

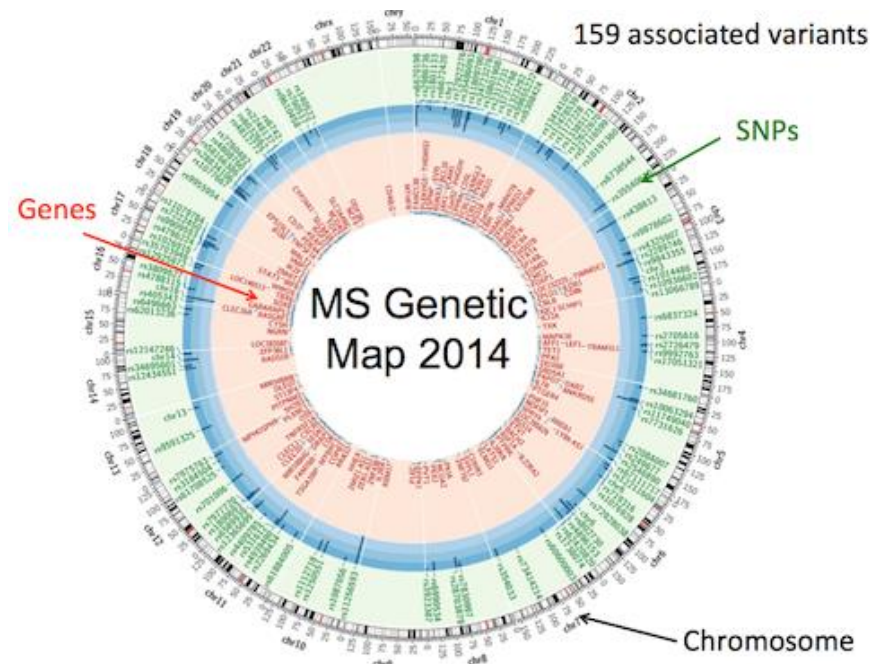
# Umweltfaktoren & Multiple Sklerose (MS)

---

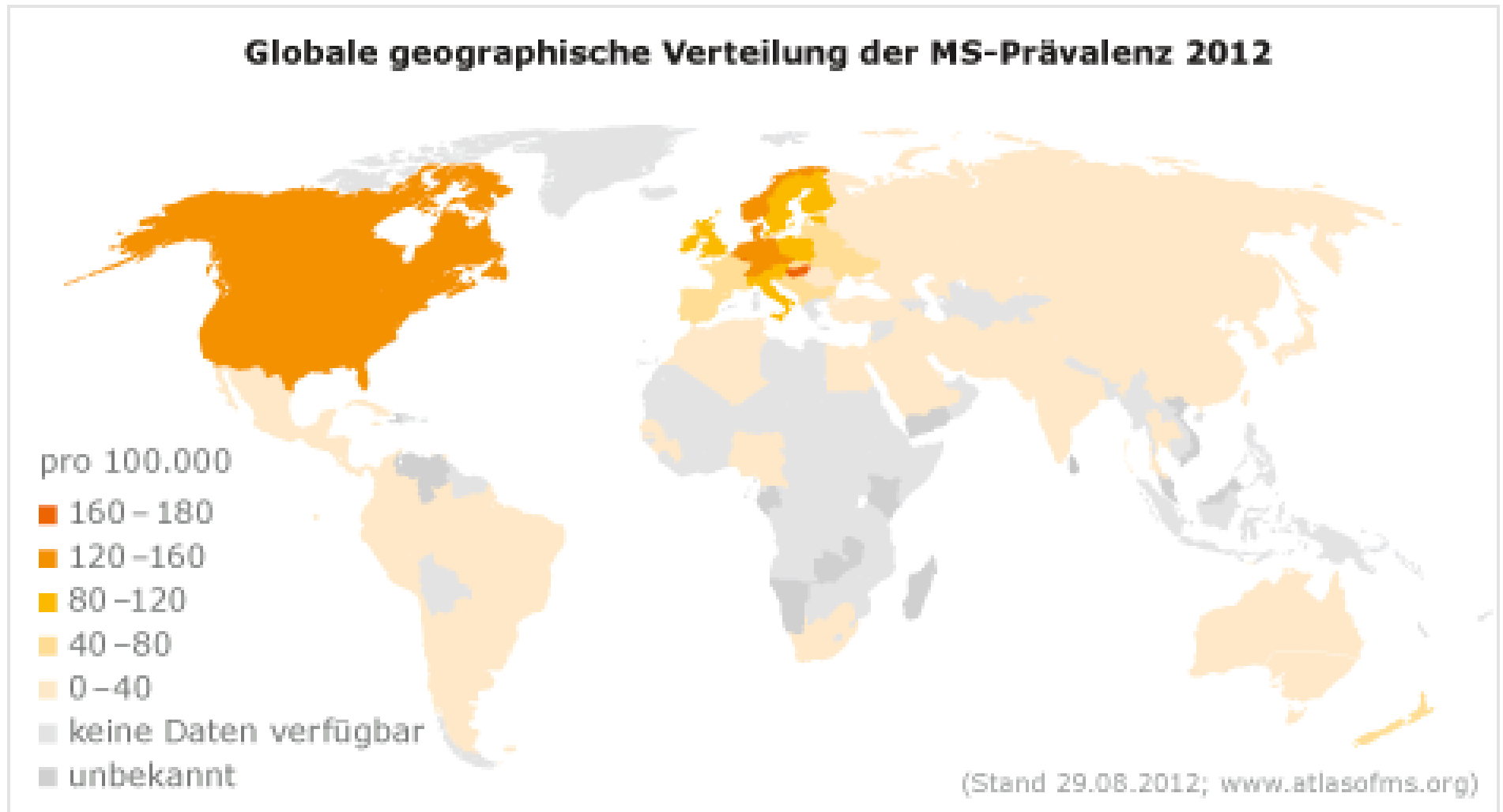


# Ausgangslage

- ▶ 200 Risikogene (in mehr-zentrierten Studien) identifiziert
- ▶ Jedoch - anhand von Zwillingsstudien - genetischer Anteil übersteigt nicht 35%
- ▶ Restliche 65%: prägende Einflüsse durch direkte Umweltfaktoren mit Beeinflussung des Immunsystems, beispielsweise durch Infektionen in früher Jugend/ Adoleszenz, aber auch „Lifestyle“-Aspekte
- ▶ Anstieg der MS Prävalenz in den letzten Jahrzehnten nicht zuletzt auch durch verbesserte Diagnostik, höhere Lebenserwartung, längeren Erkrankungsverlauf



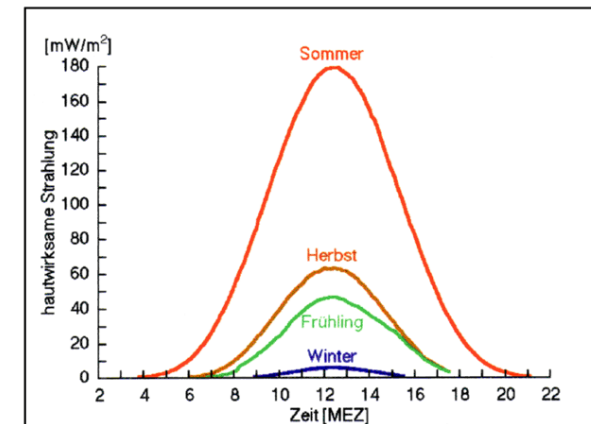
# MS Häufigkeit durch Breitengrad beeinflusst





# Sonne & MS

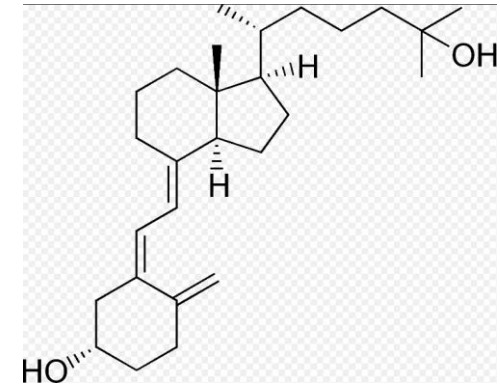
- ▶ Schwedische Analyse: geringerer MS Risiko bei Kindern und Jugendlichen, die im Sommer viel Zeit im freien verbrachten
  - ▶ In der Schweiz: 16% der Jugendlichen mit Vitamin D- Mangel
  - ▶ Bei Erwachsenen Europäern: ca. 50%
- ▶ UVB Licht erhöht die Anzahl bestimmter Abwehrzellen (dendritische Zellen und regulatorische T Zellen mit jeweils positiven Eigenschaften) und verringert die Anzahl an Effektor-T-Zellen (schädliche Wirkung) in MS Patienten (Breuer et al. 2014)
  - ▶ UVB wandelt eine Vorstufe zu Prävitamin D3 in der Haut um
  - ▶ Oberhalb des 42 Breitengrades (zum Vergleich Madrid 40°, Oslo 60°) wird die UVB Strahlung im Winter meist durch die Atmosphäre absorbiert → auch länger Sonnenexposition reicht zur Bildung von Vit D3 nicht aus
- ▶ Vitamin D Spiegel bei MS Patienten niedriger als bei gesunder Bevölkerung (Munger et al. 2006, Ascherio et al. 2014)



Institut für Medizinische Klimatologie

# Vitamin D und MS

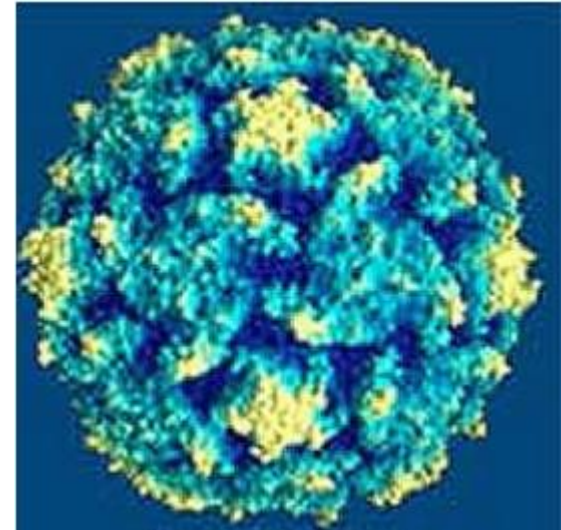
- ▶ In einer Studie an jungen Amerikanischen Soldaten zeigten diejenigen, die die höchsten Vit D Spiegel aufwiesen, das niedrigste Risiko an einer MS zu erkranken (Munger et al. 2006)
- ▶ Niedrige Vitamin D Spiegel sind mit einem rascheren Übergang eines Klinisch isolierten Syndroms (CIS) in eine manifeste MS assoziiert (Vittorio et al. 2013)
  - ▶ bereits zu Beginn war bei 52% der CIS-Patienten Vitamin-D-Mangel nachweisbar
- ▶ Pat. mit einer schubförmiger MS und hohen Vit D Spiegeln weisen eine reduzierte Schubrate auf (Runia et al. 2012)
  - ▶ Verdopplung der Vit D Spiegel verringerte die Schubrate um 27%
- ▶ In fortgeschrittenen Stadien der MS Erkrankung/ bei sekundär chronisch progredienten Pat. häufiger ausgeprägte Vit D Defizite (Nieves et al., 1994)



# Epstein-Barr-Virus (EBV) und MS

---

- ▶ 100% der Erwachsenen MS-Patienten infiziert, hingegen nur 96% der gesunden Kontrollgruppe
  - ▶ Unterschied verstärkt bei Kindern mit MS
- ▶ MS-Risiko 2.17x höher, wenn die Erstinfektion (Pfeifferisches Drüsenfieber) in der Jugend und nicht in früher Kindheit stattfindet
  - ▶ Adoleszenz: ausschlaggebender Zeitpunkt für Fehlsteuerung des Immunsystems?
- ▶ Ähnlichkeit eines Viruspartikels (EBNA-1) mit Myelin-Oberflächen-Proteinen → Kreuzreaktivität? (Ascherio et al. 2007)
  - ▶ EBNA-1 spezifische Abwehrzellen (T-Zellen) in Anzahl bei MS Pat. erhöhte im Vergleich zu Gesunden (Lünemann et al 2006)
  - ▶ In MS Läsionen: keine Hinweise auf aktive oder latente EBV Infektion (Sargsyan et al. 2010)
- ▶ Zusammenfassend: spezifische Mechanismen der EBV Infektion, die zum Auftreten einer MS führt nicht geklärt!



# Ernährung und MS

---

- ▶ «Westliche Diät» verstärkt vermutlich entzündliche Reaktionen im Körper und weist einen negativen Effekt auf das Abwehrsystem des Darms auf
  - ▶ Kalorien-arme Diät (basierend auf Früchten, Fisch, Gemüse) reguliert entzündliche Moleküle herunter und unterhält eine «gesunde» Darmflora (De Filippo et. Al. 2010)
- ▶ Fisch Konsum in Küstenbereichen korrelierte mit einer niedrigen MS Prävalenz (Bäärnhielm et al. 2014)





# Übergewicht und MS



- ▶ **Ausgeprägter Risikofaktor: Übergewicht in den späten Jugendjahren**
  - ▶ Fettzellen produzieren Leptin und weitere entzündungsfördernde Hormone (TNF- $\alpha$ , IL-6)
  - ▶ Leptin fördert möglicherweise zudem ein Rückgang der Vit D Spiegel und unterdrückt eine gutartig T-Zell Reaktion (Tregs) (Lord et al. 1998, Yu et al. 2013)
- ▶ Zunahme der MS-Raten in Japan möglicherweise mit westlicher Diät assoziiert

# Fettsäuren und MS



- ▶ Fettsäuren (unterteilbar in gesättigte und ungesättigte, als auch in lang-, mittel- und kurzkettige) wurde bereits in den 1950er Jahren mit MS in Verbindung gebracht (Swank 1950)
- ▶ Die Zufuhr von mittel- und langkettigen Fettsäuren (welche v.a. in der «Westlichen Diät» vorkommen) verschärfen autoimmun Prozesse im Gehirn (Haghikia et al. 2015)
  - ▶ Regelmäßige Zufuhr von kurzkettigen Fettsäuren wie Propionaten verbessert die Regulation im Abwehrsystem
  - ▶ Im Tiermodell der MS (EAE) konnte der Verlauf der Erkrankung durch den Einsatz der kurzkettigen Fettsäuren abgemildert werden
  - ▶ Langkettige Fettsäuren verstärken die Aggressivität bestimmter Zellen im Immunsystem (sogenannte Th-17 Zellen) und damit auch die EAE
    - ▶ Daten aus Haghikia et al. 2015

# Mikrobiom und MS

- ▶ Bakterien im Darm = komplexes Ökosystem / Mikrobiom
  - ▶ Menschlicher Darm mit ca.  $10^{14}$  Bakterien besiedelt
- ▶ Mikrobiom = Bindeglied zwischen Fettsäuren und Abwehrsystem
  - ▶ Spontanes Maus-Modell der MS (EAE): Nachweis eines prägenden Einflusses der Darmflora auf den Ausbruch der EAE. Keim-frei gehaltene Mäuse waren vor der EAE geschützt (Berer et al. 2011)
  - ▶ Der Ausbruch und die Schwere der EAE war durch den Einsatz von Antibiotika modulierbar (Ochoa-Reparaz et al. 2010)
  - ▶ Übertragung des Schutzes vor eine EAE durch Stuhltransfer von Propionat gefütterten Mäusen auf andere Mäuse (Haghikia et al 2015)
- ▶ Versuche an Freiwilligen in Bochum/ D: Propionatgabe erhöht den Anteil an regulatorischen Zellen im Blut > 30%



# Salz und MS



- ▶ Menge des aufgenommenen Salzes übersteigt den regulären Bedarf um ein Vielfaches
  - ▶ Insbesondere vorgefertigtes Essen oder «Fast-Food» enthält übermäßig viel Salz im Vergleich zu selbst gekochtem Essen (Brown et al. 2009)
  - ▶ Durch einen Salz Exzess werden entzündlich wirkende Moleküle und Zellen aktiviert (Makrophagen Typ M1), wohingegen eine salz-arme Diät die Vermehrung von diesen Zellen unterdrückt (Binger et al. 2015)
- ▶ Hinweise im Maus-Modell der MS (EAE), dass die Aufnahme von zu viel Salz den Ausbruch der Krankheit begünstigt
- ▶ Observationsstudie bei MS Patienten: erhöhte Krankheitsaktivität + Entzündungsreaktion bei Patienten mit erhöhter Salz-Zufuhr (Farez et al. 2015)

# Rauchen und MS



- ▶ Rauch enthält Karzinogene und Mutagene → Reizung der Atemwege + Entzündungsreaktion der Atemwege → Stimulation des Abwehrsystems?
  - ▶ Vermutlich Aktivierung des angeborenen Immunsystems
  - ▶ Ebenso auch Risikofaktor für andere Autoimmunerkrankungen
- ▶ Inzidenz der MS verdoppelt und Verlauf verschlechtert (rascherer Übergang von schubförmiger in chronisch progrediente Formen)

(Hernan et al. 2005)

# Sport und MS

---

- ▶ Sport = wichtiger Therapiebaustein!
  - ▶ Keine Hinweise auf negative Beeinflussung der Erkrankung
- ▶ Auf Basis mehrerer Studien: durch regelmässiges Training Verbesserung von Leistungsfähigkeit, Muskelkraft, Gleichgewicht, Gehfähigkeit, Fatigue, Spastik und Lebensqualität (u.A. Snook et al.)
- ▶ Erlanger Studie (MS-int@akt 2009-2011):
  - ▶ 50% der MS Patienten trainierten 6 Monate mit einem e-Trainings-Programm, 50% nur die letzten 3 Monate
  - ▶ Bei der aktiven Gruppe: Verbesserung der Beinkraft und Lungenfunktion nach 3 Monaten, nach 6 Monaten positive Einstellung zur körperlichen Aktivität
- ▶ Zudem: Sport beugt Depressionen vor und reduziert das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen



# Empfehlungen

---

- ▶ Hochnormale Vitamin D Spiegel anstreben (Spiegel von 75 nmol/l)
- ▶ KEIN Nikotin!
- ▶ Ausgewogene, gesunde Ernährung – viel Fisch, Obst und Gemüse
- ▶ Regelmässige Bewegung/ sportliche Betätigung – insbesondere Ausdauersportarten (Schwimmen, Radfahren, Walking, Langlauf)

