



HESSISCHER LANDTAG

20. 04. 2022

Kleine Anfrage

Dr. Daniela Sommer (SPD) und Lisa Gnagl (SPD) vom 09.03.2022

Multiple Sklerose in Hessen – Teil II

und Antwort

Minister für Soziales und Integration

Vorbemerkung Fragestellerinnen:

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die das Gehirn und das Rückenmark umfasst und meist im frühen Erwachsenenalter beginnt. Die Krankheit verläuft meist in Schüben und ist im Einzelfall nicht vorhersehbar. Die Krankheit lässt noch viele Fragen unbeantwortet und ist in Verlauf, Beschwerdebild und Therapieerfolg von Patient zu Patient so unterschiedlich, dass sich allgemeingültige Aussagen nur bedingt machen lassen. Aus diesem Grund ist MS auch als „Krankheit mit den 1.000 Gesichtern“ bekannt. Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft – Landesverband Hessen (DMSG Hessen) setzt sich für Betroffene ein und bietet Informationen, Beratung, Begleitung sowie ein Funktionstraining an. Dieses DMSG-Funktionstraining ist ein Training in der Gruppe mit bewegungstherapeutischen Übungen, das für Menschen mit Multipler Sklerose (MS) entwickelt wurde. Ziele des Funktionstrainings sind neben dem Erhalt und der Verbesserung von Funktionen die Schmerzlinderung, die Bewegungsverbesserung, die Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und eine langfristige Bindung an Sport.

Vorbemerkung Minister für Soziales und Integration:

Forschungsprojekte im Bereich Multiple Sklerose (MS) werden am Universitätsklinikum Frankfurt am Main (UKF) in Verbindung mit der Johann-Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (GU) sowie an der Justus-Liebig-Universität in Gießen (JLU) durchgeführt.

Diese Vorbemerkungen vorangestellt, beantworte ich die Kleine Anfrage im Einvernehmen mit der Ministerin für Wissenschaft und Kunst wie folgt:

Frage 1. Welche Forschungsprojekte gibt es in Hessen (insbesondere bzgl. der psychosozialen Beratung und der persönlichen Lebensführung von Menschen mit MS, deren Auswirkungen auf die Erkrankung, z.B. in welchen Lebenssituationen Schübe angeregt werden) und wie werden diese finanziert?

Im Rahmen der an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main sowie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main durchgeführten Forschungsprojekte werden folgende Themen adressiert:

Depression und Lebensqualität in der MS:

Durch eine Reihe von Studien konnte belegt werden, dass der Einfluss von Depression und psychischer Belastung auf die Lebensqualität von Erkrankten mit MS oder MS-ähnlichen Erkrankungen vergleichbar mit oder sogar höher als der Einfluss der körperlichen Behinderung ist.

Inflammatorische Grundlagen der MS-assoziierten Depression:

Es konnte gezeigt werden, dass laborchemische (C-reaktives Protein) und bildgebende (Kontrastmittel aufnehmende Läsionen in der Kernspintomografie) Zeichen einer Entzündung im Körper mit dem Grad der depressiven Symptome bei neudiagnostizierten, therapie-naiven MS-Erkrankten korrelieren. In einer Reihe von weiteren prospektiven Studien wird die Rolle von weiteren Entzündungsmolekülen (z.B. Zytokine) bei der Entstehung von Depression untersucht. Hier wird die langfristige Entwicklung von depressiven Symptomen parallel in MS- und Depressionspatientinnen und -patienten verfolgt und die molekularen Mechanismen in beiden Gruppen verglichen. Aktuell wird zudem ein Antrag auf Finanzierung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) vorbereitet; hier kooperieren die Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, das Institut für Biochemie I, das Institut für Neuroradiologie sowie das Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung.

Kognition und Alter in der MS:

In einer Reihe von Studien wurden molekulare und Wahrnehmungsparameter, die die Ausprägung kognitiver Defizite vorhersagen können, untersucht. Dies insbesondere mit Blick auf die Alltagsrelevanz dieser kognitiven Einbußen. Es wurden Marker, die erklären sollen, wie genau die kognitiven Defizite den Alltag der MS-Erkrankten erschweren, konzipiert. Die Studie wurde finanziell durch ein Industrieunternehmen unterstützt. Um die besten Prädiktoren zu identifizieren, die die Entwicklung zukünftiger kognitiver Defizite bei MS vorhersagen, wurde eine longitudinale Studie vorbereitet, die sowohl MS-Erkrankte als auch gesunde Kontroll-Testpersonen über zwei Jahre verfolgt. Hierbei soll auch der Einfluss der normalen Alterungsprozesse auf die Kognition und ihre Interaktion mit MS-bedingter Neurodegeneration untersucht werden. Für diese Studie ist eine Finanzierung durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung beantragt.

Klinisches Management/MS-Versorgung:

Die MS-Arbeitsgruppe an der Klinik für Neurologie des UKF entwickelte ein Werkzeug für Ärztinnen und Ärzte und medizinisches Personal, das den individuellen Verlauf der Krankheit berücksichtigt und die wichtigsten patientenzentrierten Informationen zusammenfasst und den Namen FAST (für Patient-oriented Five-Dimensional Approach for Surveillance and Therapy) trägt. Dieses sowie weitere klinische Tools werden in Bezug auf ihre Eignung zur Identifikation von sekundärer Progredienz bei MS untersucht. Finanzielle Unterstützung erfolgte insbesondere durch ein Industrieunternehmen.

Wiederherstellung neurologischer Funktionen nach Schubereignissen:

Im Rahmen einer durch ein Industrieunternehmen finanzierten Studie konnte die besondere Rolle von Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), einem für Neuroplastizität und Neuroprotektion wichtigen Molekül, bei der Verbesserung der körperlichen Behinderung und kognitiven Leistungsfähigkeit zwölf Monate nach der Ausgangsuntersuchung bewiesen werden. Aktuell ist die Erweiterung der Pilotstudie auf eine größere Stichprobe geplant, für die interne Fördermittel zur Verfügung stehen. Bei der DFG ist ferner geplant, die Durchführung einer statistischen Meta-Analyse zu dem Themenkomplex zu beantragen.

Bildgebende Untersuchungen in der MS:

Durch eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen an der Klinik für Neurologie wurde die Relevanz kernspintomographischer Untersuchungen für das bessere Verständnis mikrostruktureller Pathologien des Zentralen Nervensystems (ZNS) in der MS hervorgehoben. Im Rahmen einer weiteren Studie sollen anhand quantitativer Magnetresonanztomographie (qMRT) mikrostrukturelle zerebrale und spinale Gewebeveränderungen bei MS systematisch untersucht und mit den Veränderungen bei anderen ZNS-entzündlichen Krankheiten verglichen werden. Die Studie soll über Drittmittel im Rahmen des Frankfurter Patenschaftsmodells finanziert werden.

Im Rahmen eines weiteren Projekts sollen ebenfalls anhand eines multimodalen qMRT Ansatzes in Kombination mit weiteren kernspintomografischen Techniken (Diffusion Tensor Imaging sowie Resting State fMRT) mikrostrukturelle zerebrale Gewebsveränderungen und Änderungen der funktionellen Konnektivität bei MS über zwei Jahre systematisch untersucht und mit gesunden Kontrollprobandinnen und -probanden verglichen werden. Die Finanzierung der Studie soll durch Drittmittel der Else-Kröner-Fresenius Stiftung erfolgen.

Inflammatorische Biomarker in der MS:

In einer Reihe von Studien werden unterschiedliche Aspekte der MS-assoziierten Inflammation mit dem Ziel durchgeführt, Biomarker für eine präzise Vorhersage des Krankheitsverlaufs zu entwickeln.

Ziel weiterer Studien ist die Identifikation von Schlüsselprozessen innerhalb der Verzahnung aus Gerinnungssystem und Autoimmunität, um zukünftige diagnostische Marker und therapeutische Angriffspunkte ableiten zu können. Die Finanzierung erfolgt z.T. durch ein Industrieunternehmen.

Tierexperimentelle und molekulare Untersuchungen zur autoimmunen Inflammation:

Grundlagenwissenschaftliche Studien in Kooperation mit dem Institut für Klinische Pharmakologie, dem Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, dem Institut für Anatomie II, dem Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP brachten Erkenntnisse über inflammatorische Prozesse mit deren Relevanz für die autoimmune Entzündung bei MS hervor.

Zudem wird auf das als Anlage beigefügte Verzeichnis der Arbeiten zum Thema MS aus dem Fachbereich Medizin der GU verwiesen.

Forschungsprojekte im Bereich Multiple Sklerose an der Justus-Liebig-Universität Gießen:

In der Arbeitsgruppe „Multiple Sklerose und Neuroimmunologie“ in der Klinik für Neurologie am Fachbereich Medizin werden verschiedene Forschungsprojekte zum Thema MS durchgeführt. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass das Ausschalten von Fibroblasten-Wachstumsfaktor-

Rezeptoren (FGFR) und des entsprechenden Signalwegs zu einem milderen Krankheitsverlauf, weniger Entzündung im Zentralen Nervensystem und einer geringeren Schädigung von Myelin und Axonen führt. In aktuell laufenden Studien wird die Wirksamkeit von FGFR-Inhibitoren auf den Krankheitsverlauf, Entzündung und Neurodegeneration/-regeneration untersucht. Es sollen neue Substanzen für die Therapie der MS gefunden werden. Die Forschungsprojekte werden durch Drittmittel der Hertie-Stiftung sowie interne Fördermittel des Forschungscampus Mittelhessen (FCMH) sowie mit Unterstützung von einem Industrieunternehmen gefördert.

Die Arbeiten der AG haben dazu beigetragen, dass Substanzen wie Dimethylfumarat oder Ocrelizumab heute Patientinnen und Patienten mit MS zur Verfügung stehen.

Projekte, die sich auf die psychosoziale Beratung und die persönliche Lebensführung von Menschen mit MS fokussieren, finden am Fachbereich Medizin nicht statt.

Frage 2. Wie werden Menschen mit MS an dieser Forschung beteiligt und wie wirkt die Landesregierung darauf hin, partizipative Forschung zu fördern?

Die Beteiligung von Patientinnen und Patienten erfolgt im Rahmen von klinischen Studien. An der JLU bietet insbesondere die Neurologische Klinik Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an internationalen, kontrollierten und randomisierten Phase II/III Studien teilzunehmen. Aktuell können Patientinnen und Patienten in Studien mit Bruton Tyrosinkinase-Inhibitoren eingeschlossen werden. Die GU verweist auf die in der Antwort zur Frage 1 aufgeführten Studien.

Am Ministerium für Wissenschaft und Kunst wird regelhaft keine thematische Forschungsförderung bereitgestellt, das bezieht sich auch auf die besondere Beförderung partizipativer Forschung.

Frage 3. Inwiefern will sich die Landesregierung dafür einsetzen, dass das von den Krankenkassen genehmigte Funktionstraining für MS, das während der Pandemie digital stattfinden konnte und Mobilitätseingeschränkten zugutekam, auch weiterhin digital stattfinden kann und dass eine Erleichterung der Abrechnung von Tele-Funktionstraining ermöglicht wird?

Die Voraussetzungen des von den gesetzlichen Krankenkassen getragenen Funktionstrainings sind in der Rahmenvereinbarung Rehabilitationssport und Funktionstraining der BAR e.V. (Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation) festgelegt. Die in der BAR vertretenen Organisationen sollten auf der Basis der in der Corona-Pandemie gewonnenen Erfahrungen über eine mögliche Fortführung eines digital durchgeführten Funktionstrainings entscheiden. Da die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft e.V. der Rahmenvereinbarung beigetreten ist, kann sie hier ihre Expertise direkt einbringen.

Frage 4. Soll es zukünftig möglich sein, Anamneseleistungen durch Trainer anzurechnen?

Frage 5. Inwiefern sollen zukünftig zusätzliche Zulassungen durch Übungsleiterausbildungen auch für das Funktionstraining möglich sein?

Die Fragen 4 und 5 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet:

Die Voraussetzungen des von den gesetzlichen Krankenkassen getragenen Funktionstrainings sind in der Rahmenvereinbarung Rehabilitationssport und Funktionstraining der BAR e.V. festgelegt. Wenn hier Änderungen bzw. eine Fortentwicklung der Rahmenvereinbarung sinnvoll erscheinen bzw. gewünscht werden, sollten sie innerhalb der Bundesarbeitsgemeinschaft diskutiert und entschieden werden.

Wiesbaden, 12. April 2022

Kai Klose

Anlage

Verzeichnis der Arbeiten zum Thema MS aus dem Fachbereich Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main

- Brunkhorst, R., Vutukuri, R., Pfeilschifter, W., 2014. Fingolimod for the treatment of neurological diseases-state of play and future perspectives. *Frontiers in cellular neuroscience* 8, 283.
- Droby, A., Yuen, K.S.L., Muthuraman, M., Reitz, S.-C., Fleischer, V., Klein, J., Gracien, R.-M., Ziemann, U., Deichmann, R., Zipp, F., Groppa, S., 2016. Changes in brain functional connectivity patterns are driven by an individual lesion in MS: a resting-state fMRI study. *Brain imaging and behavior* 10, 1117–1126.
- Gehrig, J., Bergmann, H.J., Fadai, L., Soydaş, D., Buschenlange, C., Naumer, M.J., Kaiser, J., Frisch, S., Behrens, M., Foerch, C., Yalachkov, Y., 2022. Visual Search in Naturalistic Scenes Reveals Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology* 13, 838178.
- Gracien, R.-M., Jurcoane, A., Wagner, M., Reitz, S.C., Mayer, C., Volz, S., Hof, S.-M., Fleischer, V., Droby, A., Steinmetz, H., Groppa, S., Hattingen, E., Deichmann, R., Klein, J.C., 2016a. Multimodal quantitative MRI assessment of cortical damage in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 44, 1600–1607.
- Gracien, R.-M., Jurcoane, A., Wagner, M., Reitz, S.C., Mayer, C., Volz, S., Hof, S.-M., Fleischer, V., Droby, A., Steinmetz, H., Zipp, F., Hattingen, E., Deichmann, R., Klein, J.C., 2016b. The Relationship between Gray Matter Quantitative MRI and Disability in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *PloS one* 11, e0161036.
- Gracien, R.-M., Reitz, S.C., Hof, S.M., Fleischer, V., Zimmermann, H., Droby, A., Steinmetz, H., Zipp, F., Deichmann, R., Klein, J.C., 2016c. Changes and variability of proton density and T1 relaxation times in early multiple sclerosis: MRI markers of neuronal damage in the cerebral cortex. *European radiology* 26, 2578–2586.
- Gracien, R.-M., Reitz, S.C., Hof, S.-M., Fleischer, V., Droby, A., Wahl, M., Steinmetz, H., Groppa, S., Deichmann, R., Klein, J.C., 2017a. Longitudinal quantitative MRI assessment of cortical damage in multiple sclerosis: A pilot study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 46, 1485–1490.

- Gracien, R.-M., Reitz, S.C., Hof, S.-M., Fleischer, V., Zimmermann, H., Droby, A., Steinmetz, H., Zipp, F., Deichmann, R., Klein, J.C., 2016d. Assessment of cortical damage in early multiple sclerosis with quantitative T2 relaxometry. *NMR in biomedicine* 29, 444–450.
- Gracien, R.-M., Reitz, S.C., Wagner, M., Mayer, C., Volz, S., Hof, S.-M., Fleischer, V., Droby, A., Steinmetz, H., Groppa, S., Hattingen, E., Klein, J.C., Deichmann, R., 2017b. Comparison of two quantitative proton density mapping methods in multiple sclerosis. *Magma (New York, N.Y.)* 30, 75–83.
- Jurcoane, A., Wagner, M., Schmidt, C., Mayer, C., Gracien, R.-M., Hirschmann, M., Deichmann, R., Volz, S., Ziemann, U., Hattingen, E., 2013. Within-lesion differences in quantitative MRI parameters predict contrast enhancement in multiple sclerosis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 38, 1454–1461.
- Klinsing, S., Yalachkov, Y., Foerch, C., 2022. Difficulty in identification of patients with active secondary progressive multiple sclerosis by clinical classification tools. *European journal of neurology* 29, 1100–1105.
- Kurz, J., Brunkhorst, R., Foerch, C., Blum, L., Henke, M., Gabriel, L., Ulshöfer, T., Ferreirós, N., Parnham, M.J., Geisslinger, G., Schiffmann, S., 2018. The relevance of ceramides and their synthesizing enzymes for multiple sclerosis. *Clinical science (London, England : 1979)* 132, 1963–1976.
- Lötsch, J., Schiffmann, S., Schmitz, K., Brunkhorst, R., Lerch, F., Ferreiros, N., Wicker, S., Tegeder, I., Geisslinger, G., Ultsch, A., 2018. Machine-learning based lipid mediator serum concentration patterns allow identification of multiple sclerosis patients with high accuracy. *Scientific reports* 8, 14884.
- Lötsch, J., Thrun, M., Lerch, F., Brunkhorst, R., Schiffmann, S., Thomas, D., Tegeder, I., Geisslinger, G., Ultsch, A., 2017. Machine-Learned Data Structures of Lipid Marker Serum Concentrations in Multiple Sclerosis Patients Differ from Those in Healthy Subjects. *International journal of molecular sciences* 18.
- Reitz, S.C., Hof, S.-M., Fleischer, V., Brodski, A., Gröger, A., Gracien, R.-M., Droby, A., Steinmetz, H., Ziemann, U., Zipp, F., Deichmann, R., Klein, J.C., 2017. Multi-parametric quantitative MRI of normal appearing white matter in multiple sclerosis, and the effect of disease activity on T2. *Brain imaging and behavior* 11, 744–753.
- Schaefer, J.H., Yalachkov, Y., Friedauer, L., Kirchmayr, K., Miesbach, W., Wenger, K.J., Foerch, C., Schaller-Paule, M.A., 2022. Measurement of prothrombin fragment 1+2 in cerebrospinal fluid to identify thrombin generation in inflammatory central nervous system diseases. *Multiple sclerosis and related disorders* 60, 103720.

- Schaller-Paule, M.A., Yalachkov, Y., Steinmetz, H., Friedauer, L., Hattingen, E., Miesbach, W., Weber, F., Kirchmayr, K., Schaefer, J.H., Foerch, C., 2022. Analysis of CSF D-Dimer to Identify Intrathecal Fibrin-Driven Autoimmunity in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 9.
- Schmitz, K., Brunkhorst, R., Bruin, N. de, Mayer, C.A., Häussler, A., Ferreiros, N., Schiffmann, S., Parnham, M.J., Tunaru, S., Chun, J., Offermanns, S., Foerch, C., Scholich, K., Vogt, J., Wicker, S., Lötsch, J., Geisslinger, G., Tegeder, I., 2017. Dysregulation of lysophosphatidic acids in multiple sclerosis and autoimmune encephalomyelitis. *Acta neuropathologica communications* 5, 42.
- Schmitz, K., Trautmann, S., Hahnefeld, L., Fischer, C., Schreiber, Y., Wilken-Schmitz, A., Gurke, R., Brunkhorst, R., Werner, E.R., Watschinger, K., Wicker, S., Thomas, D., Geisslinger, G., Tegeder, I., 2021. Sapropterin (BH4) Aggravates Autoimmune Encephalomyelitis in Mice. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 18, 1862–1879.
- Schmitz, K., Wilken-Schmitz, A., Vasic, V., Brunkhorst, R., Schmidt, M., Tegeder, I., 2020. Progranulin deficiency confers resistance to autoimmune encephalomyelitis in mice. *Cellular & molecular immunology* 17, 1077–1091.
- Stock, B., Shrestha, M., Seiler, A., Foerch, C., Hattingen, E., Steinmetz, H., Deichmann, R., Wagner, M., Gracien, R.-M., 2020. Distribution of Cortical Diffusion Tensor Imaging Changes in Multiple Sclerosis. *Frontiers in physiology* 11, 116.
- Stolz, L., Derouiche, A., Devraj, K., Weber, F., Brunkhorst, R., Foerch, C., 2017. Anticoagulation with warfarin and rivaroxaban ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroinflammation* 14, 152.
- Stolz, L., Derouiche, A., Weber, F., Foerch, C., Brunkhorst, R., 2019. Unsupervised quantification of tissue immunofluorescence in animal models of multiple sclerosis - Instructions for use. *Journal of neuroscience methods* 320, 87–97.
- van Wijnen, A., Petrov, F., Maiworm, M., Frisch, S., Foerch, C., Hattingen, E., Steinmetz, H., Klein, J.C., Deichmann, R., Wagner, M., Gracien, R.-M., 2020. Cortical quantitative MRI parameters are related to the cognitive status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European radiology* 30, 1045–1053.
- Yalachkov, Y., Anschuetz, V., Jakob, J., Schaller-Paule, M.A., Schaefer, J.H., Reilaender, A., Friedauer, L., Behrens, M., Foerch, C., 2021a. C-Reactive Protein Levels and Gadolinium-Enhancing Lesions Are Associated With the Degree of Depressive Symptoms in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology* 12, 719088.

- Yalachkov, Y., Bergmann, H.J., Soydaş, D., Buschenlange, C., Fadai Motlagh, L.Y., Naumer, M.J., Kaiser, J., Frisch, S., Behrens, M., Foerch, C., Gehrig, J., 2019a. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Is Reflected by Increased Susceptibility to the Sound-Induced Flash Illusion. *Frontiers in neurology* 10, 373.
- Yalachkov, Y., Foerch, C., Wahl, M., Gehrig, J., 2017. A Proposal for a Patient-Oriented Five-Dimensional Approach for Surveillance and Therapy in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology* 8, 313.
- Yalachkov, Y., Soydaş, D., Bergmann, J., Frisch, S., Behrens, M., Foerch, C., Gehrig, J., 2019b. Determinants of quality of life in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 30, 33–37.
- Yalachkov, Y., Soydaş, D., Uhlmann, V., Behrens, M., Frisch, S., Foerch, C., Gehrig, J., 2021b. Impact of psychiatric distress and physical disability on quality of life in neuro-myelitis optica spectrum disorder and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. *Multiple sclerosis and related disorders* 48, 102711.
- Yalachkov et al., in review.a. Brain-derived neurotrophic factor and neurofilament light chain in cerebrospinal fluid are inversely correlated with cognition in multiple sclerosis at the time of diagnosis.
- Yalachkov et al., in review.b. Higher BDNF levels at baseline are associated with Higher BDNF levels at baseline are associated with disability improvement in MS at 1-year follow-up.