

---

Balgrist Symposium 16.04.2026

# Multiple Sklerose: Grundlagen Diagnose und Therapie

---

Maria Rasenack

Leiterin Ambulatorium Zentrum für Paraplegie

# Hintergrund

---

- Multiple Sklerose ist eine demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems
- Mit entzündlichen und neurodegenerativem Komponenten
- MS ist die häufigste nicht-traumatische Ursache für Behinderung bei jungen Erwachsenen
- Die ersten Beschreibungen liegen bereits hunderte Jahre zurück
- Erste detaillierte klinische und pathophysiologische Beschreibung durch Jean-Martin Charcot in den 1860s, inklusive Autopsieberichten

# Epidemiologie

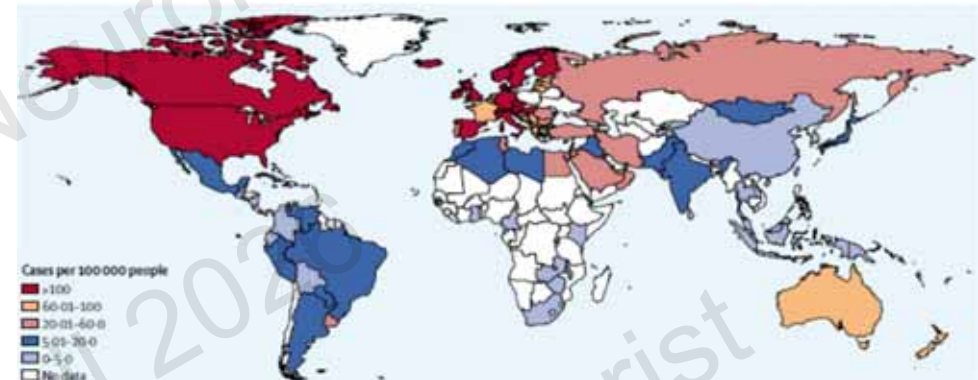
---

- Jährliche europäische Inzidenzrate ca. 4.3 pro 100,000
- Durchschnittliches Alter bei Erstmanifestation: 20 – 40 Jahre (Median 28 Jahre)
- F:M = 3:1
- ungefähr 15'000 Menschen mit MS in der Schweiz
- Risikofaktoren: Rauchen, Vitamin D-Mangel, Breitengrad, EBV, Übergewicht

Pugliatti et al. 2006, Walin et al. 2019, Walton et al. 2020

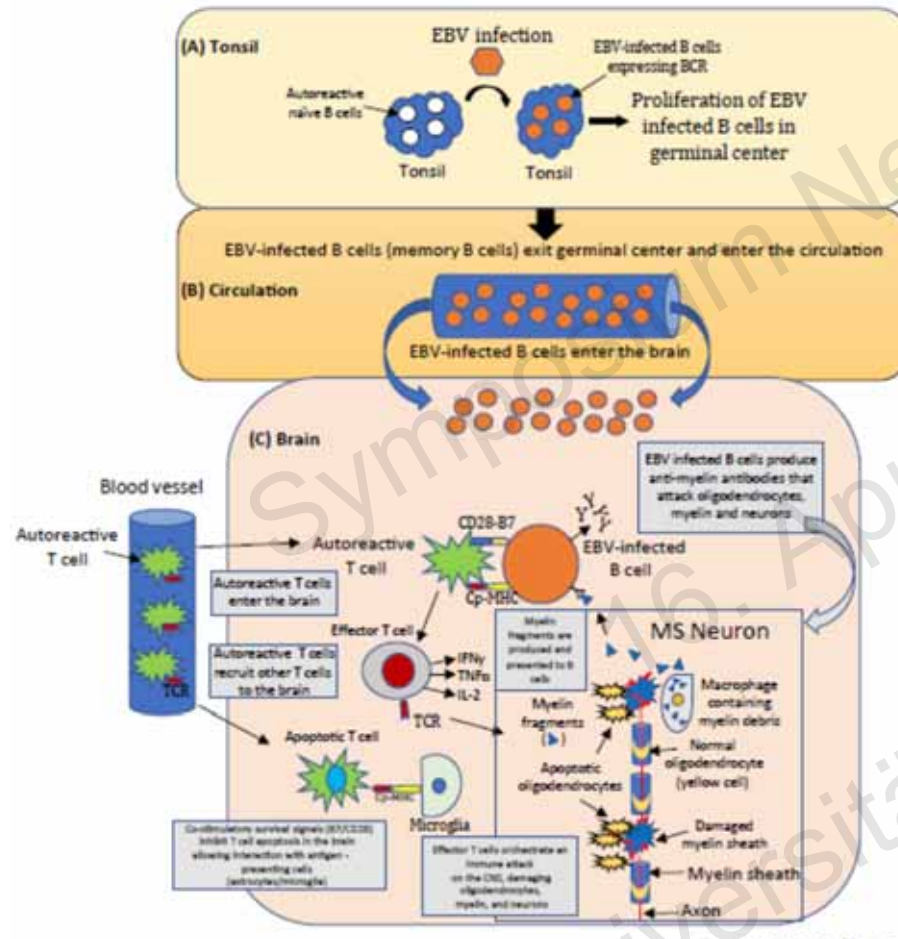
# Epidemiologie – regionale Verteilung

- Geringste Prävalenz in den Äquatorialregionen mit steigender Prävalenz in Richtung der Pole
  - “latitude gradient”
- Möglicherweise aufgrund der unterschiedlichen Sonnenlichtexposition
  - Möglicherweise im Zusammenhang mit Vitamin D
- Das Aufwachsen in einer Region mit starker Sonnenlichtexposition ist assoziiert mit einem niedrigeren Risiko für MS



Thompson et al. 2018, Ostkamp et al. 2022, Tremlett et al. 2018

# Pathophysiologie – EBV-Theorie



## Autoreaktive B-Zellen-Hypothese

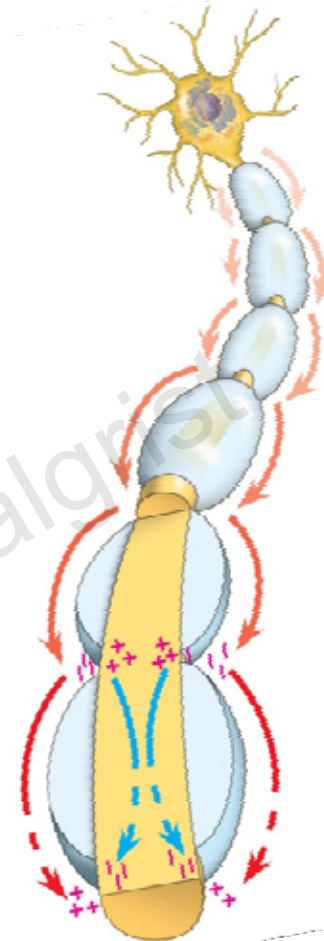
- Autoreaktive Zellen werden durch EBV infiziert
- Sie dringen in das ZNS ein
- B-Zellen produzieren pathogene Autoantikörper
- B-Zellen aktivieren autoreaktive T-Zellen

Bar-Or et al. 2019; Aloisi et al. 2023

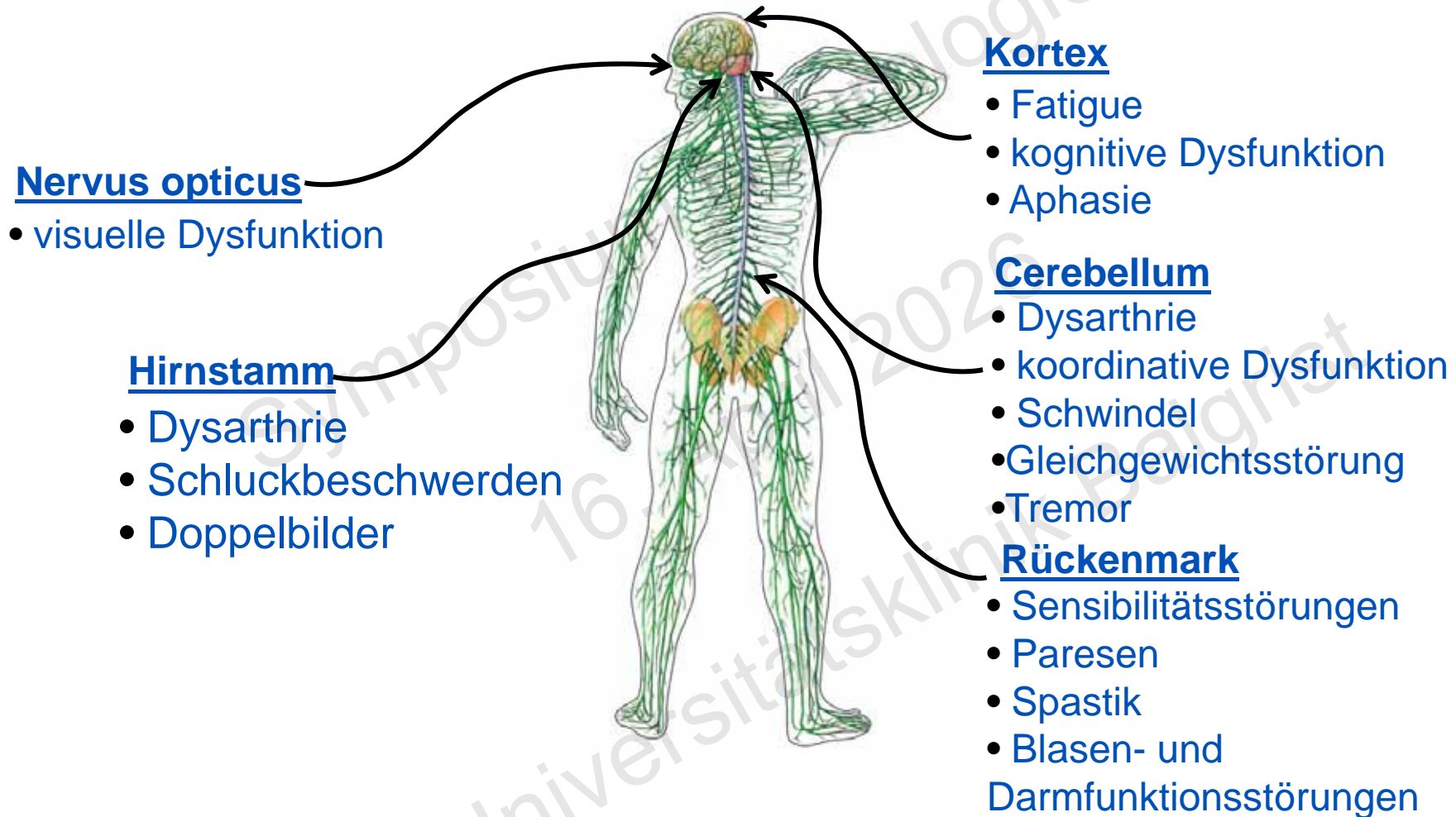
# Pathophysiologie

## (partiell) demyelinisierte Axon zeigen:

- Reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit
- spontane Entladung (z.B. ektopische Aktionspotentiale)
- Signalübertragung zu anderen Nerven
- Vermehrte Reaktivität auf mechanische Reize
- Reduzierte Temperaturschwelle für Leitungsblock



# Klinische Präsentation



# Klinische Präsentation

## Frühe Symptome

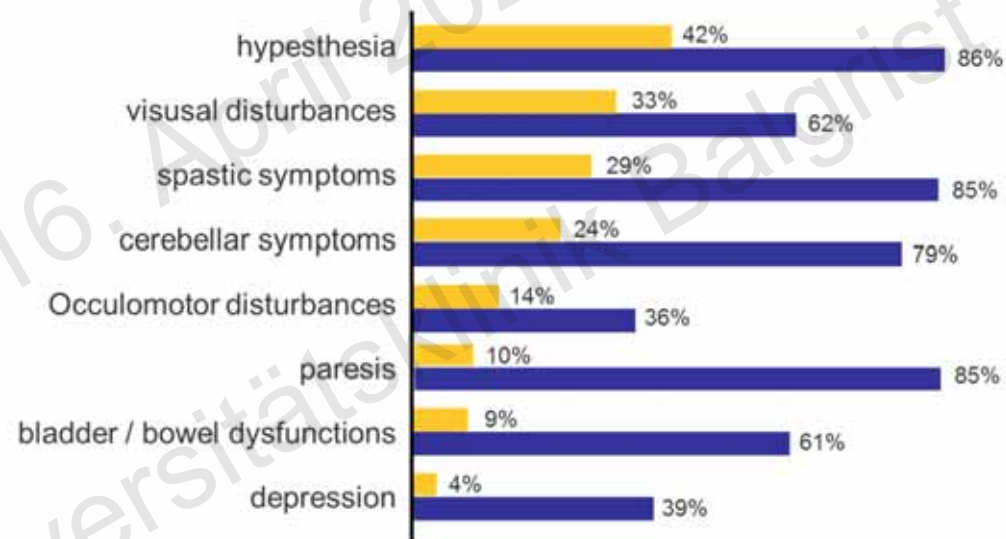
- Optikusneuritis
- Parästhesien
- Hypästhesie



■ early phase of disease ■ late phase of disease

## Spätere Symptome

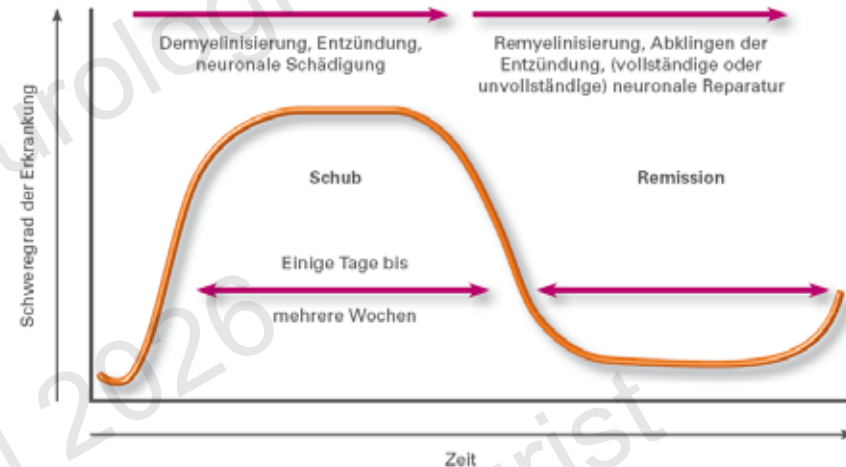
- Paresen
- Spastik
- Blasenfunktionsstörung
- Depression



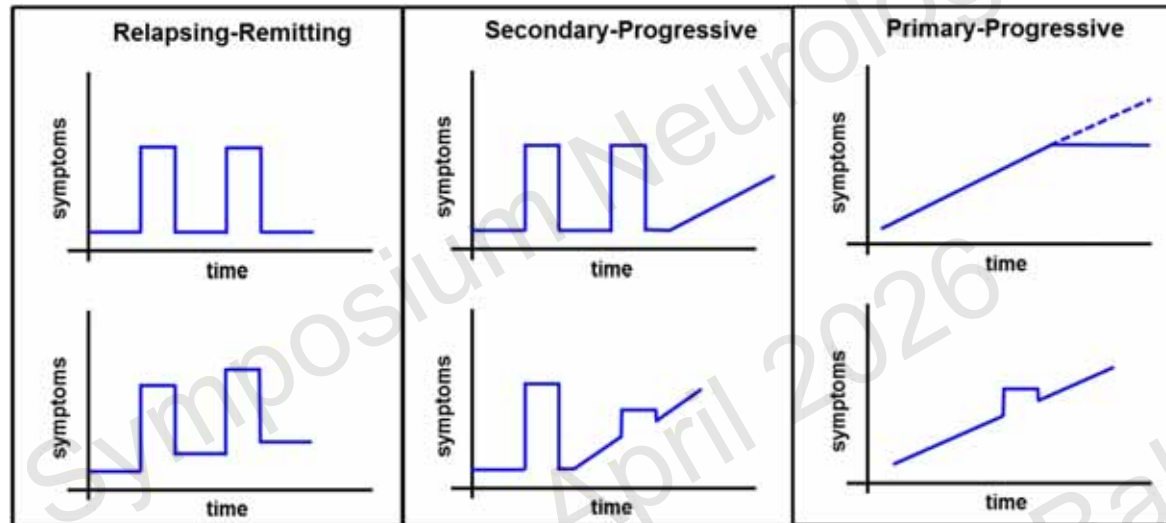
Brandt T. et al (Hrsg.): Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 1993.

# Schub

- Akuter entzündlicher Prozess
- Akute neurologische Symptome
- Dauer > 24 Stunden
- Durchschnittliche Dauer 1-3 Wochen
  - Je länger die Dauer, desto geringer die Chance für eine komplette Remission
- Uhthoff-Phänomen und eine Infektion müssen ausgeschlossen werden



# Verlaufsformen



- **RRMS:** 85-90% aller Patienten haben zu Beginn eine schubförmige Verlaufsform
- Meist geht dies nach 5-10 Jahren in eine sekundär-progrediente Verlaufsform über
- **PPMS:** nur 10-15% der Patienten haben eine primär-progrediente Verlaufsform
- Primär und sekundär progrediente Verlaufsform gehen mit irreversiblen Schäden einher

Vukusic et al. 2007; Confavreux et al. 2006

# Diagnose – 2017 McDonald Kriterien

Number of clinical attacks	Number of lesions with objective clinical evidence	Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None <sup>d</sup>
≥2 clinical attacks	1 (and clear-cut historical evidence of a prior attack involving a lesion in a distinct anatomic location) <sup>d</sup>	None <sup>d</sup>
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different central nervous system (CNS) site or by MRI
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI or CSF-specific oligoclonal bands
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI OR Demonstration of CSF-specific oligoclonal bands

Thompson AJ, et al 2018

# Diagnose - MRI

---

## 2017 McDonald Criteria for Demonstration of Dissemination in Space and Time by MRI in a Patient With a Clinically Isolated Syndrome<sup>a</sup>

### Dissemination in space

- ◆ Can be demonstrated by one or more T2-hyperintense lesions<sup>b</sup> that are characteristic of multiple sclerosis in two or more of four areas of the central nervous system:
  - ◇ Periventricular
  - ◇ Cortical or juxtacortical
  - ◇ Infratentorial brain regions
  - ◇ Spinal cord

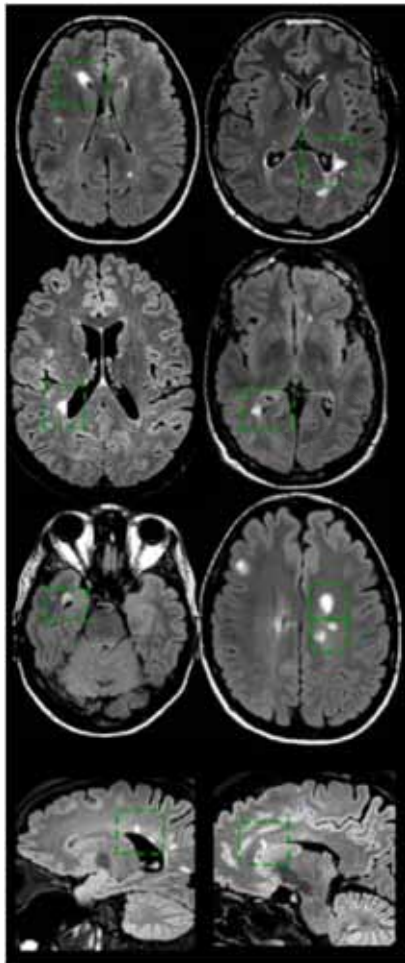
### Dissemination in time

- ◆ Can be demonstrated by:
  - ◇ The simultaneous presence of gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions<sup>b</sup> at any time
  - ◇ A new T2-hyperintense or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI

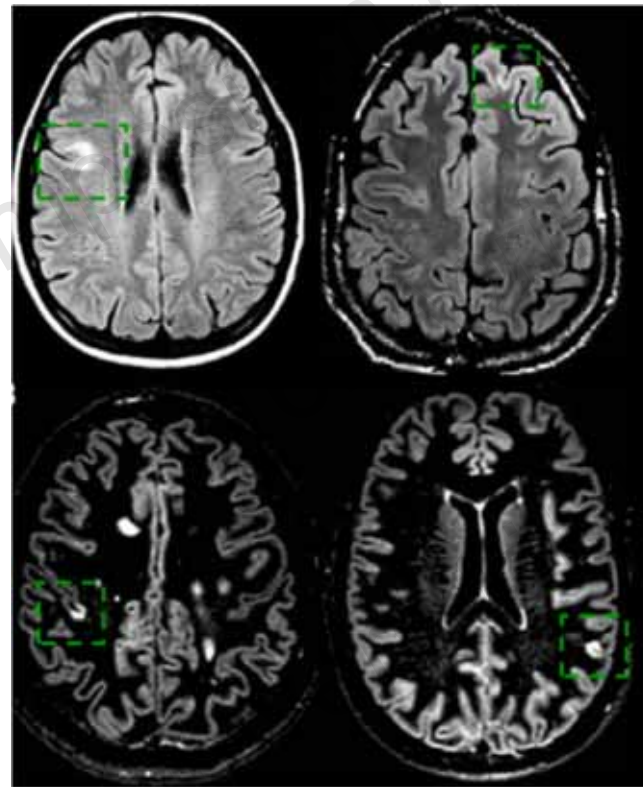
Thompson AJ, et al 2018

# Diagnose - MRI

PV



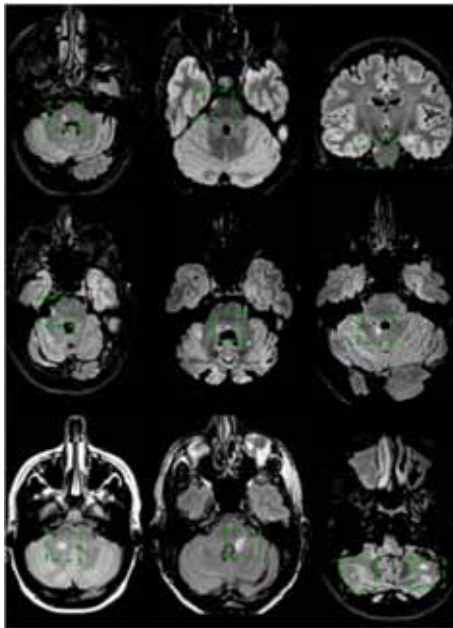
K/JK



- Periventrikuläre Läsionen:
  - direkter Kontakt mit den Seitenventrikeln
  - ovale Form
- Kortikale/juxtakortikale Läsionen:
  - Direkter Kontakt mit dem Kortex

# Diagnose - MRI

IT



WS



- Infratentorielle Läsionen

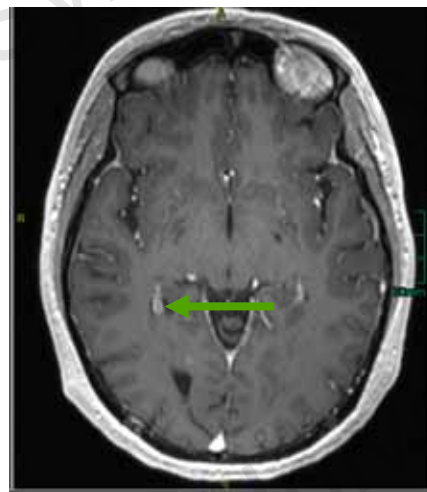
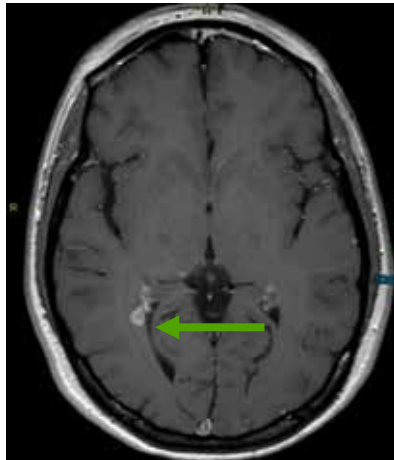
- Hirnstamm, zerebelläre Pedunkel oder Kleinhirn
- Häufig im Bereich der Rinde, eher ovale Form

- Spinale Läsionen

- oft multipel mit kurzer kranio-caudal Ausdehnung
- Können entlang der gesamten spinalen Achse auftreten

# Diagnose - MRI

---

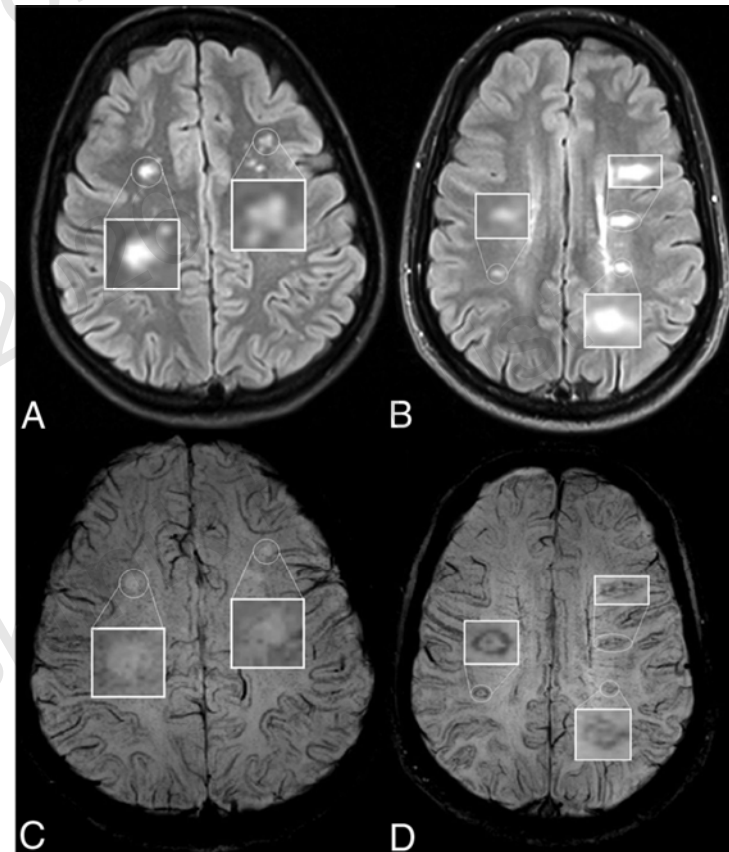


## KM-aufnehmende Läsionen

- Zeichen der aktiven Inflammation
- KM-Aufnahme zeigt sich innerhalb der ersten 4-6 Wochen nach Entstehung einer Läsion
- In der Regel keine KM-Aufnahme mehr 2-3 Monate nach Entstehung der Läsion

# Paramagnetic rim lesions / zentrales Venenzeichen

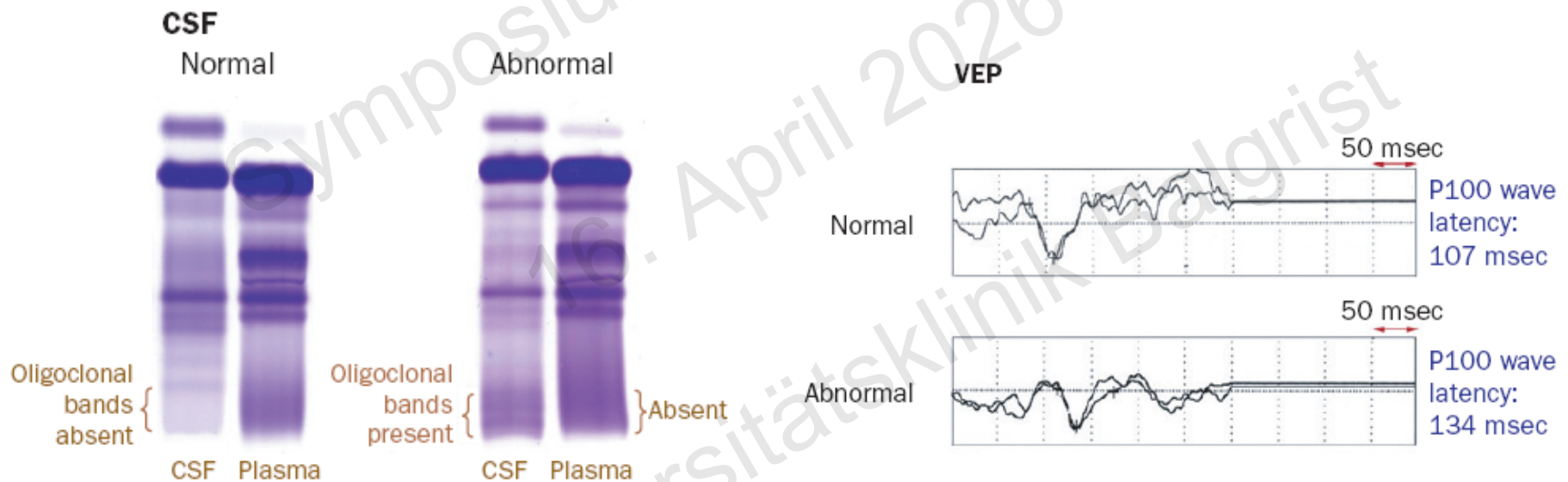
- Paramagnetic rim lesions und zentrales Venenzeichen wurden in allen Subtypen der MS nachgewiesen
- Paramagnetischer Rand vermutlich Eisenablagerung in der Mikroglia und Makrophagen am Rand chronischer MS-Läsionen
- bisher wurden PMR und zentrales Venenzeichen nicht in anderen Erkrankungen wie NMOSD, Susac Syndrom oder ischämischen Läsionen nachgewiesen



Grabner et al, JMIR 2011

# Diagnose – Liquor und evozierte Potentiale

- Kann die zeitliche Verteilung nachweisen
- Kann räumliche Verteilung nachweisen



# Behandlung

<b>Kategorie I</b>  relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von <b>30-50%</b>	<b>Kategorie II</b>  relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von <b>50-60%</b>	<b>Kategorie III</b>  Reduktion der Schubrate um <b>&gt; 60%</b> im Vergleich zu Plazebo oder <b>&gt; 40%</b> im Vergleich zu Substanzen der Kategorie I
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glatirameracetat (Copaxone)</li> <li>• Interferon-beta:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avonex</li> <li>- Betaferon</li> <li>- Rebif,</li> <li>- Plegridy</li> </ul> </li> <li>• Teriflunomid (Aubagio)</li> <li>• Dimethylfumarat (Tecfidera)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fingolimod (Gilenya)</li> <li>• Ozanimod (Zeposia)</li> <li>• Siponimod (Mayzent)</li> <li>• Cladribin (Mavenclad)</li> </ul>	Ocrelizumab (Ocrevus) Rituximab (Mabthera) Ofatumumab (Kesimpta)  Natalizumab (Tysabri) Alemtuzumab (Lemtrada)  <div style="background-color: #002060; color: white; padding: 10px; text-align: center;"> <b>Kategorie IV: autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (aHSCT)</b> </div>

# Behandlung

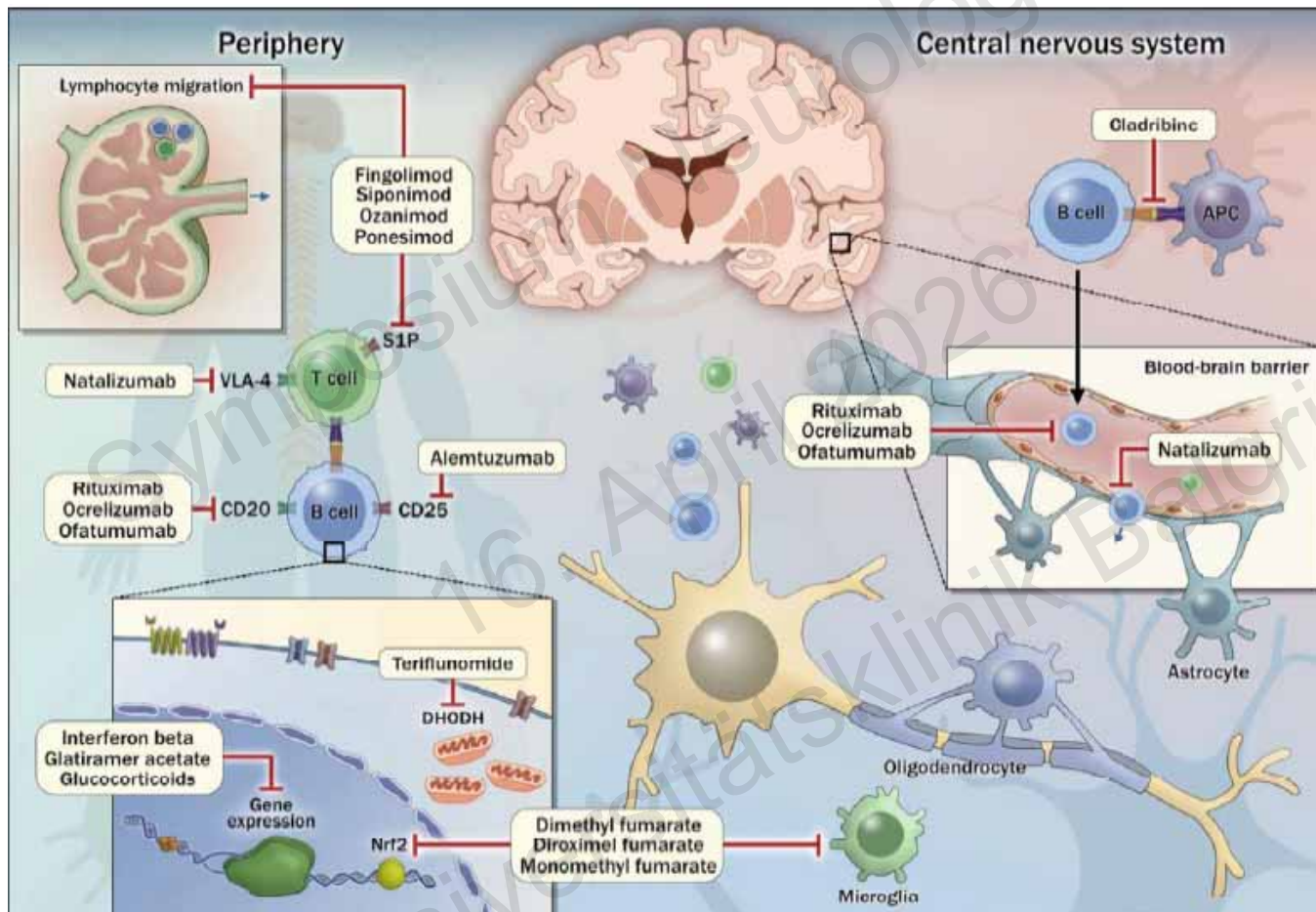
	Route	Reduction in annualised relapse rate vs placebo	Rates of NEDA 3	Brain atrophy, % brain volume loss per year (technique and time between measurements)	Major risks and side-effects
Interferon $\beta$ -1a	Intramuscular	32% <sup>17</sup>	14.2% at 96 weeks in DECIDE study <sup>11</sup>	-0.53 from BRAVO study <sup>14</sup> (JL, year 1-2)	Flu-like symptoms, injection-site reactions, leukopenia, elevated liver enzymes, and depression
Interferon $\beta$ -1b	Subcutaneous	34% <sup>18</sup>	--	--	Flu-like symptoms, injection-site reactions, leukopenia, elevated liver enzymes, and depression
Interferon $\beta$ -1a	Subcutaneous	32% <sup>18</sup>	27.1% at 96 weeks in pooled data from OPERA I and OPERA II studies <sup>17</sup>	-0.51 from PRISMS study <sup>14</sup> (BPF, years 1-2); -0.50 from CARE-MS I study <sup>18</sup> (BPF, years 1-2); -0.55 in CARE-MS II study <sup>18</sup> (BPF, years 1-2); and -0.45 in OPERA I and -0.46 in OPERA II (SIENA, weeks 48-96) <sup>17</sup>	Flu-like symptoms, injection-site reactions, leukopenia, elevated liver enzymes, and depression
Pegylated interferon $\beta$ -1a	Subcutaneous	28% <sup>19</sup>	37% at 2 years <sup>21</sup> in ADVANCE study	--	Flu-like symptoms, injection-site reactions, leukopenia, elevated liver enzymes, and depression
Glatiramer acetate	Subcutaneous	29% <sup>22</sup>	--	-0.44 in CONFIRM study (SIENA, weeks 48-96) <sup>15</sup>	Injection-site reactions and immediate systemic reactions after injection
Fingolimod	Oral	54% <sup>24</sup>	31% at 2 years from pooled FREEDOMS and FREEDOMS II studies <sup>23</sup>	-0.37 in FREEDOMS study <sup>24</sup> (SIENA, years 1-2); and -0.48 in FREEDOMS II study <sup>24</sup> (SIENA, years 1-2)	Cardiac events (bradycardia, atrioventricular block, cardiac arrest, and arrhythmias), herpes infection, macular oedema, elevated liver enzymes, lymphopenia, and rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy
Teriflunomide	Oral	31% <sup>25</sup>	23% from TEMSO study <sup>26</sup> post-hoc analysis	-0.51 in TEMSO (SIENA, 48-96 weeks) <sup>17</sup>	Teratogenesis, liver dysfunction, reactivation of latent tuberculosis, and hair loss
Dimethyl fumarate	Oral	53% in DEFINE study <sup>27</sup> and 44% in CONFIRM study <sup>28</sup>	26% at 2 years from pooled CONFIRM study and DEFINE study data <sup>28</sup>	-0.60 in DEFINE study <sup>28</sup> (SIENA, month 6-24); -0.39 in CONFIRM study <sup>28</sup> (SIENA, week 48-96)	Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhoea), flushing, lymphopenia, and rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy
Cladribine	Oral	58% <sup>29</sup>	46% at 2 years in CLARITY study <sup>30</sup>	--	Lymphopenia, herpes zoster, and teratogenesis
Natalizumab	Intravenous	68% <sup>31</sup>	37% at 2 years in AFFIRM study <sup>32</sup>	-0.24 in AFFIRM study <sup>32</sup> (BPF, years 1-2)	Infusion reactions, progressive multifocal leukoencephalopathy, lymphopenia, and elevated liver enzymes
Alemtuzumab	Intravenous	55% (compared with interferon beta-1a) <sup>33</sup>	39% at 2 years in CARE-MS I study <sup>34</sup>	-0.25 in CARE-MS I study <sup>34</sup> (BPF, years 1-2); and -0.22 in CARE-MS II study <sup>34</sup> (BPF, years 1-2)	Infusion reactions, infections, autoimmune thrombocytopenia, autoimmune thyroid disease, and autoimmune kidney disease
Ocrelizumab	Intravenous	47% (compared with interferon beta-1a) <sup>17</sup>	47.7% at 96 weeks <sup>2</sup>	-0.34 in OPERA I study <sup>17</sup> and -0.36 in OPERA II study <sup>17</sup> (SIENA, weeks 48-96)	Infusion reactions and herpes infections

Efficacy is measured by reduction in annualised relapse rate, whereas effectiveness is shown by rates of NEDA 3 and brain atrophy. NEDA 3=no evidence of disease activity 3. BPF=brain parenchymal fraction. BPV=brain parenchymal volume. JL=Jacobian integration. SIENA=structural image evaluation of normalised atrophy. --not available.

Table: Efficacy, effectiveness, and safety outcomes from phase 3 trials of approved disease-modifying therapies for relapsing remitting multiple sclerosis

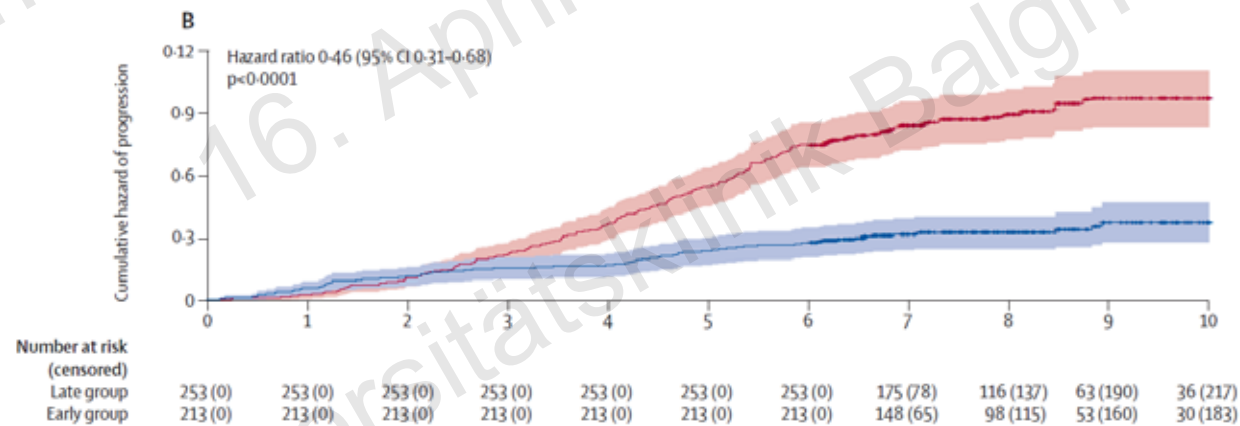
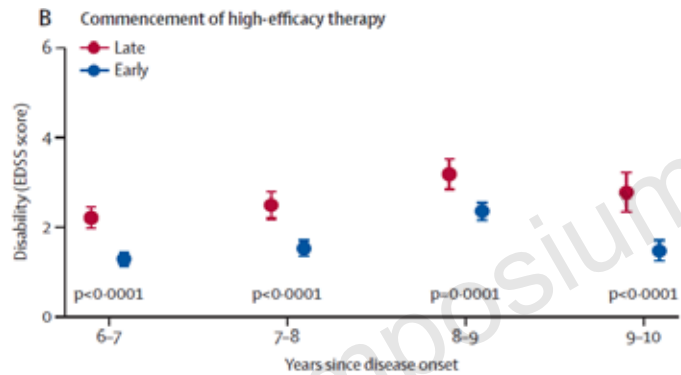
Ontaneda et al. 2019

# Behandlung



Perez et al 2022

# Behandlung – Eskalation vs. früher Start mit hochwirksamer Therapie



He et al. 2020

---

**Vielen Dank.**

---

## **Kontakt**

Maria Rasenack

Universitätsklinik Balgrist

Zentrum für Paraplegie

Forchstrasse 340

8008 Zürich, Schweiz

[www.balgrist.ch](http://www.balgrist.ch)

T +41 44 386 11 11



Table 1. Factors to consider when sequencing to high efficacy DMTs.

	Desirable factors	Undesirable factors
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral route of administration</li> <li>• Reversible immune effects</li> <li>• Long-term efficacy and safety data</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• First-dose bradycardia, rarely AV blocks</li> <li>• Macular edema</li> <li>• Risk of infections, including opportunistic infections</li> <li>• Need for contraception</li> </ul>
Natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapid onset of efficacy</li> <li>• Reversible immune effects</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased risk of PML if exposure is more than 24 months</li> <li>• Opportunistic infections</li> <li>• Need for contraception</li> </ul>
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment may not be necessary for many years after the second treatment course</li> <li>• Pregnancy can be planned between cycles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondary autoimmune disorders</li> <li>• Unknown effects of resetting the immune system make transitioning to other DMTs difficult</li> </ul>
Ocrelizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapid onset of efficacy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown effects of long-term B-cell depletion</li> <li>• No long-term safety data</li> <li>• Need for contraception</li> </ul>
Cladribine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral route of administration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk of infections</li> <li>• No long-term safety data</li> <li>• Need for contraception</li> </ul>

Abbreviations. AV, atrioventricular; DMT, disease-modifying therapy; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy.

Grand'Maison et al. 2018