. Dennoch ist zu beachten, dass Alkoholkonsum den normalen zellulären Metabolismus verändert und entzündliche Prozesse fördert, Eigenschaften, die tendenziell ungünstig hinsichtlich einer MS-Erkrankung sind [Ricchio und Rossano 2015]. Zudem kann Alkohol den Metabolismus von Medikamenten beeinflussen und so deren Wirksamkeit herabsetzen.

5 DIE ROLLE DER ERNÄHRUNG

Die sogenannte „westliche Diät“ ist gekennzeichnet durch einen hohen Gehalt an Kalorien, Salz, tierischen Fetten und Zucker sowie einen geringen Anteil an Ballaststoffen. Dies hat zur Folge, dass Übergewicht und Adipositas auch in Deutschland immer häufiger vorkommen. Im Jahr 2017 waren nach Angaben des statistischen Bundesamtes 36 % der Erwachsenen übergewichtig (Body-Mass-Index [BMI] 25 – 30) und 16 % adipös (BMI \geq 30) [Statistisches Bundesamt 2017]. Auch bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland ist Übergewicht ein Problem: Etwa 16 % der Mädchen und 18,5 % der Jungen im Alter von 14 – 17 Jahren sind übergewichtig oder adipös [Schienkiewitz et al. 2018]. Studien haben gezeigt, dass Übergewicht in der Adoleszenz das Risiko an MS zu erkranken erhöht (OR: \sim 2) und dass eine genetische Prädisposition für

einen hohen BMI auch mit einem gesteigerten MS-Risiko assoziiert ist [Alfredsson und Olsson 2019, Hedström et al. 2012]. Dabei wurde wie beim Rauchen eine Interaktion mit HLA-Risikogenen nachgewiesen. So steigt bei HLA-DRB-positiven und HLA-A-negativen, übergewichtigen Personen das MS-Risiko etwa um den Faktor 14 gegenüber normalgewichtigen Personen ohne die genetische Risikokonstellation [Hedström et al. 2014c].

Nach einem Modell von Ricchio und Rossano beeinflusst die Ernährung das Erkrankungsrisiko auf zwei Wegen (Abbildung 1): Erstens über den Metabolismus der Zellen. Dabei werden Enzyme, Transkriptionsfaktoren und Rezeptoren entweder in Richtung Katabolismus (Abbau von Biomasse zur Produktion von Energie)

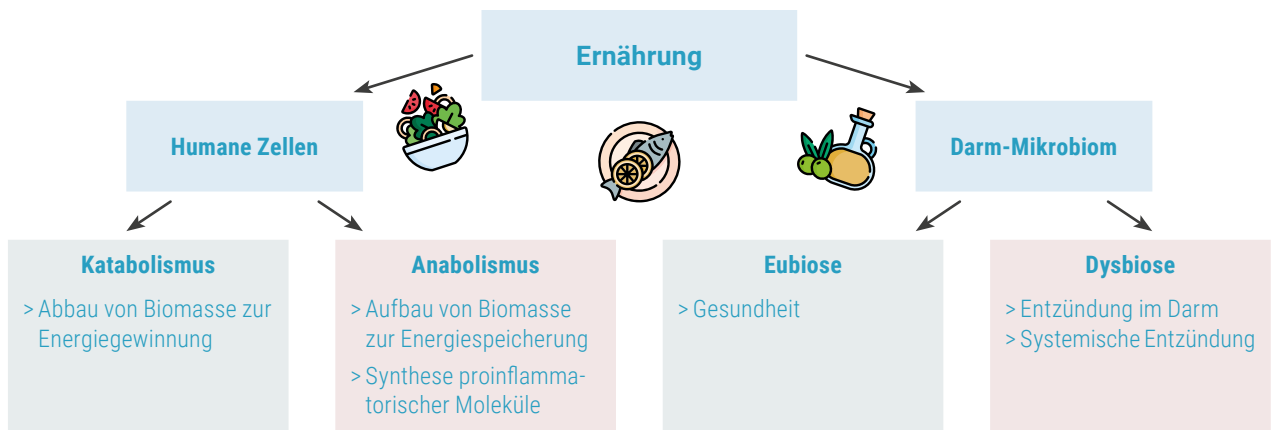


Abbildung 1: Die Ernährung kann die Gesundheit über zwei Wege beeinflussen; modifiziert nach [Ricchio und Rossano 2015].

oder in Richtung Anabolismus (Aufbau von Biomasse zur Speicherung von Energie) gelenkt, wobei Letzteres mit der Synthese proinflammatorischer Moleküle einhergeht. Zweitens über das Darm-Mikrobiom. Dabei stehen sich Eubiose (Mikroflora im Gleichgewicht) und Dysbiose (Reduktion der bakteriellen Diversität und Zunahme pathogener Bakterien) gegenüber. Letztere ist sowohl mit einer Entzündung des Darms als auch mit systemischer Entzündung assoziiert [Riccio und Rossano 2015]. Während eine kalorienarme mediterrane Ernährung, die reich an Gemüse, Obst, Hülsenfrüchten und Fisch ist, ein gesundes Darm-Mikrobiom erhält und die Synthese proinflammatorischer Moleküle reduziert, führt eine typische westliche Ernährung eher zur Dysbiose. Dies ist beispielsweise mit einer Zunahme an Endotoxin/Lipopolysaccharid (LPS) verbunden, was eine Dysfunktion der Schleimhautbarriere und bei hohen Plasmaspiegeln eine Endotoxämie hervorrufen kann. Weitere immunologische Auswirkungen einer Dysbiose sind die Aktivierung von Th17-Zellen sowie die funktionelle Störung von Treg-Zellen. Dies resultiert in einer intestinalen und systemischen Entzündung, welche wiederum in chronischer Entzündung und Autoimmunerkrankungen wie MS münden kann [Riccio und Rossano 2015].

Das Darm-Mikrobiom beherbergt tausende unterschiedliche Mikroorganismen und die Anzahl der mikrobiellen Zellen im Darm ist deutlich größer als die gesamte Körperzellzahl des Menschen [Riccio und Rossano 2015]. Dass der Darm auch eine Rolle für das Immunsystem spielt, ist seit der Entdeckung des darmassoziierten lymphatischen Gewebes (*Gut-Associated Lymphatic Tissue*, GALT), das sich in der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes befindet, klar. Die Bedeutung des Darm-Mikrobioms für die Entstehung von MS wurde früh von der Arbeitsgruppe von Professor Wekerle gezeigt [Berer et al. 2011]. In einer experimentellen Studie, die den Transfer der menschlichen Mikroflora in transgene Mäuse mit ZNS-Autoantigen-spezifischen T-Zellen untersuchte, rief das Mikrobiom von MS-Patienten häufiger eine ZNS-spezifische Autoimmunität bei den Mäusen hervor als das Mikrobiom von gesunden Zwillingsgeschwistern [Berer et al. 2017].

Zu den Nahrungskomponenten, denen eine proinflammatorische Wirkung zugeschrieben wird, zählen u. a. gesättigte mittel- bis langkettige Fettsäuren, ungesät-

tigte Trans-Fettsäuren und Salz [Matveeva et al. 2018, Riccio und Rossano 2015]. Insgesamt ist die Evidenz für das Salz jedoch noch schwach. So führte eine salzhaltige Ernährung von Mäusen mit experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE), dem häufigsten Tiermodell der MS, in mehreren Studien zu einer Verschlechterung der EAE und in einer argentinischen Beobachtungsstudie war ein erhöhter Salzkonsum mit einer Verschlechterung der Erkrankung sowie der Entstehung neuer Läsionen bei RRMS-Patienten verbunden [Farez et al. 2015, Matveeva et al. 2018]. Hingegen fand eine große klinische Studie in Europa und Kanada, die MS-Patienten unter IFN- β -1b-Therapie untersuchte, keine Assoziation zwischen der Salzzufuhr und der MS-Aktivität oder -Progression [Fitzgerald et al. 2017]. Ein Zusammenhang zwischen übermäßiger Fettsäurezufuhr und erhöhter MS-Inzidenz bzw. schwerer EAE wurde in epidemiologischen und tierexperimentellen Studien gezeigt. Je nach Sättigungsgrad und Länge der Kohlenstoffkette scheinen sich Fettsäuren in ihrer pro- und antiinflammatorischen Wirkung jedoch zu unterscheiden [Haghikia et al. 2015]. Ungesättigte Trans-Fettsäuren, die mindestens eine Doppelbindung in Trans-Konfiguration besitzen, aktivieren Makrophagen, induzieren eine Th17-Zell-Polarisation und sind mit einer Inflammation des Darms verbunden [Matveeva et al. 2018, Riccio und Rossano 2015]. Gesättigte mittel- bis langkettige Fettsäuren scheinen ebenso die Zahl an Th17-Zellen sowie die Menge an *Low-Density Lipoprotein* (LDL) zu erhöhen. LDL kann sowohl angeborene als auch erworbene Immunantworten stimulieren. Im Tiermodell war die Aufnahme von gesättigten mittel- und langkettigen Fettsäuren mit einer Verschlechterung der EAE verbunden [Haghikia et al. 2015], dennoch ist der Einfluss auf die MS beim Menschen nicht abschließend geklärt [Matveeva et al. 2018].

Zu den antiinflammatorisch wirkenden Nahrungskomponenten werden Polyphenole/Flavonoide, mehrfach ungesättigte Fettsäuren und gesättigte kurzkettige Fettsäuren gezählt. Letztere verbesserten die EAE im Tiermodell durch eine Stärkung der Treg-Zellpopulation. Kürzlich wurden die Einflüsse der kurzkettigen gesättigten Fettsäure Propionsäure (*Propionic Acid*, PA) auch bei MS-Patienten untersucht. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen waren die PA-Mengen in Serum und Stuhl bei den Patienten signifikant reduziert, was auf ein nachweislich verändertes Mikrobiom im Darm

zurückgeführt wurde. Die Supplementation von PA zusätzlich zur Behandlung mit DMT führte zu einem Anstieg funktioneller Treg-Zellen und einer Reduktion von Th1- und Th17-Zellen. Eine Post-hoc-Analyse ergab zudem eine Reduktion der jährlichen Schubrate, eine Stabilisierung der Behinderung und eine Reduktion der Hirnatrophie nach der Supplementation von PA [Duscha et al. 2020]. Darüber hinaus führte PA in einer weiteren Studie zu einer Senkung des LDL bei Menschen mit initial erhöhten LDL-Spiegeln [Haghikia et al. 2021]. Diese Ergebnisse schafften eine weitere Verbindung vom Darm-Mikrobiom zur MS und stellen die Grundlage für prospektive klinische Studien zur PA-Supplementation als komplementäre Behandlung für MS-Patienten dar. Eine andere Arbeit zeigte, dass eine hohe Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren insgesamt mit einer Senkung des MS-Risikos assoziiert ist [Bjørnevik et al. 2017]. Dabei gibt es jedoch Unterschiede zwischen den einzelnen Fettsäuren, insbesondere Omega-3-Fettsäuren sollen antiinflammatorische Eigenschaften besitzen und die Remyelinisierung fördern [Matveeva et al. 2018]. Hierzu fehlen allerdings noch umfangreiche humane Daten, bisher konnte, z. B. in einer Kombinationsstudie mit IFN- β -1a, keine eindeutige Wirkung gezeigt werden [Torkildsen et al. 2012]. Flavonoide, wie Quercetin, Resveratrol und Catechin, sind sekundäre Pflanzenstoffe und gehören zur Gruppe der Polyphenole. Ihnen werden sowohl immunmodulatorische als auch antioxidative Eigenschaften zugeschrieben. Dazu zählt die Reduktion der proinflammatorischen Zytokinproduktion, die Suppression der Monozyten-Migration über die Blut-Hirn-Schranke und die Hemmung der Myelin-Aufnahme durch Makrophagen. Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass die Substanzen Reparaturmechanismen

im ZNS fördern. Für einige Flavonoide wurde bereits eine Abschwächung der EAE im Tiermodell gezeigt, Evidenz bei MS-Patienten fehlt jedoch bislang [Matveeva et al. 2018].

Die Wirksamkeit spezieller Diäten oder Nahrungsergänzungsmittel konnte bislang nicht durch prospektive klinische Studien belegt werden. Zwei Studien in Nordamerika und den Niederlanden demonstrierten jedoch, dass eine gesunde Ernährung mit geringerer Behinderung und Symptomlast sowie besserer Lebensqualität von MS-Patienten verbunden ist. Die nordamerikanische Studie wertete Fragebögen zu Ernährungsgewohnheiten von fast 7.000 Patienten eines MS-Registers aus und untersuchte die Assoziation zum Behinderungsstatus. Dabei wiesen Personen, die die höchsten Werte für die Ernährungsqualität erreichten, den geringsten Behinderungsgrad auf. Darüber hinaus war ein insgesamt gesunder Lebensstil, gekennzeichnet durch gesunde Ernährung, Normalgewicht, regelmäßige körperliche Aktivität und Rauchverzicht, mit einer schwächeren Symptomlast (schwere Fatigue, Depression, Schmerzen oder kognitive Einschränkungen) verbunden [Fitzgerald et al. 2018]. Die niederländische Studie schloss 728 Personen (623 Frauen, 105 Männer) einer MS-Datenbank in die Online-Befragung ein und fand eine Assoziation zwischen der Ernährungsqualität, d. h. Einhaltung der niederländischen Empfehlungen für eine gesunde Ernährung, und der körperlichen und mentalen Lebensqualität bei Frauen und weniger stark ausgeprägt auch bei Männern [Evers et al. 2021]. Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt daher, Patienten mit MS zu einer ausgewogenen Ernährung zu raten, die den aktuellen Ernährungsstandards entspricht [Hemmer et al. 2021].

6 DIE BEDEUTUNG KÖRPERLICHER AKTIVITÄT

Körperlicher Bewegungsmangel ist einer der Hauptrisikofaktoren für nicht übertragbare Krankheiten und laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation erfüllt einer von vier Erwachsenen weltweit nicht das empfohlene Maß an körperlicher Bewegung. Dabei ist in Ländern mit hohem Einkommen der Bewegungsmangel doppelt so hoch wie in Ländern

mit niedrigem Einkommen. Körperlich aktiv zu sein verbessert dagegen die Lebensqualität und das Wohlbefinden und beugt chronischen Erkrankungen wie z. B. Tumorerkrankungen, kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes und Depression vor [WHO 2020]. Laut einer multinationalen Fall-Kontroll-Studie sinkt durch intensive körperliche Aktivität während der

Adoleszenz auch das MS-Risiko [Wesnes et al. 2018]. Zudem kann Bewegung, Physiotherapie oder Sport verschiedene Symptome der MS, wie Fatigue und Spastik, lindern und wird entsprechend von der S2k-Leitlinie empfohlen [Hemmer et al. 2021]. Durch die körperliche Bewegung werden sowohl immunologische als auch hormonelle Prozesse beeinflusst, von denen MS-Patienten profitieren. Beispielsweise führte in einem MS-Tiermodell die Kombination aus aerobem Training und Probiotikagabe zu einer Senkung der Leptin- und Kortisolspiegel sowie zu einer Steigerung der Serotoninspiegel [Sajedi et al. 2021]. Eine kleine Studie mit 24 Frauen, die ein viermonatiges Training und gleichzeitige Kalorienrestriktion einhielten, zeigte darüber hinaus eine reduzierte Produktion von Inter-

leukin-6, IFN- γ und Leptin [Reed et al. 2010]. Während MS-Patienten etwa ebenso körperlich aktiv sind wie andere chronisch Erkrankte, sind sie weniger aktiv als Gesunde [Kinnett-Hopkins et al. 2017]. Unterstützung und Motivation seitens der behandelnden Ärzte könnten sich positiv auf die körperliche Aktivität der Patienten und damit ihre Lebensqualität auswirken. Zu diesem Zweck hat die US-amerikanische *National MS Society* Empfehlungen zur körperlichen Aktivität veröffentlicht (siehe Kasten). Dies beinhaltet auch konkrete Angaben zu Art und Umfang der Übungen für Patienten in Abhängigkeit vom Behinderungsgrad [Kalb et al. 2020]. Grundsätzlich ist es wichtig, dass Bewegung, die in den Alltag integriert ist, ebensolche positive Effekte hat wie Trainingsübungen.

EMPFEHLUNGEN DER NATIONAL MS SOCIETY ZUR KÖRPERLICHEN AKTIVITÄT BEI MS; MODIFIZIERT NACH [KALB ET AL. 2020].

- Ärzte sollten jedem MS-Patienten die Vorteile und Sicherheit körperlicher Aktivität aufzeigen.
- Eine frühzeitige Beurteilung durch einen Sport-Therapeuten mit Erfahrung mit MS-Patienten wird zur Ausarbeitung eines individuellen Bewegungsplans empfohlen.
- Unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Symptomen sollten ≥ 150 Minuten/Woche Training oder Bewegung im Alltag empfohlen werden, wobei dieses Ziel schrittweise angestrebt werden sollte.
- Wenn bei fortschreitender Behinderung die körperliche Aktivität eingeschränkt wird, ist die Einbindung von spezialisierten Sport-Therapeuten für die Auswahl sicherer und angemessener Bewegungsaufgaben erforderlich.
- Wenn die körperliche Beweglichkeit stark eingeschränkt ist, sollten Übungen durch einen ausgebildeten Assistenten unterstützt werden.

7 DER EINFLUSS VON SCHICHTARBEIT UND SCHLAF

Das Streben nach maximaler Produktivität und der Wunsch einer 24/7-Verfügbarkeit hat dazu geführt, dass Schicht- und Nachtarbeit immer mehr zur Normalität werden. So arbeiteten in der Europäischen Union (EU) im Jahr 2019 durchschnittlich 14,2 % der Erwerbstätigen regelmäßig abends zwischen 18 und 23 Uhr

und 5,3 % machten regelmäßig Nachtschichten. Dabei gab es große Unterschiede zwischen den einzelnen Mitgliedsländern, und Deutschland lag mit 18,1 % über dem EU-Durchschnitt für Abendarbeit. Zudem leisteten fast 5 % der Erwerbstätigen in Deutschland regelmäßig Nachtschichten [Statistisches Bundesamt 2019]. Gene-

rell sind längere und unregelmäßige Arbeitszeiten mit schlechterer Gesundheit und geringerem Wohlbefinden verbunden [Costa et al. 2004]. Auch für verschiedene Autoimmunerkrankungen wurde ein mögliches Krankheitsrisiko bei Schichtarbeit festgestellt [Matveeva et al. 2018]. Zudem zeigten Hedström und Kollegen in einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie, dass das Risiko an MS zu erkranken erhöht ist (OR: 1,5), wenn im Alter von < 20 Jahren mit Schichtarbeit begonnen wurde. Eine deutlich geringere Assoziation bestand bei einem Schichtarbeitsbeginn im Alter von > 20 Jahren. Die Ausübung von Schichtarbeit im Jahr der MS-Diagnose hatte hingegen keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko [Hedström et al. 2015]. Eine weitere Fall-Kontroll-Studie aus Dänemark bestätigte die Auswirkung von Arbeit in Nachtschichten im Alter von 15 – 19 Jahren auf das

MS-Risiko. Die durchschnittliche Gesamtzahl und die durchschnittliche monatliche Anzahl an Nachtschichten waren bei MS-Patienten signifikant höher als bei gesunden Kontrollen. Die Dauer der Schichtarbeit in Jahren war jedoch nicht mit dem MS-Risiko verbunden [Gustavsen et al. 2016]. Diese Arbeiten zeigten erneut, dass die Adoleszenz ein kritisches Zeitfenster für die spätere Entwicklung der MS darstellt und Lebensstilfaktoren bei Jugendlichen eine besondere Relevanz zukommt. Welcher Mechanismus für den Einfluss der Schichtarbeit verantwortlich ist, ist derzeit noch unklar. Es wird vermutet, dass eine Störung des zirkadianen Rhythmus und der Expression zirkadianer Gene sowie Schlafmangel und eine gestörte Melatonin-Produktion eine Rolle spielen [Matveeva et al. 2018].

8 FAZIT

Lebensstilfaktoren, wie Rauchen, Ernährung, körperliche Aktivität und Schlaf, können das Risiko an MS zu erkranken beeinflussen und sich auf den Krankheitsverlauf sowie den Therapieerfolg auswirken. Wir gehen davon aus, dass die Auswirkung dieser beeinflussbaren Faktoren deutlich größer ist als der von genetischen Risikofaktoren. Zwar sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht vollständig aufgeklärt, doch häufig wirken sich die Lebensstilfaktoren direkt auf das Immunsystem aus und sind mit einer Entzündung verbunden. Beim Einfluss der Ernährung auf die MS spielt das Darm-Mikrobiom eine wichtige Rolle. Dieses stellt eine Schnittstelle zwischen der aufgenommenen Nahrung und dem Immunsystem dar. So ist die typische westliche Ernährung häufig

mit einer Dysbiose und folglich mit intestinaler und systemischer Entzündung verbunden. Insgesamt hat eine kalorienarme Ernährung basierend auf Gemüse, Obst und Hülsenfrüchten in Kombination mit körperlicher Aktivität und Fleisch- und Rauchverzicht positive Auswirkungen auf das Erkrankungsrisiko, den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg. Um jedoch personalisierte Empfehlungen zum Lebensstil geben zu können, sind prospektive, randomisierte, klinische Studien mit großen Studienpopulationen erforderlich. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Änderung von Lebensstilfaktoren keinen Ersatz für eine medikamentöse Therapie der MS darstellt, sondern vielmehr als komplementäre Maßnahme betrachtet und unter ärztlicher Aufsicht erfolgen sollte.

9 LITERATUR

- Absinta M**, Maric D, Gharagozloo M, et al. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature* 2021;597(7878):709 – 14
- Alfredsson L**, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9(4)
- Astier AL**, Meiffren G, Freeman S, et al. Alterations in CD46-mediated Tr1 regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2006;116(12):3252 – 7
- Atzendorf J**, Rauschert C, Seitz N-N, et al. Gebrauch von Alkohol, Tabak, illegalen Drogen und Medikamenten. *Dtsch Arztebl International* 2019;116(35-36):577 – 84
- Berer K**, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(40):10719 – 24
- Berer K**, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011;479(7374):538 – 41
- Bjørnevik K**, Chitnis T, Ascherio A, et al. Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(14):1830 – 8
- Bjørnevik K**, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375(6578):296 – 301
- Costa G**, Akerstedt T, Nachreiner F, et al. Flexible working hours, health, and well-being in Europe: some considerations from a SALTSA project. *Chronobiol Int* 2004;21(6):831 – 44
- Degelman ML**, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:207 – 16
- Dendrou CA**, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545 – 58
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft**. 2022. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/was-ist-ms>, abgerufen am: 06.01.2022
- Duscha A**, Gisevius B, Hirschberg S, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell* 2020;180(6):1067 – 80.e16
- Evers I**, Heerings M, de Roos NM, et al. Adherence to dietary guidelines is associated with better physical and mental quality of life: results from a cross-sectional survey among 728 Dutch MS patients. *Nutr Neurosci* 2021; 10.1080/1028415x.2021.1885240:1 – 8
- Farez MF**, Fiol MP, Gaitán MI, et al. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(1):26 – 31
- Filippi M**, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Fitzgerald KC**, Munger KL, Hartung HP, et al. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Ann Neurol* 2017;82(1):20 – 9
- 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
- Gustavsen S**, Søndergaard HB, Oturai DB, et al. Shift work at young age is associated with increased risk of multiple sclerosis in a Danish population. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:104 – 9
- Haase S**, Linker RA. Inflammation in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211007687
- Haghikia A**, Jörg S, Duscha A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity* 2015;43(4):817 – 29
- Haghikia A**, Zimmermann F, Schumann P, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *Eur Heart J* 2021; 10.1093/eurheartj/ehab644
- Hauser SL**, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med* 2020;133(12):1380 – 90.e2
- Hedström AK**, Åkerstedt T, Olsson T, et al. Shift work influences multiple sclerosis risk. *Mult Scler* 2015;21(9):1195 – 9
- Hedström AK**, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, et al. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler* 2014a;20(8):1081 – 5
- Hedström AK**, Bäärnhielm M, Olsson T, et al. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011a;17(7):788 – 93
- Hedström AK**, Hillert J, Olsson T, et al. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol* 2014b;71(3):300 – 5
- Hedström AK**, Lima Bomfim I, Barcellos L, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* 2014c;82(10):865 – 72
- Hedström AK**, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler* 2012;18(9):1334 – 6
- Hedström AK**, Ryner M, Fink K, et al. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β -1a. *Mult Scler* 2014d;20(4):445 – 50
- Hedström AK**, Sundqvist E, Bäärnhielm M, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 2011b;134(Pt 3):653 – 64
- Hemmer B**, Bayas A, Berthele A, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. 2021. www.dgn.org/leitlinien, abgerufen am: 21.05.2021
- Ivashynka A**, Copetti M, Naldi P, et al. The impact of lifetime alcohol and cigarette smoking loads on multiple sclerosis severity. *Front Neurol* 2019;10(866)
- Kalb R**, Brown TR, Coote S, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler* 2020;26(12):1459 – 69
- Kappos L**, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(10):1297 – 305
- Kinnett-Hopkins D**, Adamson B, Rougeau K, et al. People with MS are less physically active than healthy controls but as active as those with other chronic diseases: an updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;13:38 – 43
- KKMS**. Qualitätshandbuch MS/NMOSD - Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose/Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen für Ärzte. 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>, abgerufen am: 21.05.2021
- Lublin FD**, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278 – 86
- Matveeva O**, Bogie JFJ, Hendriks JJA, et al. Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2018;1417(1):71 – 86
- Ramanujam R**, Hedström AK, Manouchehrinia A, et al. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1117 – 23
- Reed JL**, De Souza MJ, Williams NI. Effects of exercise combined with caloric restriction on inflammatory cytokines. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35(5):573 – 82

- Riccio P, Rossano R.** Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro* 2015;7(1)
- Rote Liste.** 2021. www.rote-liste.de, abgerufen am: 04.06.2021
- Sajedi D, Shabani R, Elmieh A.** Changes in leptin, serotonin, and cortisol after eight weeks of aerobic exercise with probiotic intake in a cuprizone-induced demyelination mouse model of multiple sclerosis. *Cytokine* 2021;144:155590
- Schienkiewitz A, Brettschneider AK, Damenrow S, et al.** Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018;3(1):16 – 23
- Seitz N-N, Lochbühler K, Atzendorf J, et al.** Trends des Substanzkonsums und substanzbezogener Störungen. *Dtsch Arztebl International* 2019;116(35-36):585 – 91
- Sospedra M, Martin R.** Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2016;36(2):115 – 27
- Statistisches Bundesamt.** 2017. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gastd&p_aid=91814059&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=434&p_ansnr=55630105&p_version=2&p_dim=D.002&p_dw=3246&p_direction=rollup#SOURCES, abgerufen am: 24.06.2021
- Statistisches Bundesamt.** 2019. https://www.destatis.de/Europa/DE/Thema/Bevoelkerung-Arbeit-Soziales/Arbeitsmarkt/Qualitaet-der-Arbeit/_dimension-3/05_abend-nachtarbeit.html;jsessionid=52CE-2B5810368A5A248D806C77C7946D.live722, abgerufen am: 28.06.2021
- Torkildsen O, Wergeland S, Bakke S, et al.** ω-3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2012;69(8):1044 – 51
- Walton C, King R, Rechtman L, et al.** Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020;26(14):1816 – 21
- Wesnes K, Myhr KM, Riise T, et al.** Physical activity is associated with a decreased multiple sclerosis risk: the EnvIMS study. *Mult Scler* 2018;24(2):150 – 7
- WHO.** 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>, abgerufen am: 28.06.2021
- Wiendl H, Gold R, Berger T, et al.** Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (white paper). 2021. <https://osf.io/j7z8s/>, abgerufen am: 29.06.2021

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Aiden Haghikia,
Universitätsklinik für Neurologie,
Magdeburg

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Vorträge: Biogen, Bayer, Merck, Novartis, Sanofi

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von der Bayer Vital GmbH mit insgesamt 19.689 € (KW MEDIPOINT: 11.339 €; 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.