

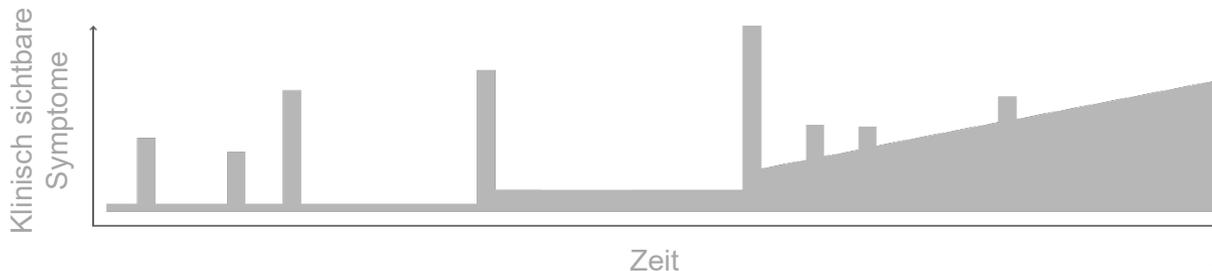
# SPMS

VERÄNDERUNGEN ERKENNEN,  
PROGRESSION ENTGEGENWIRKEN

# ZWEI VERLAUFSFORMEN DER MS

## Die wichtigsten Unterschiede zwischen RRMS und SPMS

	RRMS	SPMS
<b>Symptome</b>	Schübe	Schleichende Verschlechterung  Schübe können in der frühen SPMS weiterhin auftreten. <sup>1</sup>
<b>Verlauf</b>	Symptome entwickeln sich abrupt und bilden sich teilweise oder vollständig zurück. Zwischen einzelnen Schüben kommt es nicht zu einer Verschlechterung.	Symptome entwickeln sich langsam und bilden sich nicht wieder zurück.
<b>Bild</b>	Wiederkehrende, örtlich begrenzte Entzündung mit hoher Aktivität.	Anhaltende, großflächige Entzündung mit geringer Aktivität.



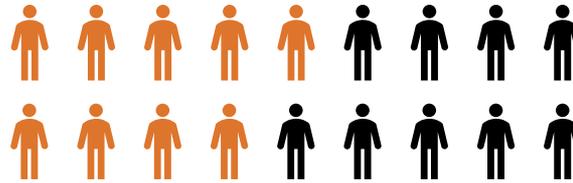
1. Schubförmig remittierende MS (RRMS)
2. Sekundär progrediente MS (SPMS)

- ❖ Im fortgeschrittenen Verlauf einer RRMS kann sich eine SPMS entwickeln.
- ❖ Die SPMS ist durch eine langsame Entwicklung unterschiedlicher Symptome gekennzeichnet.
- ❖ Diese bilden sich im Vergleich zur RRMS jedoch nicht wieder zurück.
- ❖ Somit kommt es zu einer schleichenden Verschlechterung, die auch Progredienz oder Progression genannt wird.
- ❖ In der frühen SPMS können Schübe weiterhin auftreten.<sup>1</sup>
- ❖ Insgesamt nimmt die Häufigkeit an Schüben jedoch ab und im späteren Verlauf treten meist keine Schübe auf.<sup>1</sup>

# SEKUNDÄR PROGREDIENTE MS (SPMS)

*Eine Phase der Multiplen Sklerose*

Ohne Behandlung geschieht der Übergang zu SPMS innerhalb von 10 Jahren bei **~ 50%** der Menschen.<sup>2</sup>



## Folgen der SPMS:

- ❖ Einschränkungen der Alltagskompetenzen<sup>2</sup>
- ❖ Negative Beeinflussung des beruflichen Alltags<sup>3,4</sup>
- ❖ Verschlechterung der Lebensqualität



- ❖ Prozesse, die zu einer SPMS führen, beginnen bereits früh im Krankheitsverlauf.<sup>5</sup>
- ❖ Aufgrund der schleichenden Symptomzunahme wird eine SPMS oft erst spät erkannt.
- ❖ Die Anzahl an Schüben ist reduziert, während sich andere Symptome verschlechtern und/oder neue Symptome dazu kommen.
- ❖ Kognitive und physische Symptome beginnen sich zu häufen.
- ❖ Der Übergang zur SPMS erfolgt im Durchschnitt in einem Alter von 38 Jahren.<sup>5</sup>

# ERKENNEN DES ÜBERGANGS VON RRMS ZU SPMS IN DER PRAXIS

**Kognitive Einschränkungen bei ~1 von 2 Patienten<sup>6</sup>**

Einige häufige Hinweise, die auf eine MS-Progression hindeuten<sup>1,7,8</sup>



Eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistung kommt bei SPMS-Patienten häufiger und in stärkerer Form vor.

Symptome der SPMS können vielfältig sein und sind schwer von denen einer RRMS zu unterscheiden. Um eine SPMS zu erkennen, sollten Sie Ihre Patienten gut beobachten und gezielt befragen:

- ❖ Haben MS-Symptome zugenommen, obwohl es keinen Schub gab?
- ❖ Wie fühlen Sie sich im Vergleich zu vor 6 Monaten?
- ❖ Gab es Situationen, in denen Sie vergesslicher als sonst waren?
- ❖ Können Sie sich schlechter oder für kürzere Zeit konzentrieren?
- ❖ Fällt es Ihnen schwer, mehrere Aufgaben gleichzeitig zu erledigen?
- ❖ Haben Sie Probleme, sich an Wörter zu erinnern oder Wörter zu bilden?
- ❖ Fällt Ihnen die Arbeit schwerer als früher?
- ❖ Sehen Sie manchmal verschwommen oder sehen Sie Doppelbilder?

# ANZEICHEN DER SPMS

## Körperliche Einschränkungen signifikant höher bei SPMS-Patienten<sup>1</sup>

Einige häufige Hinweise, die auf eine MS-Progression hindeuten<sup>1,7,8</sup>

### Körperliche Einschränkungen



Gesichtsfeldausfälle



~ 2 von 3 Patienten<sup>1</sup>

Sich häufende Blasen- und Darmstörungen



Schwierigkeiten beim Gehen oder dabei, das Gleichgewicht zu halten



~ 4 von 5 Patienten<sup>1</sup>

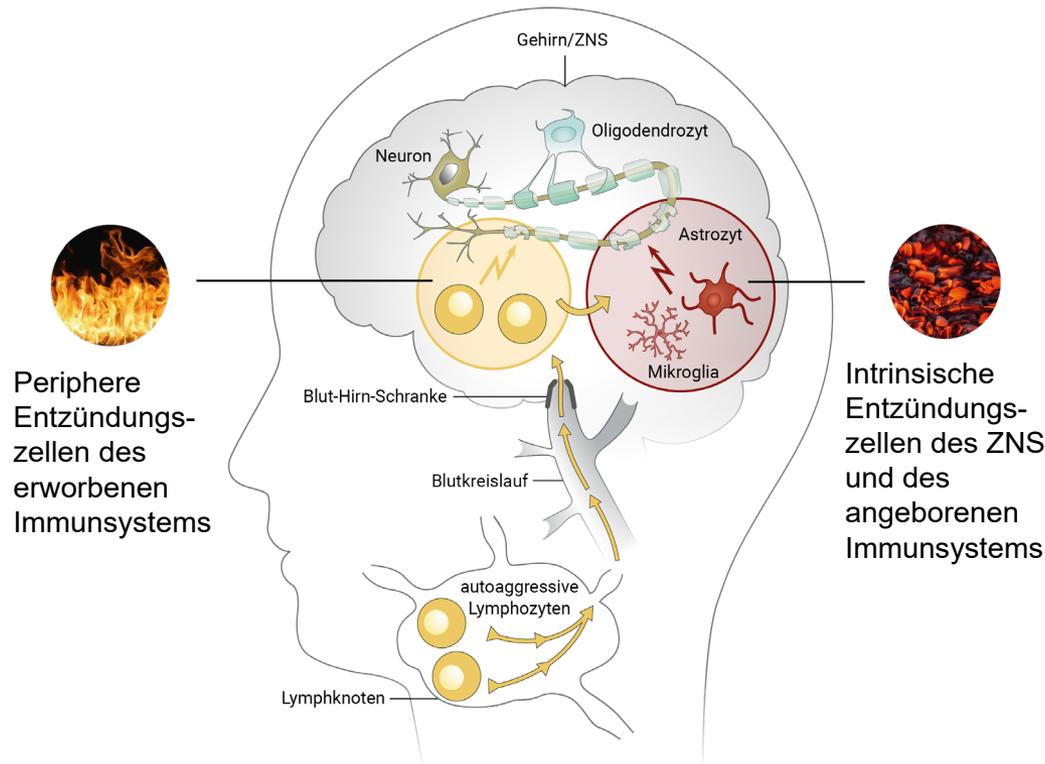
Zunehmende Müdigkeit

Symptome der SPMS können vielfältig sein und sind schwer von denen einer RRMS zu unterscheiden. Um eine SPMS zu erkennen, sollten Sie Ihre Patienten gut beobachten und gezielt befragen:

- ❖ Haben Sie Schwierigkeiten beim Laufen festgestellt?
- ❖ Hat Ihre Laufgeschwindigkeit nachgelassen?
- ❖ Haben Sie Probleme mit dem Gleichgewicht?
- ❖ Gibt es bestimmte Tätigkeiten, die Sie nicht mehr ausführen können?
- ❖ Haben Sie verstärkt Muskelkrämpfe?
- ❖ Müssen Sie häufiger die Toilette aufsuchen?
- ❖ Hat Ihre Feinmotorik abgenommen?
- ❖ Spüren Sie häufiger ein Kribbeln oder haben Sie Taubheitsgefühle wahrgenommen?
- ❖ Sind Sie häufiger müde und fühlen sich geschwächt?

# KRANKHEITSMECHANISMEN

Zwei Entzündungstreiber verursachen die klinisch sichtbare Krankheitsaktivität<sup>3,9,10</sup>



Mikroglia: Zellen im zentralen Nervensystem, die Teil des zellulären Immunsystems sind.

Astrozyten: Zellen im zentralen Nervensystem, die für die Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke wichtig sind.

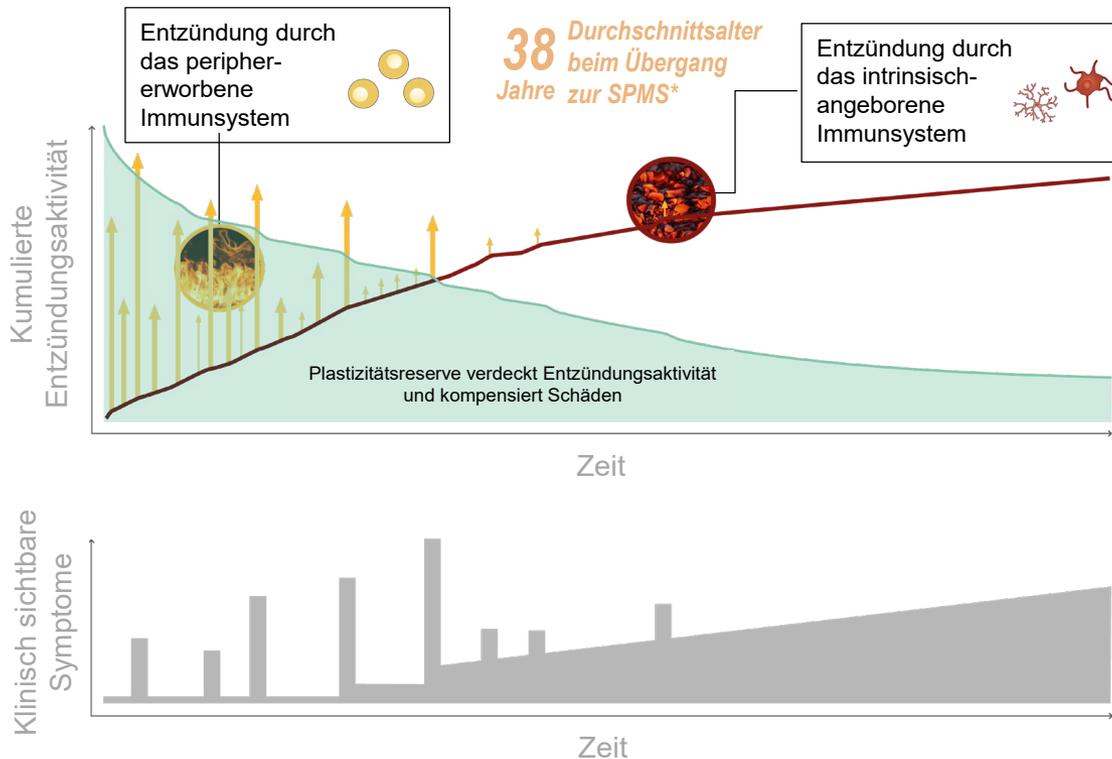
Bei der SPMS sind zwei Zellarten an den Entzündungen im Gehirn beteiligt:

- ❖ Periphere Entzündungszellen des erworbenen Immunsystems (Lymphozyten) sind für die Entstehung von Schüben verantwortlich.
- ❖ Intrinsische Entzündungszellen des Gehirns (Mikroglia und Astrozyten) und des angeborenen Immunsystems sind für die schleichende Verschlechterung der Symptome verantwortlich.

Beide Entzündungstreiber sind jedoch nicht isoliert. Jede Aktivität der peripheren Entzündungszellen treibt vielmehr auch die Aktivität der intrinsischen Entzündungszellen an.

# PLASTIZITÄTSRESERVE

Plastizitätsreserve kann anfängliche Schäden im Gehirn ausgleichen<sup>11,12</sup>

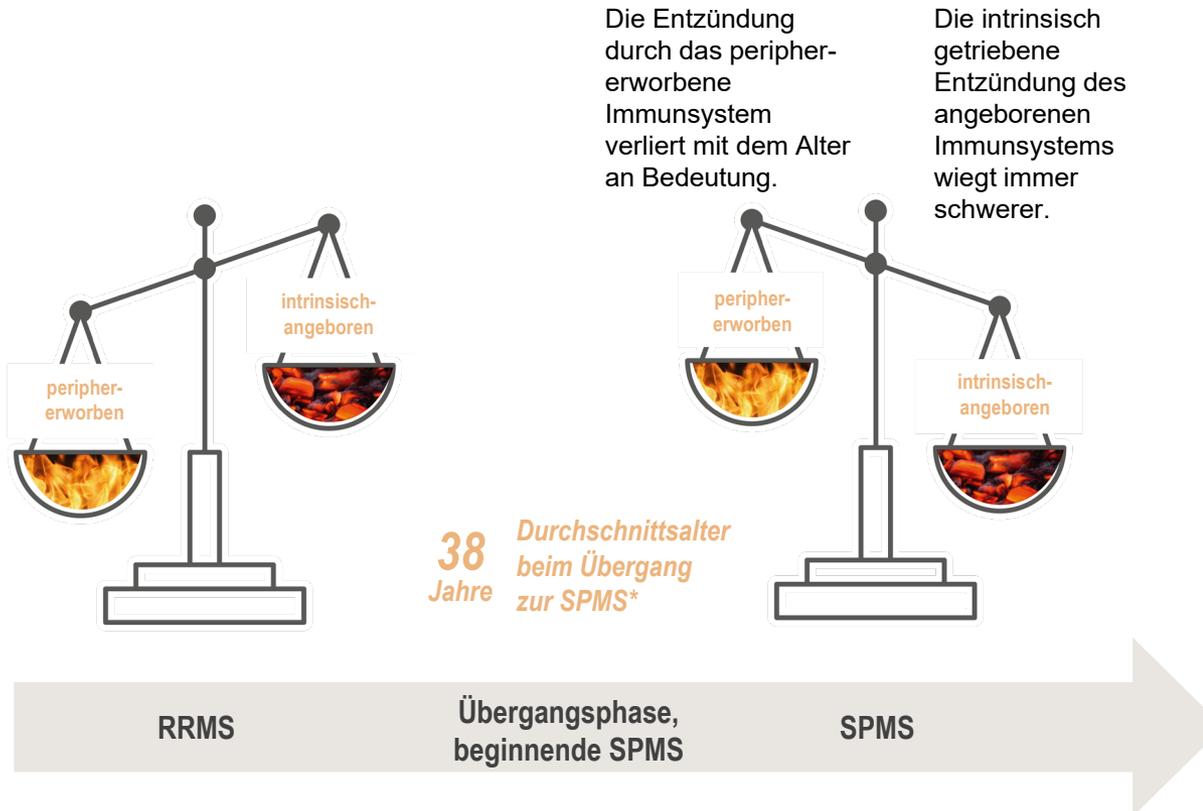


\* Bei Patienten mit RRMS, die DMTs erhalten.<sup>5</sup>

- ❖ Plastizitätsreserven ermöglichen Schäden oder Entzündungen im Gehirn durch strukturelle Veränderungen auszugleichen.
- ❖ Doch jede Entzündung verbraucht Plastizitätsreserve.
- ❖ Am Anfang des Krankheitsverlaufs können Schäden im Gehirn von der Plastizitätsreserve des Gehirns kompensiert werden.
- ❖ Wenn die Plastizitätsreserve jedoch erschöpft ist, dann werden die Auswirkungen der intrinsischen Entzündung sichtbar.
- ❖ Dies zeigt sich als schleichende Verschlechterung der Symptome und einer Beeinträchtigung der Alltagskompetenzen.

# EINFLUSS DES ALTERS

Ein Wechsel der wichtigen Entzündungstreiber im Alter durch Immunseneszenz<sup>13,14</sup>

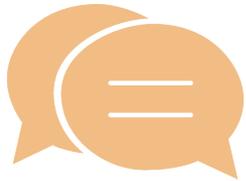


\* Bei Patienten mit RRMS, die DMTs erhalten.<sup>5</sup>

- ❖ Ähnlich wie unser ganzer Körper altert auch das Immunsystem.
- ❖ Die Aktivität des erworbenen Immunsystems nimmt ab und so nimmt auch die Aktivität der peripheren Immunzellen ab.
- ❖ Dieses Phänomen ist unter dem Namen Immunseneszenz bekannt.
- ❖ Im Alter gewinnen intrinsische Entzündungszellen zunehmend an Bedeutung.
- ❖ Die intrinsisch-angeborenen Entzündungszellen sind für die schleichende Verschlechterung der Symptome einer SPMS verantwortlich.
- ❖ Folglich ist es wichtig, den Übergang zur SPMS rechtzeitig zu erkennen.

# MONITORING

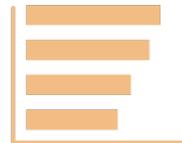
Es gibt verschiedene Möglichkeiten, MS-assoziierte Veränderungen über einen Zeitraum zu verfolgen



Patientengespräch

! Anzeichen für Progression können von Patienten leicht übersehen oder ignoriert werden.

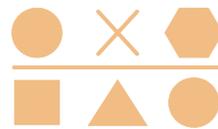
- MS-Symptom-Checkliste
- Angehörige einbeziehen



EDSS

! Anzeichen für Progression können von Patienten leicht übersehen oder ignoriert werden.

- Jedes einzelne Funktionssystem für die SPMS-Diagnose heranziehen, nicht nur den Gesamtscore.



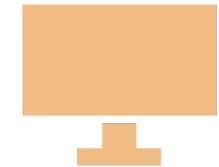
SDMT

→ Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) liefert Hinweise auf kognitive Probleme.



MRT

! Die Routine-MRT kommt beim Erkennen von SPMS an ihre Grenzen.

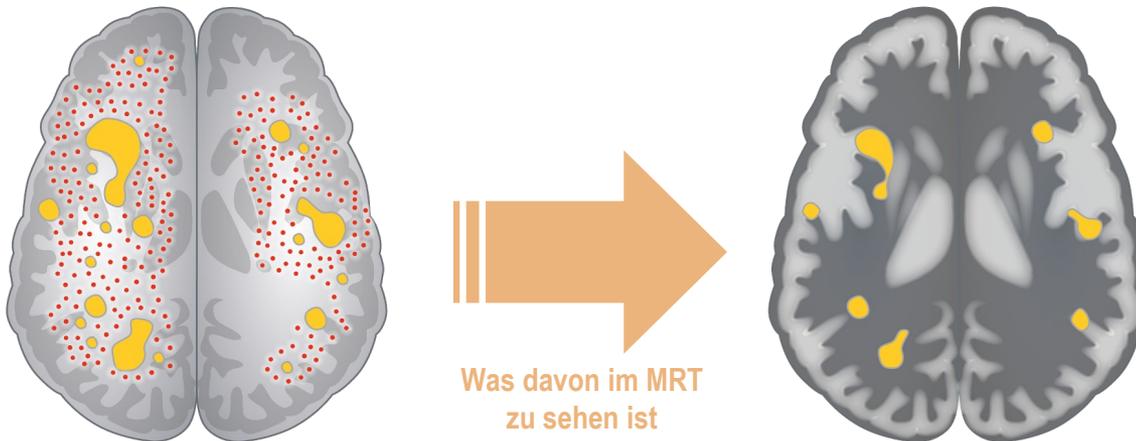


MSProDiscuss™

→ MSProDiscuss™ ist ein von MS-Spezialisten entwickeltes und validiertes Tool, das helfen kann, auf frühe Anzeichen einer Progression aufmerksam zu werden.

# MIKROLÄSIONEN UND GEHIRNATROPHIE

*Mikroläsionen sind im MRT nicht sichtbar, nur in Summe als Hirnatrophie<sup>15-17</sup>*



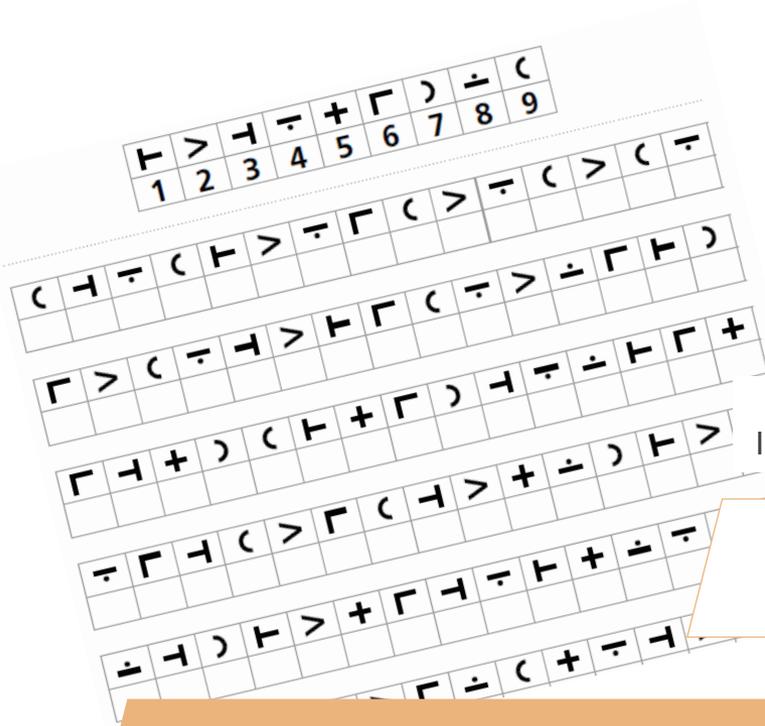
-  fokale Läsionen
-  diffuse Mikroläsionen

Mikroglia: Zellen im zentralen Nervensystem, die Teil des zellulären Immunsystems sind.  
Astrozyten: Zellen im zentralen Nervensystem, die für die Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke wichtig sind.  
Mikroläsion: mikroskopische Schädigung organischen Gewebes.

- ❖ Intrinsische Entzündungszellen (Mikroglia und Astrozyten) führen zu einer Entzündungsaktivität im Gehirn.
- ❖ Bei dieser Entzündungsaktivität wird weiße und graue Substanz im Gehirn zerstört.
- ❖ Dies führt zu kleinen verbreiteten Schäden, die Mikroläsionen genannt werden.
- ❖ Mikroläsionen sind im MRT nicht darstellbar, sodass diese Schäden am Gehirn lange Zeit unentdeckt bleiben können.
- ❖ Die Summe der Mikroläsionen kann sich in einem verstärkten Rückgang des Hirnvolumens zeigen.

# KOGNITIVE FÄHIGKEITEN MESSEN

*Der SDMT erfasst ein kognitives Kerndefizit von MS-Patienten*



Langsamere  
Informationsverarbeitung

**40-70%**  
der MS-Patienten  
sind betroffen<sup>18</sup>

*Der SDMT ist ein validierter Test, der gut mit verschiedenen MRT-Testmethoden korreliert (z. B. Atrophie und kortikales Läsionsvolumen).<sup>19</sup>*

- ❖ Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) misst die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.
- ❖ Er liefert verlässliche Ergebnisse für eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit.
- ❖ Der SDMT dauert insgesamt ca. 5 Minuten, wobei die Durchführungszeit nur 90 Sekunden beträgt.
- ❖ Der SDMT kann schriftlich oder mündlich erledigt werden.
- ❖ Es müssen möglichst viele Zahlen den entsprechenden Symbolen zugeordnet werden.
- ❖ Eine Änderung des SDMT-Scores  $\geq 4$  wird als klinisch relevant angesehen.

# MSProDiscuss™\*

Ein hilfreiches Tool zur Diskussion einer MS-Progression<sup>20-23</sup>

MSProDiscuss™: Tool zur Diskussion einer MS-Progression

In diesem Fragebogen werden Sie (als behandelnder Arzt des Patienten) zu den Symptomen und Auswirkungen, die beim Patienten in den vergangenen 6 Monaten aufgetreten sind, befragt. Die Befragung dient dazu, eine SPMS-Progression der Patienten besser diskutieren zu können. Bitte wählen Sie unter den nachstehenden Optionen Ihre Antwort aus.

Alter: 18

EDSS: 0 Entfällt

Sind beim Patienten in den letzten sechs Monaten Krankheitsschübe aufgetreten?  
Ja  
Nein

Wurde in den vergangenen sechs Monaten ein MRT durchgeführt?  
Ja  
Nein

Change language DE

MSProDiscuss™

Cookie Policy Privacy Policy

Frei verfügbar unter [www.msprodiscuss.com/de](http://www.msprodiscuss.com/de)

MSProDiscuss™

- ❖ ist ein von MS-Spezialisten entwickeltes und validiertes Tool.
- ❖ kann helfen, auf frühe Anzeichen einer Progression aufmerksam zu werden.
- ❖ wird vom Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal ausgefüllt.
- ❖ berechnet eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Progression basierend auf Angaben u. a. zu Schüben, Symptomen und Alltagskompetenzen.
- ❖ liefert schnelle Ergebnisse. Im Durchschnitt benötigten Ärzte 2:16 Minuten zum Ausfüllen.<sup>20</sup>

# ZUSAMMENFASSUNG



SPMS ist eine Verlaufsform der MS mit schleichender Verschlechterung der Symptome.



Die intrinsischen Entzündungszellen des Gehirns (Astrozyten, Mikroglia) sind hauptverantwortlich für die schleichende Verschlechterung der Symptome.



Die Krankheitsmechanismen hinter der SPMS setzen schon früh im Krankheitsverlauf ein.



Durch die Plastizitätsreserve des Gehirns und die schwierige Diagnose können die Schäden jedoch lange Zeit unentdeckt bleiben.



Durch regelmäßige Untersuchungen können die Symptome der SPMS erkannt werden.



Der SDMT und MSProDiscuss™ sind zwei Tools, die beim Monitoring helfen können.

# REFERENZEN

1. Lohrscheider J et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 139(9):2395–2405 (2016).
2. Gross HJ und Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 13:1349–1357 (2017).
3. Dendrou CA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 15(9):545–558 (2015).
4. Brown JW et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 321(2):175–187.
5. Bsteh G et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10-year observational study. *PLoS One*. 11(7):e0158978 (2016).
6. Brochet B et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Front Neurol*;10:261 (2019).
7. Achiron A et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76(5):744–749 (2005).
8. Amato MP et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*. 260(6):1452–1468 (2013).
9. Baecher-Allan C et al. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 97(4):742–768 (2018).
10. Hemmer B et al. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 14(4):406–419 (2015).
11. Giovannoni G et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 9(Suppl 1):S5–S48 (2016).
12. Sandroff BM et al. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol*. 263(11):2158–2169 (2016).
13. Weiner HL et al. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol*. 255 (Suppl 1):3–11 (2008).
14. Weideman AM et al. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. doi: 10.3389/fneur.2017.00577 (2017).
15. Bakshi R et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol*. 7(7):615–625 (2008).
16. Filippi M und Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol*. 252(S5):v16–24 (2005).
17. De Stefano N et al. Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 7:98–101 (2016).
18. Oreja-Guevara C et al. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. doi: 10.3389/fneur.2019.00581 (2019).
19. Benedict RH et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 23(5):721–733 (2017).
20. Piani Meier D et al. Novel Integrative Approach Combining Patient, Physician and Empirical Assessments for Diagnosing Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Poster EP1401, präsentiert auf dem 7. gemeinsamen ACTRIMS/ECTRIMS-Kongress. 25.–28. Oktober, Paris, Frankreich (2017).
21. Simsek D et al. Understanding the characteristics of secondary progressive multiple sclerosis to facilitate early identification. Poster P241, präsentiert auf dem 31. ECTRIMS-Kongress. 7.–10. Oktober, Barcelona, Spanien (2015).
22. Ziemssen T et al. A qualitative assessment of key symptoms associated with the progression from RRMS to SPMS by physicians and patients. Poster P2.156, präsentiert auf dem 68. AAN-Kongress. 15.–21. April, Vancouver, Kanada (2016).
23. Ziemssen T et al. Validation of the Scoring Algorithm for a Novel Integrative MS Progression Discussion Tool. Poster P3.2-011, präsentiert auf dem 71. AAN-Jahrestreffen. 4.–10. Mai, Philadelphia, USA (2019).