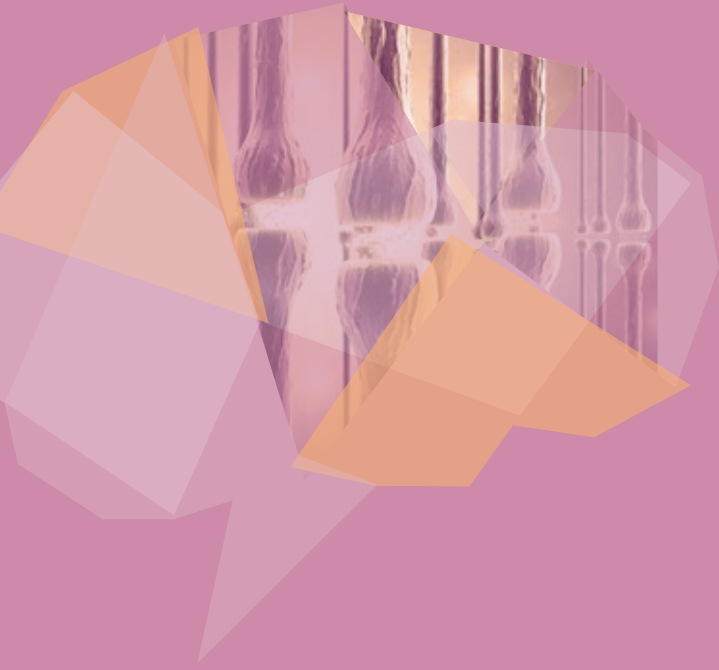




3

# LERNKOMPENDIUM

MS Krankheitsaktivität



*„Wir leben nicht,  
um zu glauben,  
sondern um zu lernen.“*

Dalai Lama

# VORWORT

Liebe MS-Nurse,

in Ihrer Praxis oder Klinik betreuen Sie regelmäßig Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose. Als MS-Nurse sind Sie zentrales Bindeglied zwischen diesen Patienten und ihrer Neurologin bzw. ihrem Neurologen. Viele von ihnen wenden sich vertrauensvoll an Sie, wenn es um Rückfragen oder weitere Informationen geht.

Wir möchten Sie gerne bei dieser Aufgabe unterstützen und haben „Lernkompendien MS“ mit verschiedenen Themen rund um die MS entwickelt. So können Sie bestehendes Wissen festigen oder auffrischen und neue Einsichten in die MS gewinnen.

In unserer kleinen Reihe sind bislang die Kompendien zur Immunologie und Pathoimmunologie der MS erschienen, in denen das Grundlagewissen zur MS für Sie aufbereitet wurde.

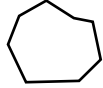
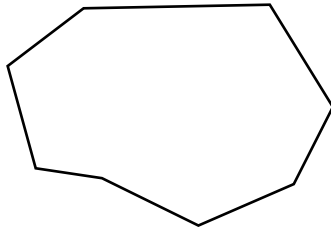
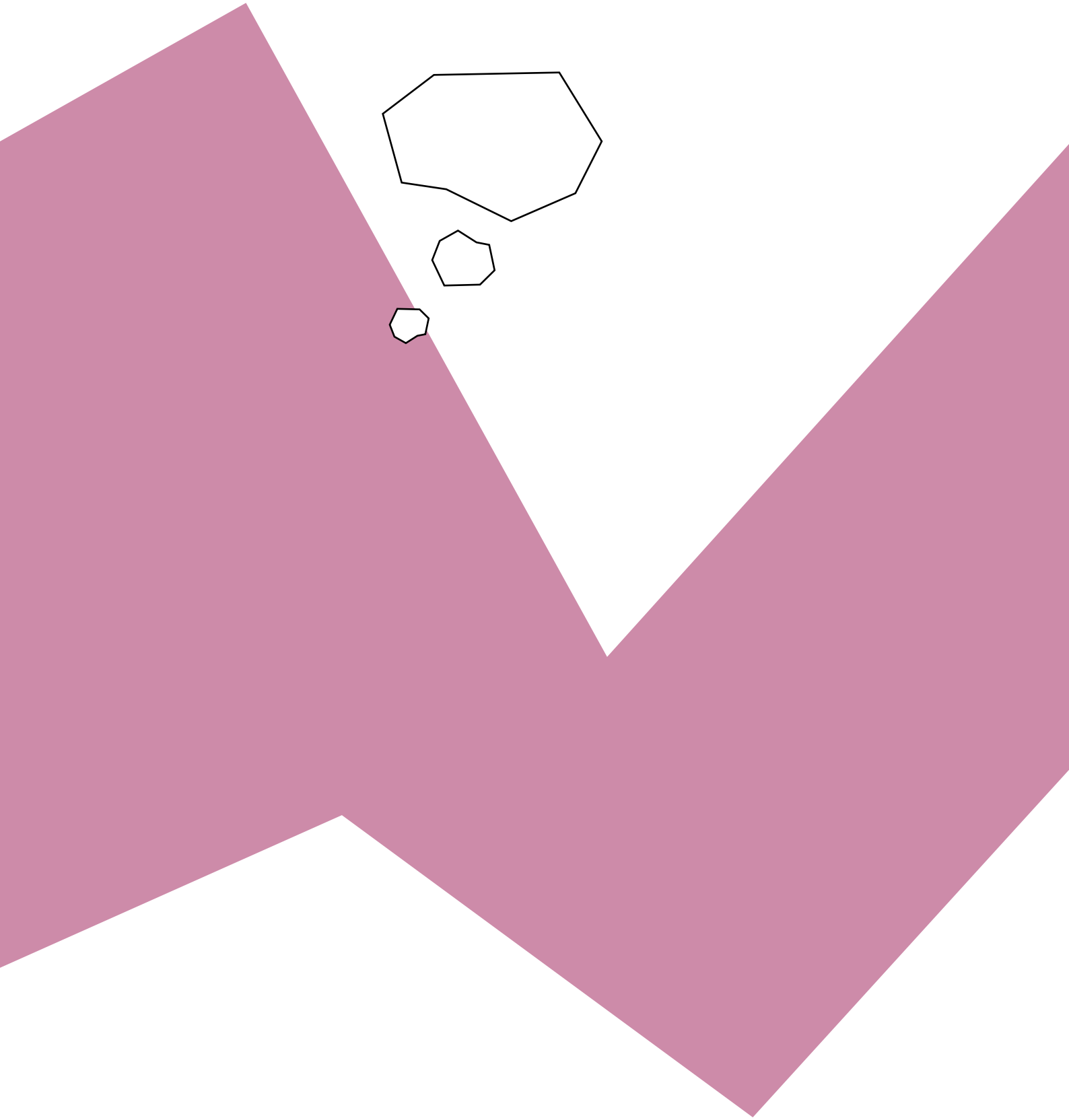
In dieser Ausgabe richten wir nun unseren Blick auf das klinische und subklinische Bild der Erkrankung und gelangen damit in Ihrem Alltag in der Praxis an.

Erfahren Sie etwas über die Verlaufsformen und Krankheitsaktivität bei MS und mit welchen Instrumenten Sie in der Praxis den Verlauf der MS gut beurteilen können. Lernen Sie auch etwas über die besonderen Fähigkeiten unseres Körpers, neuronale Schädigungen auszugleichen – ein faszinierendes und zugleich erschöpfbares System unseres menschlichen Körpers!

**Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lernen!**

Ihr  
Priv.-Doz. Dr. Mathias Buttmann  
Chefarzt der Klinik für Neurologie  
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim







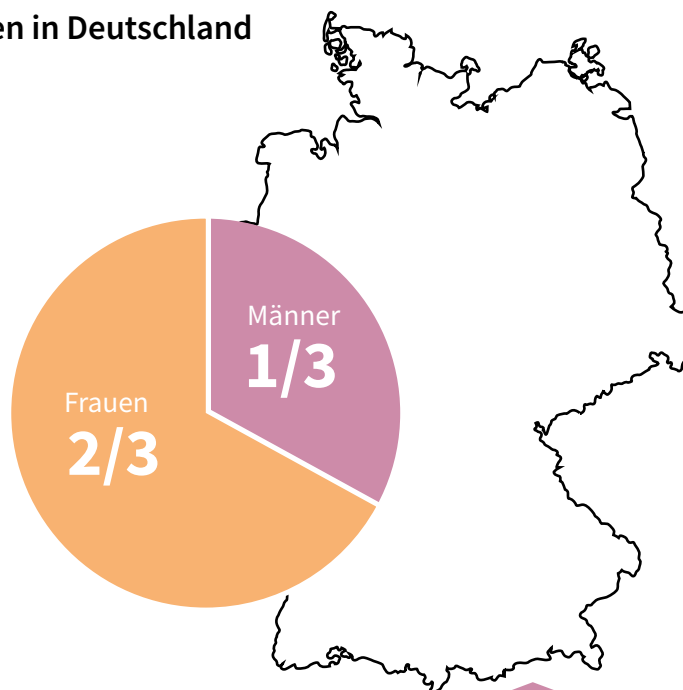
# INHALT

EINFÜHRUNG .....	6
VERLAUFSFORMEN DER MS .....	8
Schubförmig remittierende MS (RRMS) .....	12
Sekundär progrediente MS (SPMS) .....	12
Primär progrediente MS (PPMS) .....	13
FORMEN DER MS-KRANKHEITSAKTIVITÄT .....	16
Klinische Krankheitsaktivität .....	16
Radiologisch nachweisbare Krankheitsaktivität .....	17
Aktivitätsniveau der MS .....	19
ZIELE DER VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIE BEI MS .....	20
KOMPENSATION VON MS-BEDINGTEN NEURONALEN SCHÄDEN .....	21
KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS .....	23
INSTRUMENTE ZUR VERLAUFSBEURTEILUNG .....	24
Expanded Disability Status Scale (EDSS) .....	24
Nine-Hole-Peg-Test (9HPT, Steckbrett-Test) .....	26
Timed 25-Foot Walk (T25FW, Kurzstrecken-Gehzeittest) .....	26
Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT, Zeichen-Zahlen-Zuordnungstest) .....	27

# EINFÜHRUNG

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche, immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems mit vielgestaltigen Verlaufsformen.<sup>1</sup> Sie ist in Industrieländern nach wie vor die häufigste Ursache nicht verletzungsbedingter Behinderungen bei jungen Erwachsenen.<sup>2</sup> Die ersten Symptome treten meist im Alter von 20 bis 40 Jahren auf. In Deutschland leben ungefähr 220 000 Menschen mit MS.<sup>3</sup> Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer.<sup>4</sup>

ca. 220 000 Patienten in Deutschland



## LERNZIEL:

Thema dieses Kompendiums sind die verschiedenen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose. Es vermittelt Kenntnisse zu den Typen und der Messung von klinisch und bildgebend erfassbarer Krankheitsaktivität, zum Fortschreiten einer Behinderung sowie zu den Kompensationsmechanismen des Gehirns. Zudem betrachten wir Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression sowie die Konsequenzen dieser Erkrankungsprozesse für die Behandlung.



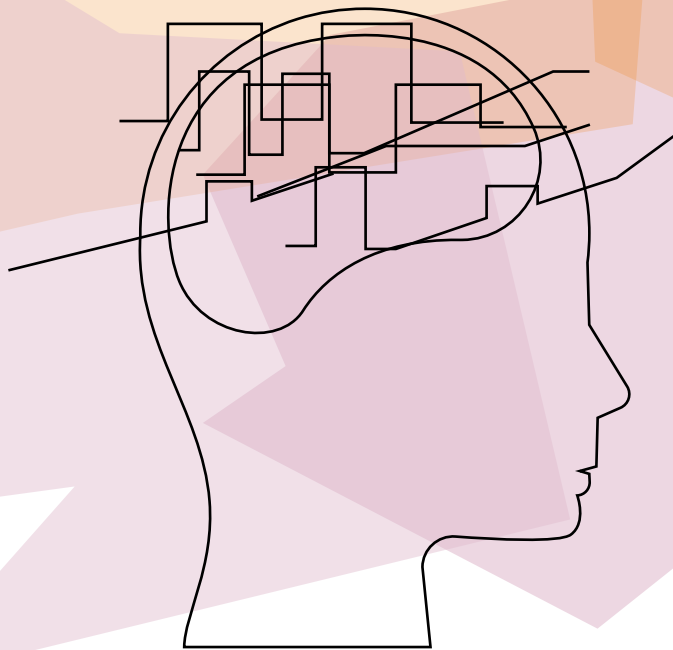
Die unbehandelt im Verlauf oft zunehmenden und teils schwerwiegenden neurologischen Behinderungen können eine hohe Krankheitslast verursachen,<sup>5</sup> nicht selten mit früh einsetzenden Beeinträchtigungen der Arbeitsfähigkeit und der Lebensqualität.<sup>6</sup>

Die eigentlichen Ursachen der MS sind nicht eindeutig identifiziert<sup>7</sup> und die Erkrankung ist nicht heilbar. In den letzten Jahren wurden jedoch hochwirksame krankheitsmodifizierende Medikamente eingeführt, die den Verlauf auch bei schwerer betroffenen Patienten längerfristig stabilisieren können. Eine früh einsetzende wirksame Therapie ist von entscheidender Bedeutung für einen auch langfristig günstigen Verlauf der Erkrankung.<sup>8,9</sup>



### GENAUER HINSEHEN!

Eine früh einsetzende wirksame Therapie ist von entscheidender Bedeutung für einen auch langfristig günstigen Verlauf der Erkrankung.<sup>8,9</sup>



## VERLAUFSFORMEN DER MS

Der Name der Erkrankung „Multiple Sklerose“ bezieht sich auf die Vielzahl bindegewebiger Herde (Läsionen), die sich im Gehirn von Menschen mit MS finden können.

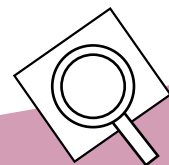
Als der französische Neurologe Jean-Martin Charcot 1868 die MS erstmals als eigenständige Erkrankung beschrieb, bezeichnete er diese Herde als Sklerosen (bindegewebige Veränderungen) und nannte die Erkrankung „sclerose en plaques“.<sup>10,11,12</sup> Der Begriff der Plaques wird gelegentlich noch heute für die Erkrankungsherde im Gehirn verwendet.

Multipel (also vielzählig) sind auch die klinischen Verläufe, welche die MS nehmen kann.<sup>13</sup> Sie kann verschiedenste Hirnbereiche und das Rückenmark betreffen und damit vielfältige Symptome hervorrufen.<sup>1</sup> Auch die zeitlichen Muster der akut auftretenden Krankheitserscheinungen (Schübe) und des möglichen Fortschreitens einer Behinderung (Progression) zeigen eine große Variabilität. Dennoch lassen sich bestimmte klinische Verlaufsformen erkennen, die für die Prognose und Therapie von Bedeutung sind.



Dabei ist nach Lublin (2013/2020) zunächst zu unterscheiden zwischen den Begriffen der Krankheitsaktivität, der Progression und der Verschlechterung.

- Der Begriff der Krankheitsaktivität bezeichnet akut schubförmig auftretende neurologische Funktionsstörungen (Schübe), die sich (gegebenenfalls unter hochdosierter Therapie mit Kortison) nach kürzerer Zeit wieder zurückbilden, aber auch restliche bleibende Behinderungen zur Folge haben können.<sup>1</sup> Die Verschlechterung darf nicht allein auf Fieber oder einen Infekt zurückzuführen sein. Darüber hinaus versteht man unter diesem Begriff im MRT sichtbare Krankheitsaktivität im Sinne neuer oder vergrößerter sogenannter T2-Läsionen oder einer pathologischen Kontrastmittel-Anreicherung.
- Die Progression bezeichnet die schubunabhängige, schleichende Zunahme des Behinderungsgrades im Rahmen chronisch-progredienter Verlaufsformen.
- Mit dem Begriff Krankheitsverschlechterung (engl. Worsening Disease) fasst man eine Zunahme behindernder Einschränkungen zusammen, egal ob diese Überreste von Schüben oder Ausdruck einer schleichenden Verschlechterung sind.



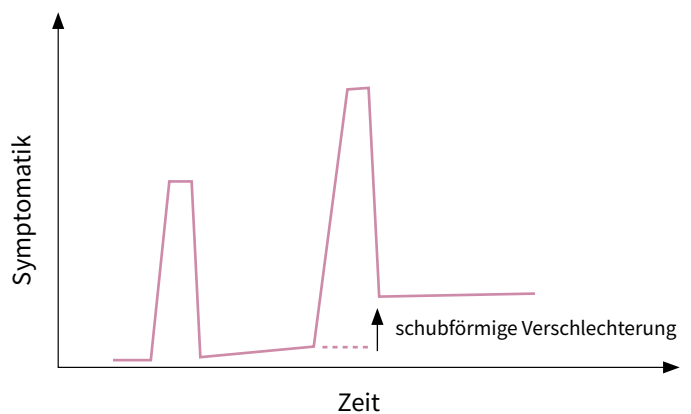
### GENAUER HINSEHEN!

Der erste Schub einer MS-Erkrankung, der dann in der Regel zur Diagnose führt, wird auch als CIS (klinisch isoliertes Syndrom) bezeichnet.<sup>14</sup>

## Zeitliche Verläufe von Schüben und Behinderungsprogression

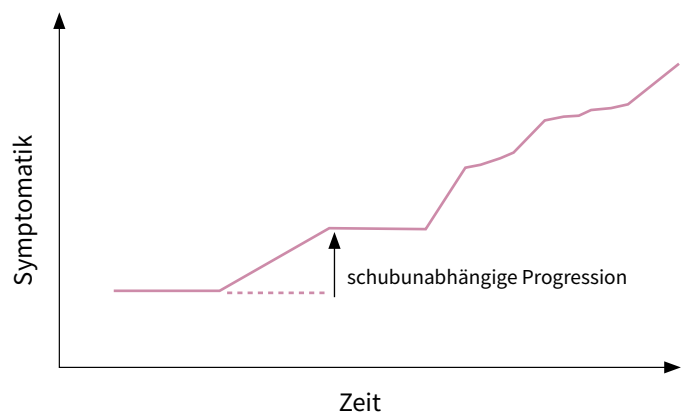
### SCHÜBE:

- rasch, innerhalb von Stunden bis Tagen, einsetzende Symptome
- teilweise oder vollständige Rückbildung innerhalb von Tagen oder Wochen

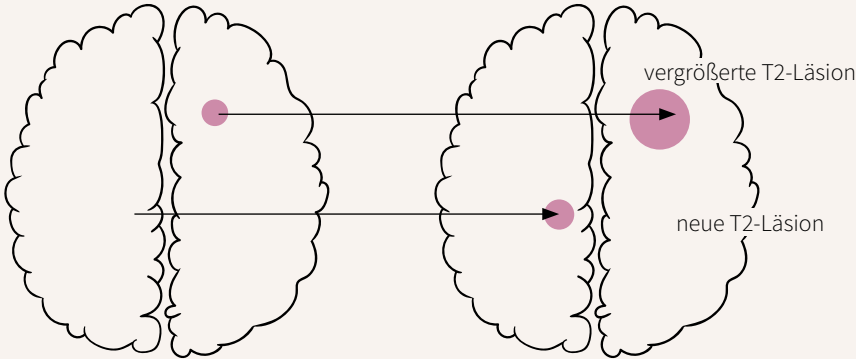


### BEHINDERUNGSPROGRESSION:

- allmähliche Zunahme der Behinderung
- Phasen der Stabilisierung möglich
- in der Regel keine Rückbildung
- überlagerte Schübe möglich



Nachweis neuer oder vergrößerter T2-Läsionen



Nachweis kontrastmittelaufnehmender Läsionen



In der Magnetresonanztomografie (MRT) nachweisbare neue oder sich vergrößernde Herde werden als radiologische Krankheitsaktivität gewertet. Diese auch als läsional bezeichnete Aktivität kann mit Symptomen einhergehen oder – in der Mehrzahl der Fälle – klinisch stumm bleiben.<sup>15</sup>

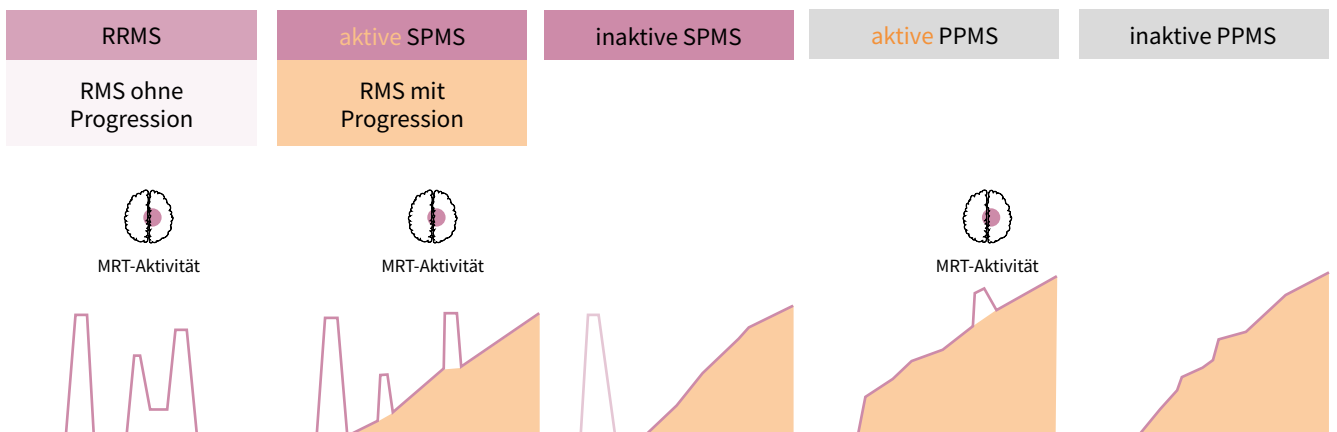
Es ist nicht möglich, nur mittels MRT zwischen schubförmigen und chronisch-progredienten Verläufen zuverlässig zu differenzieren. Das bleibt eine klinische Unterscheidung.



**GENAUER HINSEHEN!**

Nach Schüben dauerhaft zurückbleibende Beeinträchtigungen werden als schubbedingte Verschlechterung bezeichnet.<sup>16</sup>

Verlaufsformen der Multiplen Sklerose nach Lublin<sup>17</sup>





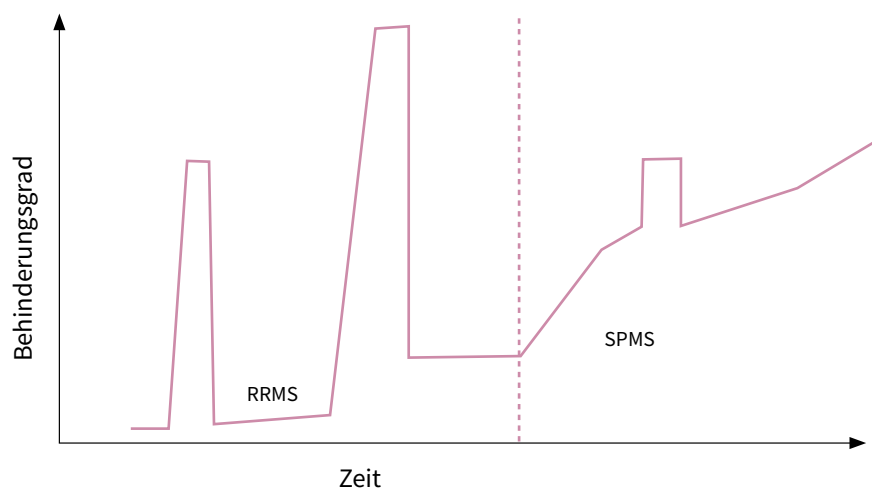
## Schubförmig remittierende MS (RRMS)

Die schubförmige MS (RMS – das „R“ stammt von dem englischen „relapsing“) beginnt in der Regel als schubförmig remittierende MS (RRMS).<sup>18</sup> Die im Rahmen von wiederholten, abgrenzbaren Schüben auftretenden neurologischen Funktionsstörungen bilden sich jeweils ganz oder weitgehend wieder zurück (sie „remittieren“).<sup>1</sup>

## Sekundär progrediente MS (SPMS)

Mit zunehmender Erkrankungsdauer findet sich dann bei vielen Patienten eine allmähliche Zunahme der Behinderung unabhängig von Schüben. Man spricht dann von sekundär progredienter MS (SPMS),<sup>1</sup> bei der jedoch überlagert auch weiterhin Schübe auftreten können (rSPMS).

Übergang der schubförmig remittierenden MS in die sekundär progrediente MS (mit/ohne Schübe)

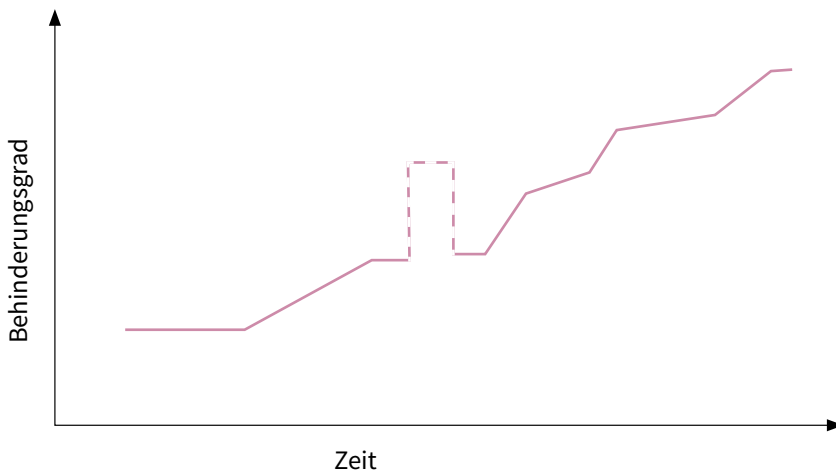


## Primär progrediente MS (PPMS)

Bei der PPMS (ca. 10–15 % der MS-Neudiagnosen)<sup>1</sup> beginnt die Erkrankung nicht mit Schüben. Vielmehr nimmt der Behinderungsgrad bereits von Beginn der Erkrankung kontinuierlich zu. Dabei können im Verlauf zusätzlich einzelne Schübe und entzündliche Läsionen auftreten.<sup>19</sup>

Die Patienten mit PPMS sind bei Erkrankungsbeginn meist älter als RRMS-Patienten, auch ist das Geschlechterverhältnis hier ausgewogen. Ihre Verlaufsprognose in Bezug auf die Behinderung ist generell schlechter als bei der RRMS.<sup>20</sup>

Entwicklung des Behinderungsgrades bei primär progredienter MS



### KURZ ZUSAMMENGEFASST

Der Verlauf einer MS-Erkrankung lässt sich anhand von Schüben und Progression beschreiben. Die schubförmige MS (RMS) umfasst die schubförmig remittierende MS (RRMS) und die sekundär progrediente MS mit Schüben (rSMPS). Diese kann in eine SPMS ohne Schübe übergehen. Bei der primär progredienten MS (PPMS) nimmt die Behinderung von Anfang an allmählich zu, Schübe treten kaum auf.



## GENAUER HINSEHEN!

### Häufige Symptome der MS

Die MS kann eine große Vielfalt von neurologischen Symptomen hervorrufen. Hier sind die häufigeren aufgeführt:<sup>21</sup>

#### ■ Sehstörungen

- unter anderem akute Entzündungen des Sehnervs (Optikusneuritis) als häufiges Erstsymptom bei RRMS

#### ■ Gefühlsstörungen

- spontane Missempfindungen (Parästhesien)
- Taubheitsgefühle (Hypästhesie)
- Schmerzen

#### ■ Motorische Störungen

- Lähmungen (Paresen)
- Spastik (Erhöhung der Muskelspannung)
- eingeschränkte Gehfähigkeit (verminderte Gehstrecke oder Gehgeschwindigkeit, Gangunsicherheit)
- Beeinträchtigung der Geschicklichkeit und/oder Kraft der Hände
- Nystagmus der Augen (unwillkürliches Augenzittern; meist langsamere Bewegung in eine Richtung und schnelle Rückstellbewegung in andere Richtung; Richtung des Nystagmus wird nach schneller Rückstellbewegung benannt)



???

### ■ Koordinationsstörungen

- gestörte Bewegungsmuster (Ataxie)
- Zittern bei Bewegung auf ein Ziel hin (Intentionstremor)
- skandierende (abgehackt-langsame) Sprache

### ■ Kognitive Störungen

- Störungen von Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Informationsverarbeitung

### ■ Blasenstörungen

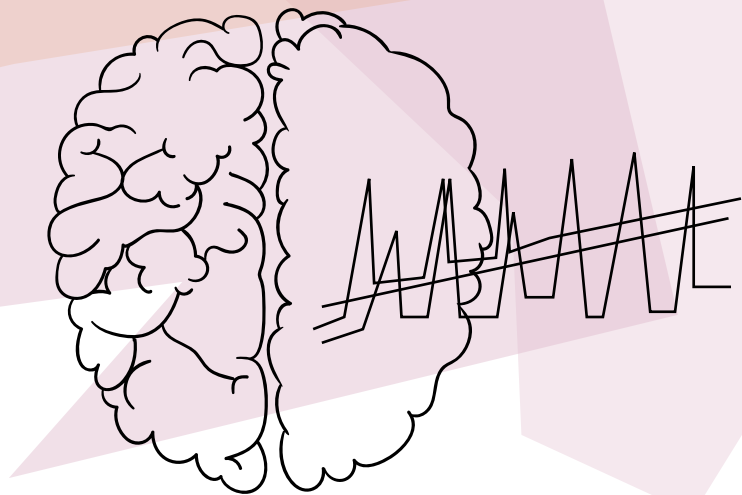
- Harndrang, Inkontinenz, Restharnbildung

### ■ Allgemeine Schwäche (Astenie) und rasche Ermüdbarkeit (Fatigue, Aussprache „Fatig“ mit Betonung auf zweiter Silbe)

### ■ Depression

### ■ Uhthoff-Phänomen

- Verschlechterung von MS-Symptomen bei Erhöhung der Körpertemperatur (reduzierte Leitfähigkeit von geschädigten Axonen z. B. durch Fieber, Sommerhitze, Sauna etc.)



# FORMEN DER MS-KRANKHEITSAKTIVITÄT

## Klinische Krankheitsaktivität

Die wichtigste Form der klinischen Krankheitsaktivität ist der Schub (englisch „relapse“), bei dem  $\geq 1$  neurologisches Symptom oder Funktionsausfall neu auftritt oder sich eine vorbestehende Störung akut verschlechtert.

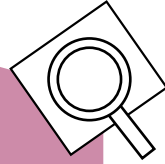
Die Symptomatik eines Schubes kann sich teilweise oder vollständig zurückbilden (remittieren). Bei schweren Schüben bleiben öfter restliche Behinderungen (Residuen) dauerhaft bestehen.<sup>22</sup> Man spricht in der englischen Fachliteratur bei dieser schubabhängigen Verschlechterung auch von RAW (engl. für „Relapse-Associated Worsening“). Eine schubunabhängige Verschlechterung klinischer Symptome wird auch als PIRA (engl. für „Progression Independent of Relapse Activity“) bezeichnet.



### GENAUER HINSEHEN!

Der formalen Definition zufolge sollte die akute Symptomatik des Schubes frühestens 30 Tage nach Beginn des letzten Schubs aufgetreten sein und mindestens 24 Stunden anhalten.<sup>22</sup>





## GENAUER HINSEHEN!

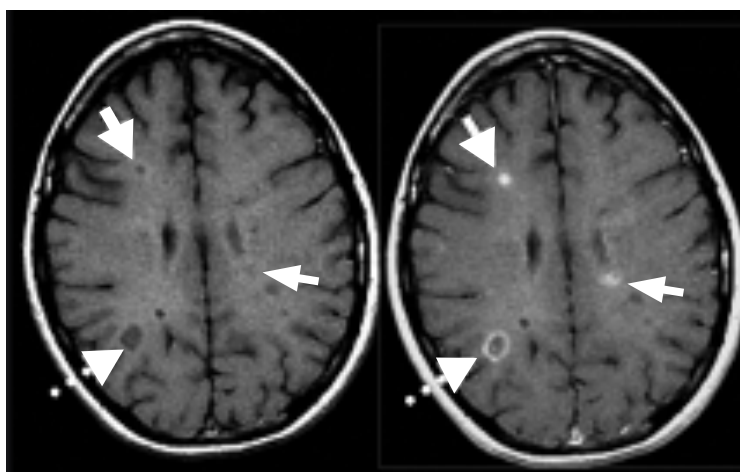
Läsionen im Myelon (Rückenmark) sind wegen der vielen dort verlaufenden Leitungsbahnen problematisch und weisen auf einen ungünstigeren Verlauf hin.<sup>27</sup>

In der Hirnrinde (kortikal) bzw. in der grauen Substanz liegende Läsionen können von besonderer Bedeutung für die kognitive Behinderung sein.<sup>28</sup>

## Radiologisch nachweisbare Krankheitsaktivität

Die für die MS typischen Entzündungsherde sind in der MRT-Untersuchung als neu aufgetretene oder gegenüber Voraufnahmen vergrößerte Läsionen erkennbar.<sup>24</sup> Sie finden sich meist in der weißen Substanz des Gehirns, also im Marklager unterhalb der Hirnrinde. Nach Abklingen der akuten Entzündung bleiben sie meist im Sinne narbiger Veränderungen im MRT sichtbar.

Eine akute entzündliche Aktivität im ZNS kann mit einer lokalen Störung der Blut-Hirn-Schranke einhergehen, die sich in MRT-Bildern durch eine herdförmige Aufnahme von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel zeigen kann – häufig abgekürzt als Gd+ Läsion.<sup>25</sup> Derzeit gängige MR-Kontrastmittel zeigen allerdings nur die Spitze eines Eisbergs an, auch reichert eine akut entzündete Hirnläsion selten länger als vier Wochen Kontrastmittel an. Fehlende pathologische Kontrastmittelanreicherung ist also kein Beweis für eine stabile Situation.

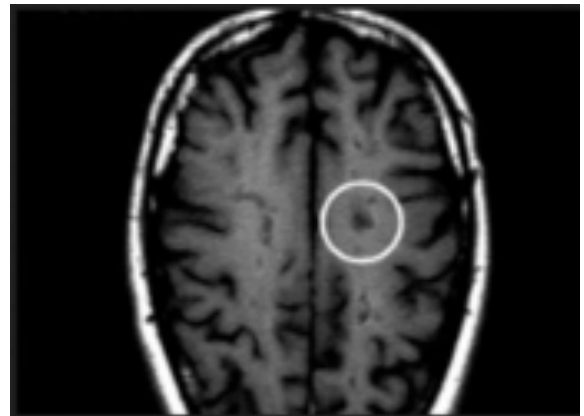


Drei Gadolinium-aufnehmende Läsionen im Gehirn eines MS-Patienten (links vor Gabe des Kontrastmittels und rechts danach).<sup>26</sup>

Hyperintense (stark aufleuchtende) Läsionen im T2-gewichteten MRT (ohne Kontrastmittel) können frische MS-Herde mit Entzündung, Ödem und/oder Nervenzelluntergang sein.<sup>29</sup>

Stark hypointense Herde („schwarze Löcher“, engl. „Black Holes“) weisen im T1-gewichteten MRT auf einen Verlust an funktionellem Hirngewebe hin.<sup>30</sup> Weniger stark hypointense Herde („graue Löcher“, engl. „Gray Holes“) können einem weniger starken Verlust von Hirngewebe entsprechen oder bei einer akuten Entzündung eine Gewebeswellung (Ödem) anzeigen.

Die Entzündungsprozesse im ZNS führen zum Teil bereits sehr früh im Erkrankungsprozess und dann mit zunehmender Erkrankungsdauer vermehrt zum Untergang von signalleitenden Nervenfortsätzen (Axonen) und Nervenzellen (Neuronen).<sup>31</sup> Sichtbar wird dies in der MRT-Untersuchung als Hirnatrophie, also der fortschreitenden Schrumpfung des Gehirns. Auch bei Gesunden schrumpft das Hirnvolumen jedes Jahr um 0,2–0,4 %, während es bei unbehandelter MS deutlich mehr als 1 % pro Jahr sein kann.



Hypointense Läsion im Gehirn eines Menschen mit MS



### GENAUER HINSEHEN!

Eine raschere Atrophie, insbesondere der tief im Gehirn gelegenen grauen Substanz,<sup>32</sup> lässt eine beschleunigte Zunahme körperlicher und kognitiver Behinderungen erwarten.<sup>33,34</sup> Es ist jedoch schwierig, die allmähliche Abnahme des Hirnvolumens im Routine-MRT darzustellen.<sup>35</sup> Hierfür ist u. a. eine Standardisierung des MRTs notwendig.



## KURZ ZUSAMMENGEFASST

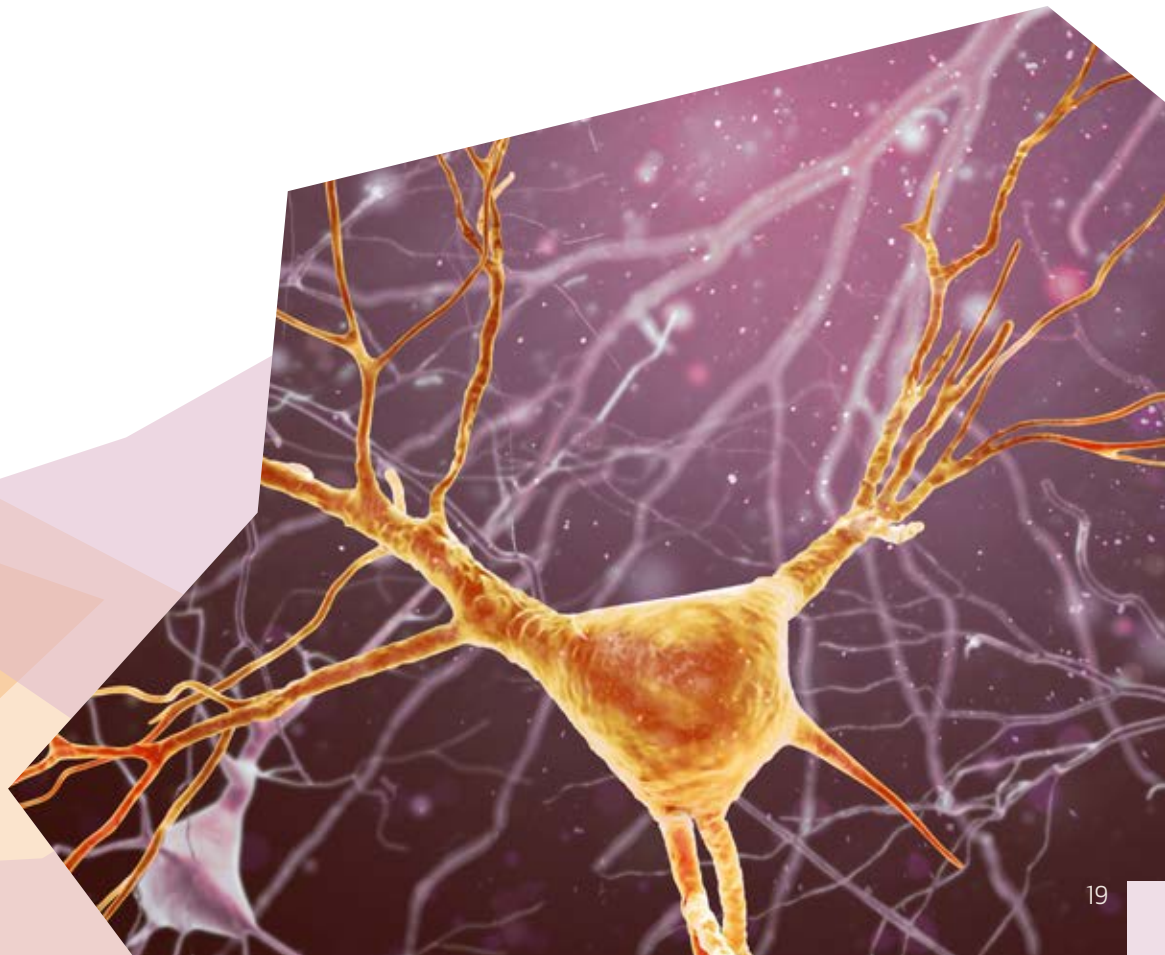
Über kürzere Zeiträume beobachtbare Erscheinungen einer MS-Erkrankung werden als Krankheitsaktivität bezeichnet. Unterschieden werden klinische und radiologische Aktivität. Therapieentscheidungen orientieren sich oft am Aktivitätsniveau.

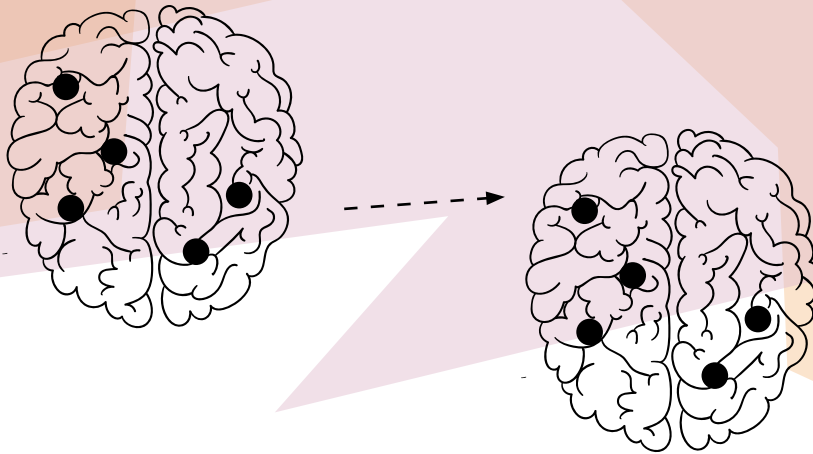
### Aktivitätsniveau der MS

Die Häufigkeit klinischer Schübe und die Anzahl aktiver (neuer oder vergrößerter) Läsionen in regelmäßigen Kontroll-MRTs definieren das Aktivitätsniveau der MS.

Üblich ist die Unterscheidung in (hoch-)aktive und milde/moderate Verlaufsformen der MS. Allerdings gibt es derzeit keinen allgemeinen Konsens, wie diese Kategorien genau zu definieren sind.<sup>36</sup>

Einfacher ist die Unterteilung in aktive und nicht aktive MS, bei der in einem bestimmten Zeitraum (z. B. ein Jahr) Schübe oder aktive MRT-Läsionen aufgetreten sind oder nicht.<sup>37</sup> Das Aktivitätsniveau ist ein wichtiges Kriterium für Therapieentscheidungen.



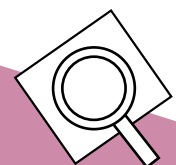


## ZIELE DER VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIE BEI MS

Da die Multiple Sklerose bislang nicht geheilt werden kann, besteht das zentrale Therapieziel darin, die Zunahme der Behinderung zu verlangsamen und wenn möglich ganz zu verhindern.<sup>7</sup>

Daher ist ein wesentliches Ziel der verlaufsmodifizierenden Therapie die Freiheit von klinischer und im MRT messbarer Krankheitsaktivität.<sup>40</sup> Dieses Ziel wird für die schubförmige MS abgekürzt als NEDA<sup>41</sup> bezeichnet (von englisch „No Evidence of Disease Activity“). NEDA-3 ist erreicht, wenn die folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

- keine klinischen Schübe
- keine neuen/vergrößerten oder Kontrastmittelaufnehmenden Läsionen in der MRT
- keine mit üblichen Instrumenten messbare Behinderungsprogression. Wenn zusätzlich keine das Altersmaß übersteigende Hirnatrophie im MRT nachweisbar ist, spricht man von NEDA-4.



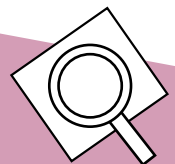
### GENAUER HINSEHEN!

Studien zeigen, dass eine höhere Krankheitsaktivität (insbesondere Schübe und aktive Läsionen) mit einer langfristig stärkeren Zunahme von Behinderungen korreliert.<sup>37, 38</sup>

# KOMPENSATION VON MS-BEDINGTEN NEURONALEN SCHÄDEN

Alle Organe und Gewebe des Körpers reagieren auf Belastungen oder Schädigungen mit Aufbau- oder Reparaturprozessen. Ein trainierter Muskel wächst, ein gebrochener Knochen bildet neues Gewebe an der Bruchstelle. Die grundlegende Struktur bleibt dabei erhalten oder wird so weit wie möglich wiederhergestellt.

Das zentrale Nervensystem hingegen agiert hier zum Teil anders. Es kann nur in begrenztem Umfang Nervenleitbahnen regenerieren, besitzt jedoch als Netzwerk aus unzähligen Neuronen und deren Kontaktstellen (Synapsen) die Fähigkeit der Plastizität, wörtlich „Formbarkeit“.<sup>42, 43</sup> Dies bedeutet, dass sich die Struktur der neuronalen Netzwerke umorganisieren kann: neue Verbindungen entstehen, andere werden abgebaut.

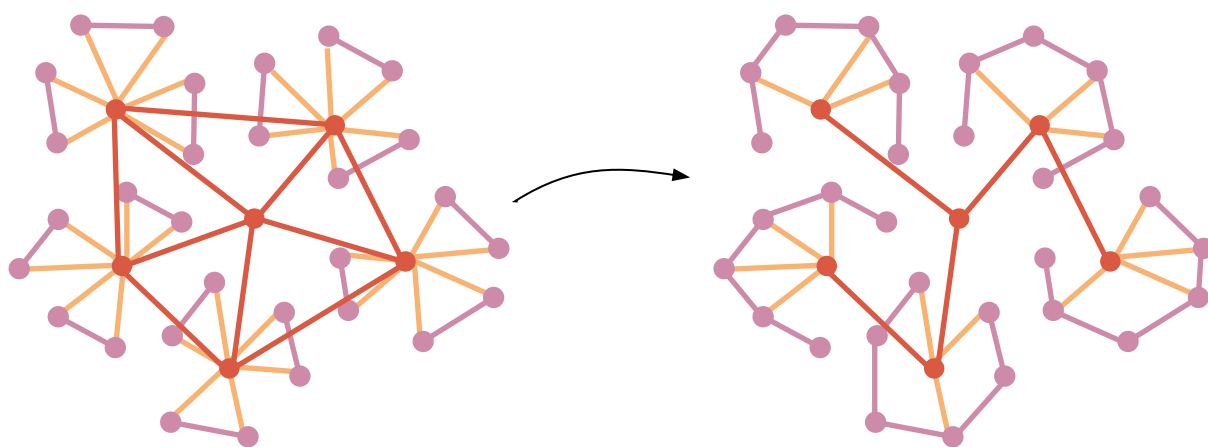


## GENAUER HINSEHEN!

Die Plastizität neuronaler Netzwerke ist die Voraussetzung für das Erlernen komplexer Fertigkeiten (etwa Geige zu spielen).<sup>44</sup>

In MS-Läsionen werden neuronale Leitungsbahnen geschädigt oder unterbrochen, auch können Nervenzellen absterben. Bei der Wiederherstellung neurologischer Funktionen nach dem akuten entzündlichen Geschehen eines MS-Schubes werden die geschädigten Netzwerke und Leitungsbahnen nicht immer eins zu eins rekonstruiert, sondern die Defekte werden durch Neubildung und Umorganisation von Verbindungen kompensiert.<sup>45</sup>

Umbau eines neuronalen Netzwerks im Rahmen der Plastizität nach Schädigungen von Nervenleitbahnen bei MS



Dabei ist zu erkennen, dass die Anzahl der Fernverbindungen abnimmt und diese durch weniger leistungsfähige kleinräumigere Vernetzungen ersetzt werden.<sup>42</sup> Die funktionelle Kompensation verändert also die Verschaltung der Neuronen im Gehirn und „maskiert“ die kumulierenden MS-bedingten Beeinträchtigungen an der Hirnstruktur. Im Hintergrund reduziert sich jedoch allmählich die Fähigkeit des Systems, weitere Schäden aufzufangen. Außerdem steigen Aufwand und Energiebedarf zur Leistungserbringung.

Die Kompensationsfähigkeit neuronaler Netze ist also eine begrenzte Ressource, die durch anhaltende und wiederkehrende Krankheitsaktivität zusätzlich zu normalen Alterungsvorgängen im Lauf der Zeit erschöpft wird.



## KURZ ZUSAMMENGEFASST

Das Gehirn ist in der Lage, MS-bedingte Schäden an neuronalen Netzwerken über Umbau und Neuorganisation aufzufangen. Diese Fähigkeit erschöpft sich jedoch im Erkrankungsverlauf und mit zunehmendem Alter.



# KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Generell ist die Multiple Sklerose in den frühen Phasen der Erkrankung und bei noch geringem Behinderungsgrad therapeutisch besser beeinflussbar als nach längerer Erkrankungsdauer.<sup>46</sup>

Studien zeigen zudem, dass der frühe Einsatz hochwirksamer Medikamente zur Reduktion der Krankheitsaktivität den langfristigen Verlauf der MS günstiger beeinflusst als die spätere Eskalation auf eine wirksamere Therapie.<sup>47,48</sup> Dieser Vorteil ist individuell abzuwägen gegen mögliche höhere Sicherheitsrisiken höher aktiver Therapien.

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich auch ableiten, dass Menschen mit MS unter laufender Therapie aufmerksam auf Anzeichen von Krankheitsaktivität oder funktioneller Verschlechterung beobachtet werden sollten,<sup>50</sup> um bei unzureichender Therapiewirkung frühzeitig auf ein anderes Medikament umstellen zu können.



## GENAUER HINSEHEN!

„Wehret den Anfängen“ ist ein bewährtes Prinzip in der Medizin.<sup>49</sup>



# INSTRUMENTE ZUR VERLAUFSBEURTEILUNG

Eine möglichst objektive Beurteilung des Erkrankungsverlaufs ist von erheblicher Bedeutung für Therapieentscheidungen bei MS-Patienten.

Wichtige Anforderungen an die hierzu verwendeten Skalen und Tests sind:

- hohe Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit für den Nachweis einer Verschlechterung
- geringe Störanfälligkeit und wenig Übungseffekte
- wenig Aufwand in der klinischen Praxis

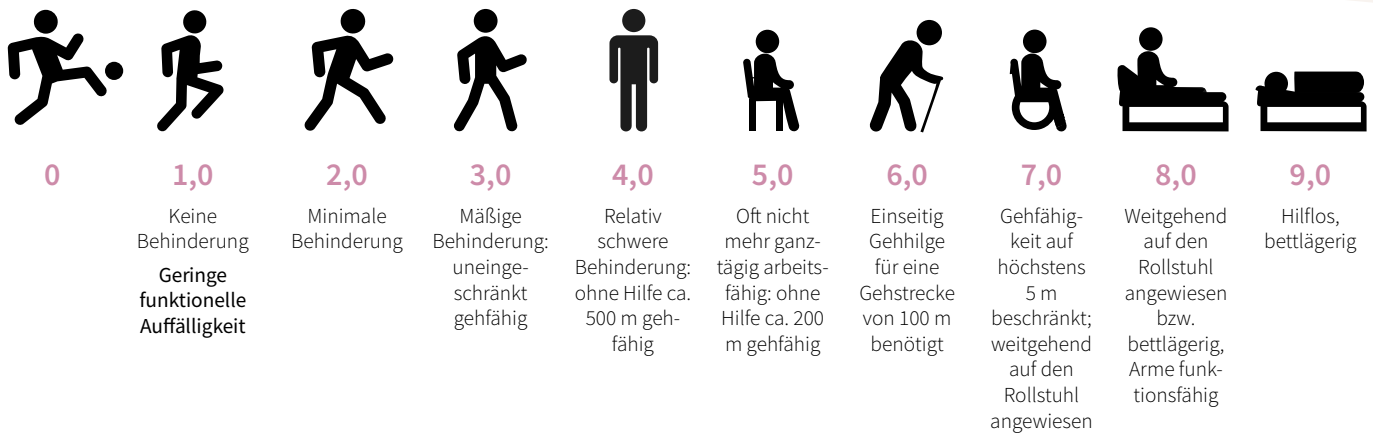
## Expanded Disability Status Scale (EDSS, erweiterte Behinderungsstatus-Skala)

Die EDSS ist ein zentrales Instrument der klinischen Verlaufsbeurteilung bei der MS. Sie wird vom Arzt u. a. anhand der neurologischen Untersuchung erhoben. Die EDSS ermöglicht eine Gesamtschau wichtiger neurologischer Funktionssysteme:

- motorische Funktionen (z. B. Lähmungen)
- Kleinhirnfunktionen (z. B. Unsicherheit von Bewegungen)
- Hirnstammfunktionen (z. B. Sprechstörungen)
- sensorische Funktionen (z. B. Taubheitsgefühl)
- Blasen-/Darmfunktion (z. B. Inkontinenz)
- Sehfunktion (z. B. Gesichtsfeldeinschränkung)
- zerebrale Funktionen (z. B. kognitive Störungen)

Aus den Einzelwerten der Funktionssysteme wird ein Gesamtskalenwert von 0-10 ermittelt. Die EDSS überbewertet im mittleren Bereich die Gehfähigkeit und erfasst die Kognition gar nicht. Außerdem hat eine Verschlechterung um 1,0 EDSS-Stufen je nach Skalenbereich unterschiedliches, funktionelles Gewicht. Diese Mängel können mit zusätzlichen Tests teilweise ausgeglichen werden.





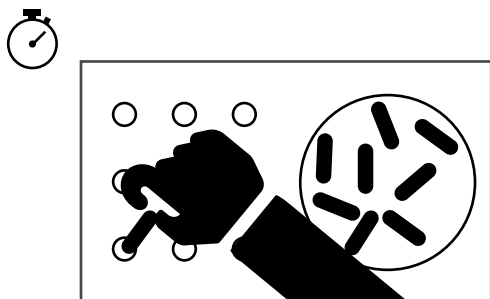
Definition des Behinderungsgrades in den Stufen der EDSS-Skala. Ab einem EDSS-Wert von 1,0 erfolgt die Einteilung in 0,5-Schritten, zur Orientierung dargestellt sind nachfolgend nur ganzzahlige EDSS-Werte:

EDSS-Wert	Beeinträchtigung von Funktionssystemen (FS)	Erläuterung
0	Grad 0 in allen FS	• Normale neurologische Untersuchung
1,0	Grad 1 in 1 FS	• Keine Behinderung • Geringe Auffälligkeit in 1 FS
2,0	Grad 2 in 1 FS (andere 0–1)	• Minimale Behinderung in 1 FS
3,0	Grad 2 in 3–4 FS oder Grad 3 in 1 FS (andere 0–1)	• Mäßige Behinderung in 1 FS oder leichte Behinderung in 3–4 FS • Voll gehfähig
4,0	Grad 4 in 1 FS (andere 0–1)	• Gehfähig ohne Gehhilfe und Rast für $\geq 500$ m • Ca. 12 Stunden pro Tag aktiv trotz relativ schwerer Behinderung
5,0	Grad 5 in 1 FS (andere 0–1) oder Grad 3–4 in $\geq 2$ FS	• Gehfähig ohne Gehhilfe und Rast für 200 m • Behinderung beeinträchtigt alltägliche Aktivität
6,0	Grad 3 in $\geq 2$ FS	• Gehhilfe immer wieder nötig oder einseitig konstant nötig, um 100 m ohne Rast zu gehen
7,0	Grad 4 in $\geq 2$ FS	• Maximale Gehstrecke $\leq 5$ m • Weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen • Bewegt Rollstuhl selbst
8,0	Grad $\geq 4$ in mehreren FS	• Weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen bzw. bettlägerig, Arme funktionsfähig • Pfl egt sich weitgehend selbstständig
9,0	Grad $\geq 4$ in mehreren FS	• Bettlägeriger Patient • Kann essen und kommunizieren
10,0	Tod infolge MS	

## Nine-Hole-Peg-Test (9HPT, Steckbrett-Test)<sup>51</sup>

Der 9HPT dient zur Funktionsbeurteilung der Arme. Es werden neun ca. drei Zentimeter lange Stifte einzeln aus einer Mulde entnommen, der Reihe nach in die neun Löcher im Steckbrett gesteckt und in umgekehrter Reihenfolge einzeln wieder entnommen und zurückgelegt. Die benötigte Zeit wird gestoppt. Der Test wird für beide Hände je zweimal durchgeführt und die Zeiten werden gemittelt. Die Ergebnisse können durch Tagesform, Tageszeit, Vorermüdung, Hitze und Sehstörungen beeinflusst werden. Als klinisch relevant wird eine Verschlechterung von 20 bis 25 Prozent angesehen. Der Test sollte dann zur Bestätigung kurzfristig wiederholt werden.

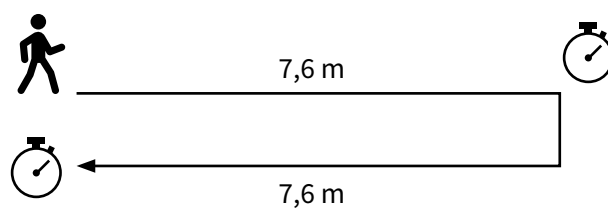
Messung der Handfunktion mit dem 9-Hole-Peg-Test



## Timed-25-Foot-Walk-Test (T25FW, Kurzstrecken-Gehzeittest)<sup>52</sup>

Der T25FW beurteilt die Gehfähigkeit, wobei Beinmotorik, Koordination und Gleichgewichtssinn einfließen. Gemessen wird die Zeit bei zügigem Gehen von 7,6 Metern (entsprechend einer Distanz von 25 Fuß) in zwei Durchgängen, wobei Hin- und Rückweg einzeln gestoppt werden. Vor dem Test sollte eine ausreichende Ruhepause eingehalten werden. Einflussfaktoren können Tageszeit, Hitze, Stress, Schmerzen, orthopädische Probleme und Schuhwerk sein. Patienten sollten ihre Gehhilfe gegebenenfalls während des Tests verwenden, was entsprechend dokumentiert wird.

Ablauf des Timed-25-Foot-Walk-Tests





### GENAUER HINSEHEN!

Der SDMT zeigt insbesondere bei der zweiten Durchführung einen deutlichen Übungseffekt. Daher kann man für die folgenden Testungen das Ergebnis des zweiten Tests als Vergleichsbasis benutzen.

## Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT, Zeichen-Zahlen-Zuordnungstest)

Der SDMT ist ein Kognitionstest. Die Aufgabe ist, nach einem festen Codesystem, das sichtbar bleibt, einer Folge von Symbolen bestimmte Zahlen zuzuordnen. Der Patient zeigt der Reihe nach auf die Symbole und sagt, für welche Zahl sie jeweils stehen. Der Untersucher notiert 90 Sekunden lang die genannten Zahlen und zählt am Ende die Anzahl bearbeiteter Symbole sowie die Zahl richtig zugeordneter Symbole (Ergebnis z. B. 50/52). Der SDMT prüft Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung. Er kann von Tageszeit, Hitze, Ermüdung, Medikamenten oder Sehstörungen beeinflusst werden.

### Auszug Testbogen des SDMT

⬆	∫	Σ	Π	≠	∩	◇	↓	≡
1	2	3	4	5	6	7	8	9
∫	Π	◇	≡	∩	⬆	↓	≠	Σ
Π	⬆	≠	↓	Σ	◇	∩	≡	∫
↓	≡	◇	Σ	Π	⬆	∫	Π	∩



## KURZ ZUSAMMENGEFASST

Mit der EDSS-Skala und drei in der Routinepraxis durchführbaren Funktionstests lässt sich ein Gesamtbild der Behinderung eines Patienten gewinnen. So wird die klinische Veränderung über den Verlauf objektiv messbar.

## Ein kleiner Selbsttest

Die folgenden 15 Fragen dienen der Kontrolle des neu erworbenen Wissens. Nur jeweils eine Antwort ist richtig. Viel Erfolg!



### RICHTIG ODER FALSCH

#### 1. WAS BEDEUTET DIE ABKÜRZUNG RMS?

- A** Schubförmige Multiple Sklerose
- B** Retrograde Multiple Sklerose
- C** Rezidierte Multiple Sklerose

#### 2. WELCHE FUNKTION PRÜFT DER 9HPT?

- A** Gehfähigkeit
- B** Handfunktion
- C** Kognition

#### 3. DIE EDSS-SKALA IST ...

- A** ... ein etabliertes, aber nicht perfektes Instrument zur Behinderungsmessung.
- B** ... ein Selbsttest für die Handfunktion.
- C** ... ein spezielles Maß für die Progression bei früher PPMS.

#### 4. GD+ LÄSIONEN SIND...

- A** ... im MRT mit den üblichen Geräten nicht darstellbar.
- B** ... typisch für die SPMS.
- C** ... akut entzündliche Herde im ZNS.

#### 5. DAS UHTHOFF-PHÄNOMEN BESCHREIBT ...

- A** ... eine Reflexabschwächung bei Rückenmarksläsionen.
- B** ... eine Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit bei niedriger Körpertemperatur.
- C** ... eine funktionelle Verschlechterung bei erhöhter Körpertemperatur.

#### 6. BEI DER SPMS ...

- A** ... treten definitionsgemäß keine Schübe auf.
- B** ... können überlagerte Schübe auftreten.
- C** ... treten definitionsgemäß bei allen Patienten Schübe auf.

7. DIE RRMS ...

- A** ... ist die frühe Phase der schubförmigen MS.
- B** ... geht bei den meisten Patienten in eine PPMS über.
- C** ... hat eine ungünstigere Prognose als die progrediente MS.

8. WAS BEDEUTET DIE ABKÜRZUNG NEDA?

- A** Neue einheitliche Definition von Aktivität
- B** Nicht evaluierbares Defizit der Armfunktion
- C** Kein Hinweis auf Krankheitsaktivität

9. DIE AUFNAHME VON GADOLINIUM IN EINE MS-LÄSION ...

- A** ... tritt bei progredienter Erkrankung nie auf.
- B** ... ist Voraussetzung für eine MS-Diagnose.
- C** ... zeigt eine Störung der Blut-Hirn-Schranke an.

10. NEUROPLASTIZITÄT ERMÖGLICHT ...

- A** ... die Wiederherstellung von Funktionen durch Umbau von neuronalen Netzwerken.
- B** ... die exakte Reparatur geschädigter Hirnstrukturen.
- C** ... die Umformung von Axonen bei Schäden in der Hirnrinde.

11. DER FRÜHE EINSATZ HOCHWIRKSAMER MS-MEDIKAMENTE ...

- A** ... ist der PPMS vorbehalten.
- B** ... ist gegen mögliche Sicherheitsrisiken individuell abzuwägen.
- C** ... hat sich in der Praxis nicht bewährt.

12. BEI AKTIVER MS ...

- A** ... ist die Mobilität des Patienten erhalten.
- B** ... sollte eine verlaufsmodifizierende Therapie zunächst aufgeschoben werden.
- C** ... treten Schübe und/oder neue bzw. vergrößerte Läsionen auf.

13. BEI EINEM MS-SCHUB ...

- A** ... tritt mindestens ein neurologisches Symptom neu oder erneut auf oder verschlechtert sich akut.
- B** ... bleiben fast nie Behinderungen, als sog. Residuen zurück.
- C** ... sind nur neuartige Symptome zu berücksichtigen.

14. CHRONISCHE PROGRESSION BEDEUTET ...

- A** ... die Umstellung auf eine wirksamere MS-Therapie.
- B** ... eine allmähliche schubunabhängige Zunahme des Behinderungsgrades.
- C** ... den Übergang von der RMS in die SPMS.

15. DER FRÜHE EINSATZ HOCHWIRKSAMER MS-THERAPIEN ...

- A** ... ist nicht angezeigt.
- B** ... kann zu besseren Langzeitverläufen führen.
- C** ... wurde noch nicht in Studien untersucht.

Die Auflösung hält Ihr Novartis-Außendienstmitarbeiter für Sie bereit.



## Abkürzungen

	Abkürzung
EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE	EDSS
GADOLINIUM	Gd
MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE	MRT
MULTIPLE SKLEROSE	MS
PROGRESSION UNABHÄNGIG VON SCHUBAKTIVITÄT (PROGRESSION INDEPENDENT OF RELAPSE ACTIVITY)	PIRA
PRIMÄR PROGREDIENTE MULTIPLE SKLEROSE	PPMS
SCHUBASSOZIIERTE VERSCHLECHTERUNG (RELAPSE-ASSOCIATED WORSENING)	RAW
SCHUBFÖRMIGE MULTIPLE SKLEROSE	RMS
SCHUBFÖRMIG REMITTIERENDE MULTIPLE SKLEROSE	RRMS
SEKUNDÄR PROGREDIENTE MULTIPLE SKLEROSE MIT SCHÜBEN	rSPMS
SYMBOL-DIGIT-MODALITIES-TEST	SDMT
SEKUNDÄR PROGREDIENTE MULTIPLE SKLEROSE	SPMS
TIMED-25-FOOT-WALK-TEST (KURZSTRECKEN-GEHZEITTEST)	T25FW
ZENTRALES NERVENSYSTEM	ZNS
9-HOLE-PEG-TEST (STECKBRETTEST)	9HPT

## Referenzen

- 1 Lublin FD, Coetzee T et al. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology* 2020; 94:1088-92.
- 2 Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 2011;93(1):1-12.
- 3 Holstiege J, Steffen A, et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin 2017.
- 4 Mayr WT, Pittock SJ et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003;61 (10) 1373-1377.
- 5 Barin L, Salmen A, et al. Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR). The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Oct;25:112-121.
- 6 G Kobelt et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:918–926.
- 7 Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100039.
- 8 Comi G, Radaelli M et al. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389(10076):1347-1356.
- 9 Elovaara I. Early treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;311 Suppl 1:S24-S28.
- 10 Charcot JM. „Histologie de la sclérose en plaques“. *Gazette des Hopitaux, Paris* 1868; 41:554–55.
- 11 Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain.* 2018;141(12):3482-3488.
- 12 Grzegorski T, Losy J. Multiple sclerosis - the remarkable story of a baffling disease. *Rev Neurosci.* 2019;30(5):511-526.
- 13 Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Sep 4;8(9):a028928.
- 14 Thompson AJ, Banwell BL et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173
- 15 Barkhof F, Scheltens P et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *AJR Am J Roentgenol.* 1992 Nov;159(5):1041-7.
- 16 Kappos L, Wolinsky JS et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 8:e201568.
- 17 Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Sep 4;8(9):a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928. PMID: 29358317
- 18 Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2015;44(4):199-214.
- 19 Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6:903-12.
- 20 Mirmosayeb O, Brand S et al. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. *J Clin Med.* 2020 May 2;9(5):1326. [https://flexikon.doccheck.com/de/Multiple\\_Sklerose#Symptomatik](https://flexikon.doccheck.com/de/Multiple_Sklerose#Symptomatik); Zugriff 17.8.2020
- 21 Avasarala J. Redefining Acute Relapses in Multiple Sclerosis: Implications for Phase 3 Clinical Trials and Treatment Algorithms. *Innov Clin Neurosci.* 2017 Apr 1;14(3-4):38-40.
- 23 Vercellino M, Romagnolo A et al. Multiple sclerosis relapses: a multivariable analysis of residual disability determinants. *Acta Neurol Scand.* 2009 Feb;119(2):126-30.
- 24 Scott TF, Bertha N. The impact of multiple sclerosis relapses on worsening over the long term; insights in the treatment era. *J Neurol Sci.* 2020 Jun 15;413:116773.
- 25 Hesselink JR, Press GA. MR contrast enhancement of intracranial lesions with Gd-DTPA. *Radiol Clin North Am.* 1988;26(4):873-887.
- 26 Abbildung aus: Bakshi R, Hutton GJ et al. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and long-term management of multiple sclerosis. *Neurology* Dec 2004, 63 (11 suppl 5) S3-S11;
- 27 Sechi E, Messina S et al. Critical spinal cord lesions associate with secondary progressive motor impairment in long-standing MS: A population-based case-control study. *Mult Scler.* 2020 Jun 18:1352458520929192.
- 28 Calabrese M, Agosta F et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Sep;66(9):1144-50. doi: 10.1001/archneuro.2009.174. PMID: 19752305.
- 29 Klawiter EC. Current and new directions in MRI in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):1058-73.
- 30 van Walderveen MA, Kamphorst W et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology.* 1998;50(5):1282-1288. doi:10.1212/wnl.50.5.1282
- 31 Absinta M, Lassmann H et al. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(3):277-285.
- 32 Eshaghi A, Prados F, MAGNIMS study group. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018 Feb;83(2):210-222
- 33 Andravizou A, Dardiotis E et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Auto Immun Highlights.* 2019 Aug 10;10(1):7.
- 34 Zivadinov R, Uher T et al. A serial 10-year follow-up study of brain atrophy and disability progression in RRMS patients. *Mult Scler.* 2016 Nov;22(13):1709-1718.
- 35 Marciniwicz E, Podgórski P et al. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2019 Jul;28(7):989-999.
- 36 Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) Qualitätshandbuch; Januar 2020. [https://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/wp-content/uploads/2018/11/KKNMS\\_Qualit%C3%A4tshandbuch-MS-NMOSD\\_2018\\_webfrei.pdf](https://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/wp-content/uploads/2018/11/KKNMS_Qualit%C3%A4tshandbuch-MS-NMOSD_2018_webfrei.pdf); Zugriff 21.8.2020.
- 37 Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:1-5. doi: 10.1159/000367614.
- 38 Binquet C, Quantin C et al. The prognostic value of initial relapses on the evolution of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2006;27(1):45-54.
- 39 Kunchok A, Lechner-Scott J, MSBase Study Group. Prediction of on-treatment disability worsening in RRMS with the MAGNIMS score. *Mult Scler.* 2020 Jul 8:1352458520936823.
- 40 Lu G, Beadnall HN et al. The evolution of „No Evidence of Disease Activity“ in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:231-238.
- 41 Allen-Philbey K, Middleton R et al. Can We Improve the Monitoring of People With Multiple Sclerosis Using Simple Tools, Data Sharing, and Patient Engagement? *Front Neurol.* 2020 Jun 12;11:464.
- 42 Nagappan PG, Chen H et al. Neuroregeneration and plasticity: a review of the physiological mechanisms for achieving functional recovery postinjury. *Mil Med Res.* 2020 Jun 15;7(1):30.
- 43 Stamparoni Bassi M, Iezzi E et al. Modeling Resilience to Damage in Multiple Sclerosis: Plasticity Meets Connectivity. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 24;21(1):143.
- 44 Altenmüller E, Furuya S. Brain Plasticity and the Concept of Metaplasticity in Skilled Musicians. *Adv Exp Med Biol.* 2016;957:197-208.
- 45 Hillary FG, Grafman JH. Injured Brains and Adaptive Networks: The Benefits and Costs of Hyperconnectivity. *Trends Cogn Sci.* 2017 May;21(5):385-401..
- 46 Leray E, Yaouanq J et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010 Jul;133(Pt 7):1900-13..
- 47 Prosperini L, Mancinelli CR et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics.* 2020 Mar 31.
- 48 He A, Merkel B, MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):307-316.
- 49 „Wehret den Anfängen! Zu spät wird die Medizin bereitet, wenn die Übel durch langes Zögern erstarkt sind“ (Publius Ovidius Naso 43 v. Chr. - 17 n. Chr.)
- 50 Allen-Philbey K, Middleton R et al. Can We Improve the Monitoring of People With Multiple Sclerosis Using Simple Tools, Data Sharing, and Patient Engagement? *Front Neurol.* 2020 Jun 12;11:464.
- 51 Newsome SD, von Geldern G et al. Longitudinal assessment of hand function in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jul;32:107-113..
- 52 Cadavid D, Cohen JA et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Jan;23(1):94-105.

## Bildnachweis:

S. 7: © A75-istockphoto.com; S. 12: © Pornpak Khunatorn-istockphoto.com; S. 19: © K\_E\_N-istockphoto.com; S. 23: © Jay Yuno-istockphoto.com; S. 21: © Eugenio Marongiu-shutterstock.com

### Treten Sie mit uns in Kontakt

Haben Sie **medizinische Fragen** zu Novartis-Produkten oder Ihrer Erkrankung, die mit Novartis-Produkten behandelt wird, dann kontaktieren Sie uns, den medizinischen InfoService der Novartis Pharma, gerne unter:

- ☎ Telefon: 0911 - 273 12 100\*
- Fax: 0911 - 273 12 160
- E-Mail: [infoservice.novartis@novartis.com](mailto:infoservice.novartis@novartis.com)
- Internet: [www.infoservice.novartis.de](http://www.infoservice.novartis.de)
- Live-Chat: [www.chat.novartis.de](http://www.chat.novartis.de)

\*Mo. – Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr

### Das MS und Ich-Servicecenter erreichen Sie unter:

- ☎ Telefon: 0 800 - 987 00 08\*\*
- E-Mail: [info@msundich.de](mailto:info@msundich.de)
- Internet: [www.msundich.de](http://www.msundich.de)

\*\*gebührenfrei Mo. – Fr. von 10:00 bis 17:00 Uhr



Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
[www.novartis.de](http://www.novartis.de)

# NOVARTIS