

„Soft Signs“ in der Pathogenese der MS

Stress lässt die Krankheitsaktivität ansteigen

Epidemiologische und neuroanatomische Daten sowie klinische Erfahrungen zeigen, dass sich Stress negativ auf das Gehirn von Patienten mit multipler Sklerose (MS) auswirkt. Mentaler Stress kann sogar dazu führen, dass die Krankheitsaktivität so stark ansteigt, dass der Patient einen neuen klinischen Schub erleidet.

Die MS ist eine *demyelinisierende* Erkrankung, die mit einer deutlichen Verlangsamung der Informationsverarbeitung einhergeht. Bei einigen Patienten sind bereits im RIS- (radiologisch isoliertes Ereignis) oder CIS-Stadium (klinisch isoliertes Ereignis) klinisch relevante kognitive Defizite nachweisbar [1]. Die Betroffenen haben Schwierigkeiten, ihre Aufgaben im Beruf, Haushalt und in der Koordination mit sozialen Aktivitäten zu bewältigen. Zudem sind MS-Patienten häufiger in Verkehrsunfälle verwickelt [2]. Diese Patienten sind besonders vulnerabel gegenüber Faktoren, die zur Entstehung von Stress beitragen und/oder ihn verstärken. Dazu gehören hoher Zeit- und Termindruck, Erschöpfung und depressive Episoden. In der täglichen Praxis werden diese Zusammenhänge kaum thematisiert. Dieses Problem ist Teil der unterschiedlichen Gewichtung physischer, psychischer und kognitiver Symptome der MS von Arzt und Patient [3]. Während Ärzte vor allem die *physischen Symptome* und *Rollenerfüllung*

berücksichtigen, beurteilen die Patienten ihren Zustand bevorzugt nach ihrer *kognitiven Fitness*, der *emotionalen Rollenerfüllung* und *allgemeinen Situation* (Abb. 1). Wünschenswert wäre daher die verstärkte Vermittlung von Praktiken zur Stressvermeidung.

Negativer Prognosefaktor mit hoher Effektstärke

Die klinische Evidenz, dass Stress die Schubaktivität beeinflusst, ist heute durch zahlreiche Studien gesichert. Eine Metaanalyse von 14 Studien durch drei unabhängige Wissenschaftler ergab eine signifikante Korrelation zwischen Stressereignissen und einer Exazerbation der Krankheitsaktivität ($p < 0,0001$) [4]. Die Autoren schätzten die negativen Auswirkungen von Stress insgesamt in der gleichen Größenordnung wie die positiven Effekte der medikamentösen Basistherapien.

Trotz dieser klaren Assoziation bleiben noch einige Fragen offen. Zwar finden sich relevante Stressoren gehäuft etwa 4 bis 6 Wochen vor einem neuen Schub

oder neuen Gadolinium(Gd)-aufnehmenden T1-Läsionen, trotzdem ist es derzeit noch nicht möglich, im individuellen Fall Stressereignisse als Auslöser einer klinischen Verschlechterung sicher zuzuordnen. Entscheidend für die negative Wirkung von Stress ist offenbar, wie ihn die Betroffenen erleben und damit umgehen. Dementsprechend existieren auch zu den neuroendokrinen Mechanismen unterschiedliche Denkmodelle. Danach führen einerseits chronisch erhöhte Cortisolwerte zu einer verminderten Sensitivität der Immunzellen. Eine andere Hypothese favorisiert eine pulsatile Cortisolfreisetzung in der Post-Stress-Phase.

Inzwischen liegen klare neuroanatomische Belege für multiple unerwünschte Effekte von chronischem Stress bei MS-Patienten vor. Auf Neuronen im präfrontalen Kortex und im Hippocampus wurde eine Abnahme der Dendritenzahl beobachtet, während sie in der Amygdala und im orbitofrontalen Kortex ansteigt. Gleichzeitig wurden im Hippocampus deutliche Anzeichen von Demyelinisierungen und der Verlust von Synapsen nachgewiesen.

Pharmakotherapeutische Optionen

Angesichts der engen Assoziationen zwischen Stress, Kognitionsleistung und Krankheitsaktivität werden gezielte (nicht)medikamentöse Interventionen umso wichtiger. Auf demECTRIMS (European committee for treatment and research in multiple sclerosis) 2012 wurden hierzu die Ergebnisse der COGIMUS-Studie (Cognitive impairment in multiple sclerosis) vorgestellt. Sie zeigen dass die Kognitionsleistung der Studienteilnehmer nach fünf Jahren unter der Therapie mit Interferon beta-1a $3 \times 44 \mu\text{g/Woche}$ (Rebif®) besser war als unter der niedrigeren Dosis von $3 \times 22 \mu\text{g/Woche}$ [5].

Es schienen auch mehr Männer ein kognitives Defizit aufzuweisen als Frauen (26,5 % vs. 14,4%; $p = 0,045$).

Im Gegensatz dazu gibt es nur wenig andere aussichtsreiche pharmakotherapeutische Optionen. Cholinesteraseinhibitoren sind kaum wirksam, ebenso Memantin [6–9]. Positive Studiendaten

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

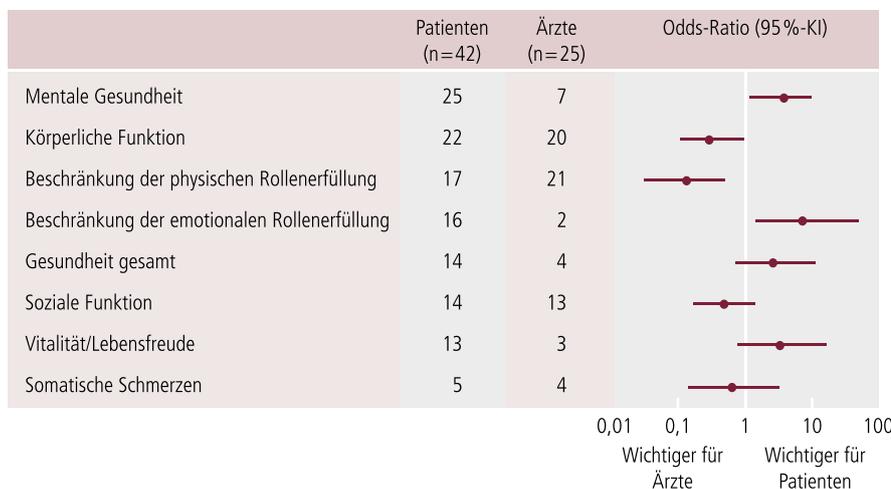


Abb. 1. Häufigkeit, mit welcher der jeweilige gesundheitsbezogene Lebensqualitätsbereich von Ärzten bzw. Patienten zu den drei wichtigsten Determinanten für die Gesamt-lebensqualität gezählt wurde [3]

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

mit begrenzter Effektstärke liegen zu L-Amphetaminsulfat und Modafinil (cave: Abhängigkeitsphänomene), bedingt auch für Amantadin vor [10–12].

Quelle

Meet-the-Expert und Symposium „Adhärenz beginnt im Kopf: Psychische Faktoren in der MS Therapie“, Berlin, 1. bis 2. Februar 2013, veranstaltet von MerckSerono.

Literatur

- Glanz BI, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:1004–10.
- Rao SM, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692–6.
- Rothwell PM, et al. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ* 1997;314:1580–3.
- Mohr DC, et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004;328:731.
- Patti F, et al. Five years impact of subcutaneous interferon-beta-1a on cognitive impairment in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the COGIMUS study group ECTRIMS 2012, Abstract P984.
- Mäurer M, et al. *Mult Scler* 2012 Oct 15. [Epub ahead of print].
- Krupp LB, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1500–7.
- Villoslada F, et al. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009;72:1630–3.
- He D, et al. Pharmacologic treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD008876.
- Morrow SA, et al. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. *J Neurol* 2009;256:1095–102.
- Harel Y, et al. Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *J Neurol Sci* 2009;276:38–40.
- Sailer M, et al. Amantadine influences cognitive processing in patients with multiple sclerosis. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:28–37.

Dr. Alexander Kretzschmar,
München

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Kliniken des Bezirks Oberbayern (Kbo), Inn-Salzach-Klinikum, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, Gabersee 7, 83512 Wasserburg a. Inn
 Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
 Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
 Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
 Dr. Tanja Sauße und Dr. Stefan Fischer
 Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
 E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich),
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann,
 Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
 khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek,
 Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt
 Tel. (022 35) 77 07 54, Fax: -53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
 Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 20 vom 1.10.2012

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 109,- zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80; Ausland € 35,-), Einzelheft € 23,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. – Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für

unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
 Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
 Augsburg Str. 722, 70329 Stuttgart