

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS)

Prof. Dr. med. Manuel Friese

Gesundheitsverhalten von Personen mit Multipler Sklerose und Assoziationen mit krankheitsbezogenen Auswirkungen in einer deutschen klinischen Kohorte

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Katharina Goldin
aus Berlin

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.12.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Sylvia von Mackensen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christoph Heesen

Inhaltsverzeichnis

1. Veröffentlichte Originalarbeit der Publikationspromotion	4
2. Zusammenfassende Darstellung der Publikation	18
2.1 Einleitung	18
2.2 Material & Methoden	21
2.2.1 Studienpopulation	21
2.2.2 Messinstrumente	21
2.2.3 Analyse	22
2.3 Ergebnisse	23
2.3.1 Deskriptive Ergebnisse	23
2.3.2 Regressionsanalysen	24
2.4 Diskussion	25
2.4.1 Beeinflussbare Risikofaktoren	25
2.4.2 Assoziationen	28
2.4.3 Limitationen und Stärken	30
2.4.4 Fazit	31
3. Literaturverzeichnis	33
4. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache	40
5. Erklärung des Eigenanteils	41
6. Danksagung	41
7. Lebenslauf	42
8. Eidesstattliche Erklärung	44

1. Veröffentlichte Originalarbeit der Publikationspromotion



OPEN ACCESS

EDITED BY
Terry Wahls,
The University of Iowa, United States

REVIEWED BY
Tyler Titcomb,
The University of Iowa, United States
Mostafa Meshref,
Al-Azhar University, Egypt

*CORRESPONDENCE
Katharina Goldin
✉ katharina.goldin@stud.uke.uni-hamburg.de

†These authors share first authorship

RECEIVED 23 February 2023
ACCEPTED 28 August 2023
PUBLISHED 13 September 2023

CITATION
Goldin K, Riemann-Lorenz K, Daubmann A,
Pöttgen J, Krause N, Schröder H and
Heesen C (2023) Health behaviors of people
with multiple sclerosis and its associations with
MS related outcomes: a German clinical
cohort.
Front. Neurol. 14:1172419.
doi: 10.3389/fneur.2023.1172419

COPYRIGHT
© 2023 Goldin, Riemann-Lorenz, Daubmann,
Pöttgen, Krause, Schröder and Heesen. This is
an open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Health behaviors of people with multiple sclerosis and its associations with MS related outcomes: a German clinical cohort

Katharina Goldin^{1*†}, Karin Riemann-Lorenz^{1†}, Anne Daubmann²,
Jana Pöttgen¹, Nicole Krause¹, Helmut Schröder^{3,4} and
Christoph Heesen¹

¹Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ²Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ³IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain, ⁴CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

Background: Health behaviors in persons with multiple sclerosis (pwMS) have been associated with MS-related disease outcomes.

Objective: The aim of the study was to gain knowledge about current patient health behaviors in a convenience sample representative for pwMS presenting to a large university-based outpatient clinic and to investigate associations between modifiable risk factors with physical impairment, quality of life (QoL) and cardiovascular comorbidities.

Methods: A questionnaire was administered at the MS Outpatient Clinic of the University Medical Center Hamburg Eppendorf asking for health behaviors regarding dietary habits assessed with the German adaptation of the validated Spanish short Diet Quality Screener (sDQS), level of physical activity assessed with the Godin Leisure Time Questionnaire (GLTEQ) and tobacco smoking. Participants were asked to report cardiovascular comorbidities using items from the Self-Report Comorbidity Questionnaire for Multiple Sclerosis. Additionally, cardiovascular risk factors like blood pressure, height and weight (to calculate BMI) and waist circumference were measured. MS specific clinical data, e.g., disease course, duration, disability and MS-specific QoL were collected from the clinical database. Descriptive analyses were performed and multivariate regression analyses for complete cases were carried out for each of the three outcome variables including all mentioned modifiable risk factors (dietary behavior, smoking, physical activity and BMI) as independent variables.

Results: In this sample of 399 pwMS the mean age was 42 years (SD 12.8) with a mean disease duration since diagnosis of 7.4 years (SD 8.4) and a mean EDSS of 2.8 (SD 1.9). 24% were current smokers, 44% were insufficiently physically active and 54% did not follow a healthy dietary pattern. 49% of this relatively young clinical population was overweight and 27% reported one or more cardiovascular comorbidities. Most modifiable risk factors showed no convincing associations with MS-related disease outcomes in the multiple regression analyses.

Conclusion: This clinical cohort of pwMS shows a high prevalence of critical health behaviors and comorbidities and emphasizes the need for monitoring, education and assistance for behavior change in this population.

KEYWORDS

multiple sclerosis, health behaviors, diet, physical activity, tobacco smoking, MS related health outcomes, clinical cohort

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and degenerative disease of the central nervous system (CNS). The worldwide incidence increased over the last decades (1). In Germany approximately 240,000 people are living with MS (2). Many experience impairments in vision, mobility, cognitive function and bladder control (3) and suffer from symptoms like pain, spasticity, fatigue and comorbid depression (4), which substantially impact on quality of life in persons with multiple sclerosis (pwMS).

The risk of being affected with MS is multifactorial and can partly be explained by genetic predisposition coupled with a variety of health behaviors and environmental factors, e.g., latitude and corresponding low Vitamin D levels (5). Additionally, a historical Epstein–Barr virus infection enhances the risk of developing MS, indicating a pathogenetic role of viral antigen immune system interaction (6). Environmental exposures and modifiable risk factors, such as diet, smoking, physical activity and obesity have been linked to epigenetic changes that may contribute to MS development and progression (7).

As one modifiable risk factor, dietary habits have been associated with progression and symptom severity in pwMS. A lower dietary quality such as a high intake of saturated fats, processed foods, red meat or low intake of fruits and vegetables, has been associated with a higher disability level and more severe depression symptoms (8–11). Cross-sectional studies using data from the Australian MS Longitudinal Study (AMSL) (12) and from the UK Multiple Sclerosis Registry (9), found that high fiber and fruit/vegetable consumption was associated with better health outcomes, especially a better health-related QoL in pwMS (9, 11, 12). Moreover, in a large cross-sectional study with patients of the North American Research Committee on MS (NARCOMS) registry, a healthy diet was associated with reduced symptom severity and disability (8). Immune modulation, neuroprotection and nervous system repair may be the explanatory mechanisms that can be achieved through a healthy diet (10). There is also emerging evidence that the gastrointestinal microbiota may play a role in mediating the influence of diet on MS pathogenesis (13). Due to the heterogeneous research field in terms of content and methodology concerning diets, nutrients and supplements, high quality studies are still lacking. As there is an increasing interest among pwMS to modulate their disease progression through behavior change, randomized controlled trials (RCTs) need to be conducted to be able to give pwMS evidence based recommendations.

Cigarette smoke contains numerous harmful components, such as free radicals and toxins, which can directly damage the cells of the CNS and exacerbate oxidative stress (14). Smoking increases the risk of developing MS (15) and is associated with a lower QoL and higher impairment (16). Although smoking cessation has significant benefits for pwMS (17), no programs have been evaluated in MS populations.

Physical activity including (high intensity) exercise is known to be another potential modifiable factor influencing MS progression. Research has shown that physical activity is associated with improved

clinical outcomes in pwMS such as higher QoL and reduced impairment (18) and therefore physical activity guidelines for pwMS are available (19). Exercise may modulate anti-inflammatory effects and could enhance immune regulation, but detailed pathophysiology remains uncertain due to the complexity of influences (20).

Another modifiable risk factor that has gained considerable attention is obesity and its associated metabolic dysregulation. A recent study has demonstrated an increased risk of developing MS and a more severe disease course in obese individuals (21). Adipose tissue is known to produce pro-inflammatory cytokines and adipokines, which can contribute to chronic systemic inflammation (22). Research on detailed pathophysiology of the link between obesity and MS is in progress.

Moreover, there is evidence from registry studies that comorbidities impact negatively on disease progression, cognition, mortality, and health-related QoL (23–25). Especially vascular comorbidities like hypertension, diabetes, heart disease and hypercholesterolemia were associated with a substantially increased risk of disability progression in a large sample of the NARCOMS registry (26) and in a Belgrade MS population Registry cohort (23). Health behaviors such as physical activity, dietary pattern, tobacco smoking and Body Mass Index (BMI) are known to be associated with cardiovascular risk factors and vascular comorbidities (25).

These numerous modifiable risk factors might also partly be responsible for the highly variable disease activity and progression in MS (27, 28). Although Disease Modifying Treatments (DMTs) are able to reduce inflammation and the accumulation of lesions on Magnetic Resonance Imaging, the effect on disability progression is only moderate (29). Hence, rehabilitation and secondary prevention remain important strategies for managing symptoms and dysfunction (30, 31).

Despite these observations there is evidence from international studies that the prevalence of suboptimal health behaviors and overweight/obesity is high among pwMS (12, 32, 33). To date, little is known about health behaviors of pwMS in Germany. The aim of the present study was to describe health behaviors of a German clinical cohort of pwMS in a large university-based outpatient clinic and to explore if diet, tobacco smoking, physical activity and BMI are associated with physical impairment, quality of life and cardiovascular comorbidities.

2. Materials and methods

2.1. Participants and recruitment

Data were collected from a consecutive convenience sample of $n = 427$ pwMS treated at the MS Outpatient Clinic of the University Medical Center Hamburg Eppendorf (UKE) from August 2020 to June 2021. For logistical reasons, only patients who had an appointment at the MS Outpatient Clinic on single days of each week could be recruited. Participants were eligible for the study if they had a

definite MS diagnosis according to the 2017 McDonald criteria (34). After excluding 28 participants who did not meet these criteria, $n=399$ patients with a confirmed MS diagnosis were included in the study. In order to evaluate the representativeness of the sample we used demographic data (age, sex and school education) and level of impairment [MS-specific Expanded Disability Status Scale (EDSS)] of all pwMS who presented to the MS Outpatient Clinic from August 2020 to June 2021 ($n=894$) to compare the study population ($n=399$) with the patient group not included in the study ($n=495$). The questionnaire was administered to patients, who got either a control examination at the Outpatient Clinic or visited it for initial presentation. In both cases, MS specific measurements such as EDSS, Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS), 9-Hole Peg Test (9-HPT) and Timed 25-Foot Walk Test (T25-FW) were always assessed in parallel to filling-out the questionnaire. Demographic data as well as the date of onset of MS to calculate the disease duration were used from the clinical database. Information about school education is routinely queried at the initial presentation at the Outpatient Clinic and categorized as school attendance of less or more than 12 years. This study was carried out as part of the Hamburg MS registry project evaluated by the Ethics Committee of the Hamburg Chamber of Physicians. Informed consent was signed by each participating patient.

2.2. Measurements and scales

Data for this study were obtained from three sources: Clinical measurements, self-report questionnaires and the clinical database of the MS Outpatient Clinic.

2.2.1. Clinical measurements

2.2.1.1. Blood pressure

Blood pressure was assessed according to the ESC/ESH guidelines (35) using digital, automated upper arm monitors. If the systolic blood pressure was above 140 mmHg and/or diastolic blood pressure above 90 mmHg, the measurement was repeated after the patient rested for 5 min.

2.2.1.2. Body Mass Index

Participants were weighed by clinical staff (without shoes and with light clothing) and their height was measured. The BMI is defined as a person's weight in kilograms divided by their squared height in meters (kg/m^2). Evaluation was based on World Health Organization (WHO) criteria indicating that a BMI below 18.5 means underweight, 18.5–24.9 normal weight, 25–29.9 pre-obesity and above 30 obesity (36).

2.2.1.3. Waist circumference

The waist circumference was measured by clinical staff in a standing position at the midpoint between the lower rib and the top of the hip bone and was assessed according to the WHO criteria (37). Two sex-specific cut-off points in the Caucasian population which indicate increased risk for metabolic complications were applied: (a) males with a waist circumference of ≥ 94 cm and females ≥ 80 cm and (b) males ≥ 102 cm and females ≥ 88 cm have a substantially increased risk. The waist circumference was rated as "high" when the first cut-off point was exceeded (37).

2.2.2. Questionnaire

2.2.2.1. Short diet quality screener

Dietary assessment was performed with a German adaptation of the validated Spanish short Diet Quality Screener (sDQS) which has been developed in cardiovascular epidemiology (38, 39). While forward and backward translations had been performed before implementation in the actual study, a formal investigation on the construct validity is ongoing. The screener aims to quickly estimate the quality of the dietary pattern. Study participants were asked to report their average consumption of 17 food groups over the last 4 weeks. Daily frequency consumption was assessed for the following food groups: whole grain bread, vegetables, fruits, milk/dairy products and cheese, other whole grain products, plant oil and calorie-free drinks. Weekly consumption frequency was assessed for meat, meat products, pastries/cake, sweets, butter/lard/coconut fat, sweetened beverages, fast food, fish, legumes and nuts (for details see Appendix A1). To calculate the sDQS score all food item scores were added up. The total possible score ranges from 17 to 51. In close consultation with the developer of the sDQS, we calculated tertiles for descriptive purposes: Scores of 40–51 are rated as a "healthy diet," scores between 28 and 39 as a "moderately healthy diet" and scores between 17 and 27 are rated as an "insufficiently healthy diet." Continuous scores of the sDQS were used for the regression analyses.

2.2.2.2. Godin leisure time exercise questionnaire

The Godin Leisure Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) is a brief and validated questionnaire asking about the frequency of usual leisure-time exercise for more than 15 min (strenuous, moderate, mild) in a typical 7-day week (40). Strenuous activities like jogging correspond to nine Metabolic Equivalents of Task (METs), moderate activities like tennis correspond to five METs and mild activities like yoga correspond to three METs. The total score is computed by summing up the products and ranges from 0 to 119 (40). Based on patient-reported frequency of moderate-to-vigorous physical activity, the Health Contribution Score (HCS) from the GLTEQ was assessed ranging from 0 to 98 (41). According to Godin (41) participants who score 24 units and more are rated as "active" with substantial benefits for health. Persons scoring 14–23 units are rated as "moderately active" with some health benefits and participants who score below 14 units are rated as "insufficiently active" with less or low health benefits (41).

2.2.2.3. Tobacco smoking behavior

Smoking behavior was assessed based on self-report and categorized into "never-smokers" (defined within the questionnaire as those who smoked rarely or have smoked less than 100 cigarettes in their lives), "current smokers" and "ex-smokers." Current smokers and ex-smokers were asked about their smoking habits in greater detail, but these data have not been used for the current analysis. Questions on smoking behavior were based on common recommendations on smoking behavior survey in epidemiological studies (42).

2.2.2.4. Cardiovascular comorbidities

Cardiovascular comorbidities were assessed based on the Self-Report Comorbidity Questionnaire for Multiple Sclerosis by Horton et al. (43) The validation of this questionnaire in a Canadian population showed that agreement between self-report and medical records was high for diabetes and hypertension, substantial for hyperlipidemia and moderate for heart disease. The authors concluded

that self-report was a reasonable way to capture the presence of comorbidities among pwMS (43). Participants were asked if they were diagnosed with one or more of six cardiovascular comorbidities: dyslipidemia, high blood pressure, diabetes type 1 or 2, peripheral vascular disease or a heart disease. The questions included both, lay person terminology and clinical terms. If study participants marked none of them, it was rated as “no comorbidities.”

2.2.3. MS clinical database variables

2.2.3.1. Disease course

One of the following disease courses were documented for all participants in the clinical database: Relapsing-remitting MS (RRMS), primary progressive MS (PPMS), secondary progressive MS (SPMS), “MS type not yet defined” or “other.”

2.2.3.2. Expanded Disability Status Scale

The EDSS quantifies MS disability based on neurological examination performed by neurologists and is a valid measure in clinical practice and research. Reliability remains under critic, because interpretation depends on the examiner. The scale ranges from 0 to 10 and increases in 0.5 steps with higher scores representing higher levels of impairment (44).

2.2.3.3. Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis

The Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS) is a MS-specific, validated and reliable instrument measuring QoL. Version 10.0 of the HAQUAMS consists of 44 items, mostly using a 5-point Likert scale. Twenty eight of these items are subdivided into six subscales for “upper extremity,” “lower extremity,” “cognition,” “fatigue,” “mood,” and “communication.” Remaining items cover additional symptom domains as well as a patient-rated estimation of disease progression over time and main impairments. Mean subscale scores are calculated, HAQUAMS total score is computed by the means of the six subscale scores with lower scores corresponding to a higher quality of life (45).

2.2.3.4. Physical function

The 9-Hole Peg Test (9-HPT) assesses the manual dexterity and is a quick motor function test of the upper extremity to determine fine motor skills. It is a valid test used routinely in clinical practice and research. Results of measured manual dexterity are reliable to distinguish between pwMS and healthy subjects. The test is performed twice with the dominant hand and twice with the non-dominant hand. The mean value from the four measurements is subsequently calculated and given as mean seconds (46). With the Timed 25-Foot Walk (T25-FW), a walking distance of 25 feet (7.62 meters) is measured in seconds. The T25-FW is known to be a highly reliable and valid tool to capture change in ambulatory disability and is established in clinical settings (47).

2.3. Data analyses

2.3.1. Descriptive analyses

Descriptive analyses were performed for all of the collected and measured data to gain knowledge about the current health behaviors in this clinical pwMS cohort. Categorical variables were summarized as absolute and relative frequencies, and continuous variables were

summarized as mean and standard deviation (SD). These results were compared to other published MS cohorts and the general German population using data from the “German Health Update” conducted by the Robert Koch Institute (RKI) in the German adult population (2014/15 and 2020/21) (48).

2.3.2. Regression analyses

Based on current literature regarding health behaviors in pwMS and MS-related disease outcomes we hypothesized that diet, physical activity, tobacco smoking and BMI might be associated with cardiovascular comorbidities, QoL and MS-specific physical impairment. We chose BMI as an independent variable instead of waist circumference as recent studies using this measure showed associations with MS disease outcomes (21, 49). Models were adjusted for sex, age, disease duration and school education as covariates based on clinical and previous research experience. Beyond this, no further variable selection was undertaken. Regression analyses were carried out to explore possible associations using SPSS Version 27. Self-reported diet score (sDQS, continuous), tobacco smoking status (categorical), the physical activity score (GLTEQ, continuous) as well as BMI (continuous) were used as independent variables. No further variable selection was done. Multiple regression analyses were performed with the number of complete cases for each of the three outcome variables (a) physical impairment (T25-FW, 9-HPT), (b) QoL (HAQUAMS total score and subscores mood, fatigue, cognition) and (c) cardiovascular comorbidities. EDSS was not used as an outcome variable for physical impairment as the intervals between values are not equal. This property disqualified the EDSS for inclusion in a linear regression analysis. The first models (a) physical impairment and (b) quality of life were run as linear regression analyses. In addition a binary logistic regression analysis was performed to explore the associations with (c) cardiovascular comorbidities (0 = no comorbidities, 1 = one or more comorbidities). The significance level was set at 5% (two-sided).

2.3.3. Sample size calculation

With a sample size of 381, a small to moderate effect size of $f = 0.035$ was considered to be detectable by testing five independent variables and controlling for another six variables. The power was set as 80% and the type I error at 5% (two-sided hypothesis). f is defined as $\rho^2/(1-\rho^2)$ where ρ^2 is the squared multiple correlation coefficient of the variables being tested. The sample size calculation was conducted with PASS 15.

3. Results

3.1. Descriptive analyses

From August 2020 to June 2021 $n = 894$ pwMS were treated in the MS Outpatient Clinic of the UKE. Main characteristics such as age, disease duration and disability in the studied cohort ($n = 399$) did not meaningfully differ from the patient cohort ($n = 495$) presenting at the clinic, but not included in the study during the same time period (see Table 1). We defined a complete case cohort providing data in all questionnaires with $n = 134$ cases. All 3 samples were compared. Results showed that the main characteristics such as age, disease duration and disability of complete cases were similar to the studied cohort with some bias of complete cases in favor of younger female

TABLE 1 Comparison of the convenience sample with patients from the MS Day Clinic who were not included in the study during the same period (August 2020–June 2021).

	Convenience sample N = 399	Clinical cohort not included in study N = 495	p
Socio-demographic characteristics			
Age in years, mean (SD)	41.8 (12.8)	42.1 (12.8)	0.70 ^a
Missing, n	1	0	
Sex, n (%)			0.55 ^b
Males	135 (34)	177 (36)	
Females	263 (66)	317 (64)	
Missing, n	1	1	0.83 ^c
School education, n (%)			0.21 ^b
<12 years	192 (49)	112 (54)	
>12 years	200 (51)	94 (46)	
Missing, n ^d	7	289	<0.01 ^c
MS-specific data			
EDSS, mean (SD)	2.77 (1.9)	2.56 (2.0)	0.12 ^a
Missing, n	22	7	

MS: Multiple sclerosis, SD: Standard deviation, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

^at-test.

^bChi-squared test.

^cChi-squared test with missing as a separate category.

^dEducation in the clinical cohort (n = 495) was often not recorded due to a communication error.

pwMS with higher education and less physical impairment (data not shown).

Table 2 summarizes the characteristics of the study cohort. Mean age was 42 years (SD 12.8) with a mean disease duration since diagnosis of 7.4 years (SD 8.4). 66% were female and the most frequent disease course was RRMS (52.1%). Physical impairment was low as measured by a mean EDSS of 2.8 (SD 1.9). 50% of pwMS in this study sample were overweight including 19% being obese. The mean BMI was 25.9. A high waist circumference was measured in 53% of female and 40% of male pwMS in this study sample. Mean sDQS score was 38.8 which is indicative of a moderately healthy diet. Daily fruit and vegetable consumption was reported by 63.8% of all participants. This was reported in 65.4% of the female population and 60.7% of the male population. Physical activity measured with the GLTEQ HCS showed that 36.8% could be classified as physically active persons and 19.8% as moderately active. Almost half (43.5%) were characterized as insufficiently active. Looking at the smoking status, 24.4% reported to be current tobacco smokers vs. 75.7% current non-smokers [never-smoker (43.9%), ex-smoker (31.8%)]. The highest percentage of current smokers was in males between 18 and 29 years (47.4%). 27.3% of the sample reported one or more cardiovascular comorbidities.

3.2. Associations with physical impairment

The multiple linear regression model testing the association between independent variables and 9-HPT included 206 complete records (Table 3, corrected $R^2 = 0.18$). The four variables sDQS, school education, sex and disease duration were significantly associated with the result of the 9-HPT. With a healthier diet the upper limb impairment was lower ($b = -0.30$, 95% CI $[-0.58, -0.02]$, $p = 0.033$)

and higher in persons who are longer affected by MS ($b = 0.42$, 95% CI $[0.27, 0.57]$, $p < 0.001$) and attended school for less than 12 years ($b = 2.46$, 95% CI $[0.17, 4.75]$, $p = 0.035$). The model showed that females performed better on 9-HPT than men ($b = -3.60$, 95% CI $[-6.04, -1.16]$, $p = 0.004$). The multiple linear regression model testing for T25-FW included 197 complete records (Table 4, corrected $R^2 = 0.184$). Analyses showed that T25-FW performance was worse in pwMS with lower education (<12 years, $b = 0.82$, 95% CI $[0.07, 1.56]$, $p = 0.032$) and with higher age ($b = 0.07$, 95% CI $[0.04, 0.11]$, $p < 0.001$).

3.3. Association with quality of life

The multiple linear regression model testing the association between independent variables and the HAQUAMS total score included 163 complete records (Table 5, corrected $R^2 = 0.09$). Multiple linear regression analyses were performed for the HAQUAMS total score and for the subscores mood, fatigue and cognition. The results of the subscores are not shown in the table due to the similarity to the results of the total score. With longer disease duration, quality of life (HAQUAMS total score) was lower ($b = 0.03$, 95% CI $[0.01, 0.04]$, $p < 0.001$).

3.4. Association with cardiovascular comorbidities

The binomial logistic regression included 207 complete records testing the association between independent variables and cardiovascular comorbidities (Table 6). Of the eight variables entered into the regression model, BMI and age were significantly associated with having one or more comorbidities, while all other variables (sDQS, smoking status and

TABLE 2 Sample description with socio-demographic characteristics, behavioral characteristics, cardiovascular risk factors, cardiovascular comorbidities and MS-specific data.

Variables	Convenience sample N = 399	N missing
Socio-demographic characteristics		
Age in years, mean (SD)	41.8 (12.8)	1
Sex		
Males, n (%)	135 (34)	
Females, n (%)	236 (66)	
Behavioral characteristics		
Diet (sDQS)		
sDQS score, mean (SD)	38.82 (4.3)	113
Insufficiently healthy, n (%)	2 (1)	
Moderately healthy, n (%)	154 (54)	
Healthy, n (%)	130 (46)	
Fruit and vegetable intake		
Daily fruit and vegetable consumption, n (%)	254 (64)	1
Males, n (%)	82 (61)	
Females, n (%)	172 (65)	
Physical activity (GLTEQ)		
Health contribution score, mean (SD)	20.07 (21.1)	70
Insufficiently active (%)	143 (44)	
Moderately active (%)	65 (20)	
Active (%)	121 (37)	
Tobacco smoking		
Smoker, n (%)	95 (24)	9
Non-smoker, n (%)	171 (44)	
Ex-smoker, n (%)	124 (32)	
Cardiovascular risk factors		
Blood pressure		
Systolic blood pressure, mean (SD)	132.48 (19.1)	11
Diastolic blood pressure, mean (SD)	81.74 (11.4)	
Measured hypertension, n (%)	80 (20.6)	
Body Mass Index (BMI)		
BMI, mean (SD)	25.88 (5.38)	9
Underweight, n (%)	10 (3)	
Normal weight, n (%)	186 (48)	
Pre-obesity, n (%)	122 (31)	
Obesity, n (%)	72 (19)	
Waist circumference		
Waist circumference females, mean (SD)	83.66 (16.04)	5
High waist circumference females ≥ 80 cm, n (%)	138 (53)	
Waist circumference males, mean (SD)	90.72 (15.15)	
High waist circumference males ≥ 94 cm, n (%)	54 (40)	
Self-reported cardiovascular comorbidities		
Hyperlipidemia, n (%)	37 (9)	21
Hypertension, n (%)	70 (18)	21
Diabetes type 1, n (%)	9 (2)	35
Diabetes type 2, n (%)	10 (3)	23
Peripheral vascular disease, n (%)	2 (1)	26

(Continued)

TABLE 2 (Continued)

Variables	Convenience sample <i>N</i> = 399	N missing
Heart disease, <i>n</i> (%)	15 (4)	25
No comorbidities, <i>n</i> (%)	290 (73)	0
One or more comorbidities, <i>n</i> (%)	109 (27)	0
MS-specific data		
Duration of disease, mean in years (SD)	7.38 (8.44)	44
Disease course		59
SPMS, <i>n</i> (%)	44 (13)	
RRMS, <i>n</i> (%)	177 (52)	
PPMS, <i>n</i> (%)	55 (16)	
MS type not yet defined, <i>n</i> (%)	56 (17)	
Other, <i>n</i> (%)	8 (2)	
Expanded Disability Status Scale, mean (SD)	2.77 (1.94)	22
Timed 25 foot walk, mean in sec. (SD)	5.58 (2.5)	26
9 Hole Peg Test, mean in sec. (SD)	24.15 (8.86)	9
Quality of life (HAQUAMS)		
Total score, mean (SD)	2.22 (0.77)	99
Subscore mood, mean (SD)	2.54 (0.92)	33
Subscore fatigue, mean (SD)	2.59 (1.18)	48
Subscore cognition, mean (SD)	2.36 (1.13)	55

SD, Standard deviation. MS: Multiple sclerosis, sDQS: short Diet Quality Screener, GLTEQ: Godin Leisure Time Exercise Questionnaire, SPMS: Secondary progressive MS, RRMS: Relapsing-remitting MS, PPMS: Primary progressive MS.

TABLE 3 Results multiple linear regression analysis for manual dexterity (9-Hole-Peg Test), *n* = 206.

	<i>b</i>	95% CI		<i>p</i>
		Lower	Upper	
Constant term	37.9	25.28	50.52	<0.001
Variables				
sDQS	-0.30	-0.58	-0.02	0.033
Non-smoker vs. ex-smoker	-0.46	-3.14	2.22	0.733
Smoker vs. ex-smoker	-2.86	-6.18	0.45	0.090
GLTEQ	-0.01	-0.06	0.04	0.658
BMI	-0.12	-0.32	0.07	0.216

Corrected $R^2 = 0.18$.

sDQS: short Diet Quality Screener, GLTEQ: Godin Leisure Time Exercise Questionnaire, BMI: Body Mass Index, *b*: unstandardized regression coefficient, CI: confidence interval. Adjusted for age, sex, duration of disease and school education.

TABLE 4 Results multiple linear regression analysis for mobility (Timed 25-Foot Walk Test), *n* = 197.

	<i>b</i>	95% CI		<i>p</i>
		Lower	Upper	
Constant term	1.16	-2.94	5.26	0.577
Variables				
sDQS	-0.01	-0.97	0.83	0.875
Non-smoker vs. ex-smoker	0.67	-0.21	1.255	0.134
Smoker vs. ex-smoker	-0.01	-1.08	1.06	0.986
GLTEQ	0.002	-0.01	0.02	0.785
BMI	0.02	-0.05	0.08	0.629

Corrected $R^2 = 0.14$.

sDQS: short Diet Quality Screener; GLTEQ: Godin Leisure Time Exercise Questionnaire; BMI: Body Mass Index.

b: unstandardized regression coefficient, CI: confidence interval.

Adjusted for age, sex, duration of disease and school education.

TABLE 5 Results multiple linear regression analysis for self-reported MS-specific quality of life (HAQUAMS total score), $n = 163$.

	<i>b</i>	95% CI		<i>p</i>
		Lower	Upper	
Constant term	2.19	0.76	3.620	0.003
Variables				
sDQS	-0.02	-0.05	0.02	0.342
Non-smoker vs. ex-smoker	0.09	-0.20	0.37	0.556
Smoker vs. ex-smoker	0.11	-0.24	0.47	0.531
GLTEQ	-0.001	-0.01	0.01	0.846
BMI	-0.001	-0.02	0.02	0.919

Corrected $R^2 = 0.09$.sDQS, short Diet Quality Screener; GLTEQ, Godin Leisure Time Exercise Questionnaire; BMI, Body Mass Index, *b*: unstandardized regression coefficient, CI: confidence interval. Adjusted for age, sex, duration of disease and school education.TABLE 6 Results binary logistic regression analysis for self-reported cardiovascular comorbidities, $n = 207$.

	OR	95% CI		<i>p</i>
		Lower	Upper	
Variables				
sDQS	1.04	0.95	1.15	0.397
Smoking status				0.196
Non-smoker vs. smoker	1.00	0.36	2.76	0.999
Ex-smoker vs. smoker	0.45	0.14	1.40	0.169
GLTEQ	1.00	0.99	1.02	0.690
BMI	1.17	1.10	1.26	<0.001

Cox & Snell $R^2 = 0.20$, Nagelkerkes $R^2 = 0.30$.

sDQS, short Diet Quality Screener; GLTEQ, Godin Leisure Time Exercise Questionnaire; BMI, Body Mass Index, OR: odds ratio, CI: confidence interval. Adjusted for age, sex, duration of disease and school education.

GLTEQ) showed no significant association. The chance of having one or more comorbidities increases by 17%, if the BMI increases by one point (OR = 1.17, 95% CI [1.10, 1.26], $p < 0.001$) and increases by 8% with each additional year of life (OR = 1.08, 95% CI [1.04, 1.12], $p < 0.001$).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study describing various health behaviors in a German clinical cohort of pwMS and at the same time exploring possible associations with physical impairment, quality of life and cardiovascular comorbidities.

4.1. Modifiable risk factors

4.1.1. Diet

The mean sDQS score of 38.8 in this clinical cohort, which is indicative of a moderately healthy diet, is comparable with two studies among pwMS [AMSLS and Health Outcomes and Lifestyle Intervention in a Sample of pwMS (HOLISM)] which also used a dietary screener, the Dietary Habits Questionnaire (DHQ, range 20–100), to assess the health value of participants' dietary patterns. Participants from the AMSLS cohort ($n = 1,490$) (12) achieved a mean score of 73.4, whereas participants of the HOLISM study ($n = 2087$)

scored 79.0 (11). Participants of the HOLISM study have been recruited through interactive online sites specifically for pwMS from 52 countries including the USA, Australia, UK, New Zealand and Canada and were asked to fill out an online survey. Although these dietary screeners are not fully comparable, we note that in all study samples participants reached about 2/3 of the achievable points and thus a moderate diet quality can be assumed. Looking at fruit and vegetable consumption as an indicator of a healthy dietary pattern, a higher percentage of pwMS in this clinical cohort reported consuming fruits and vegetables daily (females 65.4%, males 60.7%) compared to participants of the Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 19/20 cohort (females 45.1%, males 24.1%) (50).

4.1.2. Tobacco smoking

Reports from the webbased NARCOMS registry (11.1%) (16) show a substantially lower proportion of active smokers compared to this German clinical MS cohort (24%) and to the German National MS (NationMS) cohort (31.6%) (21). This is of concern, because smoking rates in Germany are known to be substantially higher compared to other Western or North European countries (51). Representative data consistently show tobacco smoking rates of 28% in the adult general German population (50, 51). Smoking cessation seems to significantly reduce disability progression in pwMS (52, 53). Therefore it would be recommendable that clinicians inform pwMS, who are persistent smokers, with evidence-based information about

the impact of smoking cessation directly after diagnosis and at the same time provide assistance for those who are willing to quit smoking.

4.1.3. Physical activity

A distribution of physical activity levels similar to the results of this study was observed in our earlier webbased study among pwMS ($n = 1,027$ from all over Germany) on long-term adherence to exercise, 45.3% were active (54). Comparison with the GEDA 2019/20 study is difficult because investigators used a questionnaire based on WHO recommended guidelines on Physical Activity for Health which differs from the criteria of the GLTEQ. Therefore, a comparison to the general German population is not possible. A meta-analysis showed that pwMS are less physically active than a general population (55).

4.1.4. Body Mass Index

BMI results in this clinical cohort (mean BMI = 25.8) are in line with representative data of the German population from the GEDA Cohort 2019/20 (50) (Mean BMI = 26.4) and data from the GEDA Cohort 2014/15 (56) which showed that 18.1% of participants were obese. Moreover, our data are also similar to those of a large international sample (HOLISM) of $n = 2,469$ pwMS with prevalence rates of 23.3% for overweight and 18.6% for obesity (11). Data from the NARCOMS registry with a size of $n = 5,832$ from the US showed a mean BMI of 27 (57) which is slightly more as measured in our cohort. A substantial difference is the mean age of 60 years of the NARCOMS population vs. a mean age of 42 years in our cohort. A comparable sample of $n = 470$ pwMS with a mean age of 37.5 years was recruited from the Kaiser Permanente Southern California (KPSC) database and showed similar prevalence rates of 31.1% for overweight, but a higher rate of 36.4% for obesity (33). As BMI tends to increase with progressing age, it is concerning that this German, relatively young sample is already overweight on average. Comparison with the German NationMS cohort—a more active and younger (median age 31 y) sample of $n = 1,066$ recruited in MS centers early in the disease—show a lower median BMI of 24.2 and a lower rate of 15% for obesity (21).

4.2. Associations

4.2.1. Physical impairment

Exploring possible associations between health behaviors and physical impairment, no significant associations were found except for diet quality. A higher sDQS score was associated with less impairment of manual dexterity as measured with the 9-HPT, but not with ambulatory disability as measured with the T25-FW. We assume that this rather is a chance finding, because otherwise we would have expected an association with ambulatory disability as well. Moreover, other studies also found contradictory results: The Ausimmune study (12) also did not find an association between total diet score and levels of disability as measured with the Patient Determined Disease Steps (PDDS) scale, whereas results from the NARCOMS registry (8) and the HOLISM study (11) indicate lower levels of disability for participants with higher diet quality scores. These heterogeneous study results might be explained by the use of different outcome measures, dietary assessment tools, recruitment strategies (registry data vs. online survey vs. clinical sample) and hence participant samples with differing mean age and disease duration. Moreover,

findings from cross-sectional studies are prone to different kinds of biases, causal inferences cannot be drawn and results need to be verified in longitudinal and at best interventional studies which are scarce. To date, systematic reviews have shown that consistent evidence for dietary interventions in persons with MS is lacking and the evidence base is weak (58, 59).

We did not find significant associations between other health behaviors and physical impairment, which is somewhat surprising, because other studies reported less disability with increasing physical activity (60, 61) and more disability (62) as well as faster progression to SPMS (52) among pwMS who were smoking (63). There are several possible explanations for the divergent results in this study compared to other studies. First, participants in our cohort were younger (mean age 42 years), had a shorter disease duration (mean 7 years) and accordingly lower disability (mean EDSS 2.8) compared to most other cohorts (8, 12, 23, 26, 63). It can be assumed that the negative effects of poor health behaviors only become apparent with older age and longer disease duration.

4.2.2. Quality of life

We did not find any significant associations between health behaviors or BMI with QoL in this study. This is in contradiction to results from the Australian AMSLS study ($n = 1,490$) by Marck et al. (12), who found that a higher total diet score was associated in a dose-response manner with better physical and mental quality of life. However, in line with the results of this study Marck et al. (12) did not find associations of total diet score with level of mobility limitations, fatigue and other common MS symptoms influencing MS-related QoL. In comparison to association studies using diet scores, Coe et al. (9) investigated the influence on MS-specific outcomes of specific foods/nutrients in a large cohort of the UK Multiple Sclerosis Registry ($n = 2,410$). They found that a high fiber and fruits/vegetable consumption was associated with a better health-related QoL, whereas the consumption of red meat showed inverse results (9). A recent systematic review and meta-analysis on the impact of dietary interventions on fatigue and quality of life among pwMS found 12 trials comparing eight dietary interventions. While some diets (e.g., Mediterranean, Paleolithic) showed reductions in fatigue and improvements in quality of life compared to control, the overall credibility of evidence was graded very low due to high or moderate risk of bias, small sample sizes, and the limited number of studies included in the network meta-analysis (64).

While previous analyses have shown mixed evidence regarding the effect of exercise and physical activity on QoL (18, 65), a recent systematic review and meta-analysis found moderate positive effects (66). Registry data from the NARCOMS indicate, that active smoking was associated with significantly lower health-related QoL on most subscales (16). Our study could not confirm these findings, possibly due to the low disability level of this clinical cohort.

4.2.3. Cardiovascular comorbidities

Meta-analytic estimates from population-based studies among persons with MS revealed prevalence rates of 18.6% for hypertension, 10.9% for hyperlipidemia and 8.6% for type 2 diabetes (67), which aligns well with the results of our study (hypertension 17.5%, hyperlipidemia 9.3%). Only type 2 diabetes (2.5%) was reported less frequently in our clinical MS cohort which might be explained by the relatively young age of our sample. Compared to recent data from the

German MS registry where 17.3% of pwMS had cardiovascular comorbidities, in our sample approximately 10% more pwMS reported one or more cardiovascular comorbidities (27%) (68). Moreover, males and females in our clinical cohort show higher rates of self-reported hypertension (18.8% of females, 18.3% of males) than the self-reported frequency of hypertension in the general German population in the age group of 30–44 (9% of females, 14.5% of males) (69). This is of concern, because prevalence of comorbidities increases with age, and it can be assumed that elderly pwMS will additionally suffer from age-related comorbidities (70). As especially comorbidities, which are known to be influenced by health behaviors such as physical activity and diet are associated with a higher disease activity and progression (25), pwMS should be informed and encouraged to prevent comorbidities by modifying their health behaviors.

We did not find significant associations between smoking behavior, diet or physical activity and the presence of self-reported cardiovascular comorbidities. However, every one-point-increase in BMI was associated with a 17% increased chance of suffering from cardiovascular comorbidities. A scoping review including 17 observational and 17 interventional studies indicates evidence that a higher level of physical activity could improve vascular comorbidity risk in pwMS. As a higher BMI is linked to reduced physical activity and poor diet quality, we would therefore also have expected associations between these health behaviors and cardiovascular comorbidities in this study (71). Several studies provide strong evidence that the presence of comorbidities is associated with more brain atrophy (72), higher lesion burden (73) and a worse MS prognosis (23, 26). Therefore, comorbidity management should be suggested in overall MS care (25). Moreover, analyzing data from nearly 3,000 pwMS from the Veterans Affairs MS National Data Repository, Turner et al. (63) found that the presence of comorbidities was associated with a 10% increased risk of mortality over a 15-year period. In addition, baseline tobacco smoking was associated with a significantly higher and physical activity with a significantly lower mortality risk. A possible influence of diet quality was not examined in this study.

4.3. Strengths and limitations

The present study has two considerable strengths. First, we were able to show that the examined convenience sample did not differ significantly from the total cohort, which was examined in the MS Outpatient Clinic in the same time period. The sample examined can therefore be considered representative of pwMS, who turn to a university-based outpatient clinic. Moreover, the sample showed suboptimal health behaviors similar to the German general population. The second strength is the inclusion of all major health behaviors/related factors (dietary behavior, physical activity, smoking and BMI) in all multivariable regression models, which are assumed to function as independent variables in each model. We aimed to avoid that independent variables not included in the model compensate a causal effect by indirect correlations. In comparison to some other association studies, this study included all major potentially influencing variables at the same time. The ambitious aim led, among other factors as explained in detail in the limitations section, to the small number of included pwMS in each regression analysis.

Our study also had some limitations. First, recruitment in a clinical sample is prone to missing data, which was aggravated by difficulties in clinical routine due to the Covid-19 pandemic. Secondly, missing data in the regression analyses has arisen due to the strict data completeness criterium explained in the previous paragraph, we applied for a case to be included: for conducting a regression analysis not just each question for the outcome variable (e.g., cardiovascular comorbidities with six questions) but also all 22 questions/measurements representing the independent variables (sDQS, Smoking, GLTEQ and BMI) and the four variables (age, sex, school education and disease duration) for adjustment had to be completed. The high number of questions that needed to be completed, apparently led to the limited case number. This resulted in lower numbers of participants that could be included in the regression analyses, which resulted in reduced statistical power. Hence, we cannot completely rule out that issues of participation bias have contributed to the lack of associations between health behaviors and outcomes in this study. Although we could show that the studied convenience sample was representative for pwMS presenting at a large university-based outpatient clinic did not meaningfully differ from the whole patient cohort treated in the MS Outpatient Clinic during the same time period, it cannot be assumed that the sample examined is representative of the general MS population in Germany and results consequently can only be partially transferred.

Moreover, we did not validate self-reported comorbidities with clinical records or insurance company data and relied on self-reported data for health behaviors. Although validated tools were used, findings might be confounded by treated comorbidities, which pwMS might not have reported as they are controlled under treatment. This could have affected the accuracy of data. A general issue in this field is the use of different scales and measurement tools when assessing health behaviors and outcomes, e.g., health related QoL. A defined set of scales used across all MS studies in different settings and countries is lacking. This might be an explanation for differing results of our study compared to other studies. Finally, causal inferences cannot be drawn due to the cross-sectional design of the study.

5. Conclusion

This relatively young clinical cohort of pwMS shows a high prevalence of critical health behaviors and cardiovascular comorbidities, which is of concern. While associations between modifiable risk factors and physical impairment, QoL and cardiovascular comorbidities were small or not significantly evident, we believe that the relatively short disease duration and relatively young age substantially contributed to this result. The negative effects of poor health behaviors might only become apparent with older age and longer disease duration. Hence, from a clinical point of view, it still seems warranted to further investigate associations of health behaviors with MS outcomes in clinical populations. Accordingly, we believe that there is an urgent need for targeted interventions to improve health behaviors among pwMS, especially smoking cessation programs and interventions that aim at regaining or maintaining normal body weight. In addition to DMTs, pwMS should be motivated and supported to implement long-term health behavior changes at an

early stage of disease such as a healthy diet, regular physical activity and smoking cessation.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

This study involving humans was carried out in accordance with the recommendations of Ethics Committee of Ärztekammer Hamburg. The protocol was approved by the Ethics Committee of Ärztekammer Hamburg (PV 4405). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

KG: writing—original draft and investigation. CH, KG, and KR-L: conceptualization. AD, CH, HS, JP, KG, KR-L, and NK: methodology. AD and KG: formal analysis. JP and KG: data curation. CH and KR-L: supervision, project administration, and funding acquisition. AD, CH, HS, JP, KR-L, and NK: writing—reviewing and editing. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

References

- Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* (2021) 17:676–88. doi: 10.1038/s41582-021-00556-y
- Holstiege J, Akmatov MK, Klimke K, Dammertz L, Kohring C, Marx C, et al. Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany. *Mult Scler Relat Disord* (2022) 59:103534. doi: 10.1016/j.msard.2022.103534
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2018) 378:169–80. doi: 10.1056/NEJMra1401483
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* (2018) 391:1622–36. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
- Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* (2019) 9:1–12. doi: 10.1101/cshperspect.a028944
- Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* (2022) 375:296–301. doi: 10.1126/science.abb8222
- Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* (2017) 13:25–36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187
- Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, Cofield SS, Cutter G, Fox R, et al. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology* (2018) 90:e1–e11. doi: 10.1212/WNL.0000000000004768
- Coe S, Tektonidis TG, Coverdale C, Penny S, Collett J, Chu BTY, et al. A cross sectional assessment of nutrient intake and the association of the inflammatory properties of nutrients and foods with symptom severity in a large cohort from the UK multiple sclerosis registry. *Nutr Res* (2021) 85:31–9. doi: 10.1016/j.nutres.2020.11.006
- Katz SI. The role of diet in multiple sclerosis: mechanistic connections and current evidence. *Curr Nutr Rep* (2018) 7:150–60. doi: 10.1007/s13668-018-0236-z
- Hadjkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci* (2015) 18:125–36. doi: 10.1179/1476830514Y.00000000117
- Marck CH, Probst Y, Chen J, Taylor B, van der Mei I. Dietary patterns and associations with health outcomes in Australian people with multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr* (2021) 75:1506–14. doi: 10.1038/s41430-021-00864-y
- Jayasinghe M, Prathiraja O, Kayani AMA, Jena R, Caldera D, Silva MS, et al. The role of diet and gut microbiome in multiple sclerosis. *Cureus* (2022) 14:e28975. doi: 10.7759/cureus.28975
- Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* (2011) 8:613–28. doi: 10.3390/ijerph8020613
- Hedström AK. Smoking and its interaction with genetics in MS etiology. *Mult Scler J* (2019) 25:180–6. doi: 10.1177/1352458518801727
- Briggs FBS, Gunzler DD, Ontaneda D, Marrie RA. Smokers with MS have greater decrements in quality of life and disability than non-smokers. *Mult Scler* (2017) 23:1772–81. doi: 10.1177/1352458516685169
- Wu J, Olsson T, Hillert J, Alfredsson L, Hedström AK. Influence of oral tobacco versus smoking on multiple sclerosis disease activity and progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2023) 94:589–96. doi: 10.1136/jnnp-2022-330848
- Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Ginis KAM, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil* (2013) 94:1800–1828.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.020
- Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* (2013) 94:1829–1836.e7. doi: 10.1016/j.apmr.2013.05.015
- Dalgas U, Hvid LG, Kwakkel G, Motl RW, de Groot V, Feys P, et al. Moving exercise research in multiple sclerosis forward (the MoXFo initiative): developing consensus statements for research. *Mult Scler* (2020) 26:1303–8. doi: 10.1177/1352458520910360
- Lutfullin I, Eveslage M, Bittner S, Antony G, Flaskamp M, Luessi F, et al. Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2022) 94:57–61. doi: 10.1136/jnnp-2022-329685

Funding

This work was funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) project no. -495901503. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Acknowledgments

Thank you to all involved persons with Multiple Sclerosis and professionals in the MS Outpatient Clinic of the University Medical Center Hamburg Eppendorf for the good cooperation.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

22. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, et al. The role of Adipokines in health and disease. *Biomedicine* (2023) 11:1290. doi: 10.3390/biomed11051290
23. Maric G, Pekmezovic T, Tamas O, Veselinovic N, Jovanovic A, Lalic K, et al. Impact of comorbidities on the disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* (2022) 145:24–9. doi: 10.1111/ane.13516
24. Lo LMP, Taylor BV, Winzenberg T, Palmer AJ, Blizzard L, van der Mei I. Comorbidities contribute substantially to the severity of common multiple sclerosis symptoms. *J Neurol* (2021) 268:559–68. doi: 10.1007/s00415-020-10192-z
25. Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, Kowalec K, Maxwell C, Rotstein D, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol* (2023) 14:1197195. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197195
26. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* (2010) 74:1041–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125
27. Hempel S, Graham GD, Fu N, Estrada E, Chen AY, Mlake-Lye I, et al. A systematic review of the effects of modifiable risk factor interventions on the progression of multiple sclerosis. *Mult Scler* (2017) 23:513–24. doi: 10.1177/1352458517690271
28. McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: a systematic review. *Neurotoxicology* (2017) 61:189–212. doi: 10.1016/j.neuro.2016.03.020
29. Amato MP, Fonderico M, Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, Prestipino E, et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain* (2020) 143:3013–24. doi: 10.1093/brain/awaa251
30. Heesen C, Romberg A, Gold S, Schulz KH. Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease-modifying treatment. *Expert Rev Neurother* (2006) 6:347–55. doi: 10.1586/14737175.6.3.347
31. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil* (2017) 98:353–67. doi: 10.1016/j.apmr.2016.04.016
32. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Mult Scler* (2009) 15:105–13. doi: 10.1177/1352458508096680
33. Russell RD, Langer-Gould A, Gonzales EG, Smith JB, Brennan V, Pereira G, et al. Obesity, dieting, and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* (2020) 39:101889. doi: 10.1016/j.msard.2019.101889
34. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* (2018) 17:162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
35. Mancía G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2007) 25:1105–87. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
36. World Health Organisation (WHO). *Body mass index - BMI*. (2010). Available at: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/healthy-lifestyle--who-recommendations> (Accessed September 1, 2022).
37. World Health Organisation (WHO). WHO|waist circumference and waist–hip ratio. Report of a WHO expert consultation. Geneva, 8–11 December. (2008). Available at: <http://www.who.int>
38. Schröder H, Benitez Arciniega A, Soler C, Covas MI, Baena-Díez JM, Marrugat J. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public Health Nutr* (2012) 15:618–26. doi: 10.1017/S1368980011001923
39. Funtikova A, Baena-Díez JM, Koenig C, Gomez SF, Covas MI, Goday A, et al. Validity of a short diet-quality index to predict changes in anthropometric and cardiovascular risk factors: a simulation study. *Eur J Clin Nutr* (2012) 66:1369–71. doi: 10.1038/ejcn.2012.131
40. Godin G, Shephard RJ. Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* (1997) 29:36–8. doi: 10.1097/00005768-199706001-00009
41. Godin G. The Godin-Shephard leisure-time physical activity questionnaire. *Health Fitness J Canada* (2011) 4:18–22. doi: 10.14288/hfj.v4i1.82
42. Latza U, Hoffmann W, Terschüren C, Chang-Claude J, Kreuzer M, Schaffrath Rosario A, et al. Rauchen als möglicher Confounder in epidemiologischen Studien: Standardisierung der Erhebung, Quantifizierung und Analyse. *Das Gesundheitswesen* (2005) 67:795–802. doi: 10.1055/s-2005-858807
43. Horton M, Rudick RA, Hara-Cleaver C, Marrie RA. Validation of a self-report comorbidity questionnaire for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* (2010) 35:83–90. doi: 10.1159/000311013
44. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* (1983) 33:1444–52. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
45. Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Mönch A, Gbadamosi J, et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg quality of life questionnaire in multiple sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler* (2001) 7:119–30. doi: 10.1177/135245850100700208
46. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The nine-hole peg test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* (2017) 23:711–20. doi: 10.1177/1352458517690824
47. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J Exp Transl Clin* (2017) 23:704–10. doi: 10.1177/1352458517690823
48. Saß AC, Lange C, Finger JD, Allen J, Born S, Hoebel J, et al. "Gesundheit in Deutschland aktuell"—Neue Daten für Deutschland und Europa Hintergrund und Studienmethodik von GEDA 2014/2015-EHIS. *J Health Monit*. (2017) 2:83–90. doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-012
49. Manuel Escobar J, Cortese M, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, Montalbán X, et al. Body mass index as a predictor of MS activity and progression among participants in BENEFIT. *Mult Scler* (2022) 28:1277–85. doi: 10.1177/13524585211061861
50. Richter A, Schienkiewitz A, Starker A, Krug S, Domanska O, Kuhnert R, et al. Health-promoting behaviour among adults in Germany—results from GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit* (2021) 6:26–44. doi: 10.25646/8553
51. Kotz D, Böckmann M, Kastaun S. The use of tobacco, E-cigarettes, and methods to quit smoking in Germany. *Dtsch Arztebl Int* (2018) 115:235–42. doi: 10.3238/arztebl.2018.0235
52. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol* (2015) 72:1117–23. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1788
53. Tanasescu R, Constantinescu CS, Tench CR, Manouchehrinia A. Smoking cessation and the reduction of disability progression in multiple sclerosis: a cohort study. *Nicotine Tob Res* (2018) 20:589–95. doi: 10.1093/ntr/ntx084
54. Riemann-Lorenz K, Motl RW, Casey B, Coote S, Daubmann A, Heesen C. Possible determinants of long-term adherence to physical activity in multiple sclerosis—theory-based development of a comprehensive questionnaire and results from a German survey study. *Disabil Rehabil* (2021) 43:3175–88. doi: 10.1080/09638288.2020.1731612
55. Casey B, Coote S, Galvin R, Donnelly A. Objective physical activity levels in people with multiple sclerosis: Meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* (2018);28. doi: 10.1111/sms.13214
56. Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, Lange C. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit*. (2017) 2:21–8. doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-025
57. Fitzgerald KC, Salter A, Tyry T, Fox RJ, Cutter G, Marrie RA. Measures of general and abdominal obesity and disability severity in a large population of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* (2020) 26:976–86. doi: 10.1177/1352458519845836
58. Parks NE, Jackson-Tarlton CS, Vacchi L, Merdad R, Johnston BC. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* (2020) 5:CD004192. doi: 10.1002/14651858.CD004192.pub4
59. Tredinnick AR, Probst YC. Evaluating the effects of dietary interventions on disease progression and symptoms of adults with multiple sclerosis: an umbrella review. *Adv Nutr* (2020) 11:1603–15. doi: 10.1093/advances/nmaa063
60. Gunn H, Markevics S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Systematic review: the effectiveness of interventions to reduce falls and improve balance in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* (2015) 96:1898–912. doi: 10.1016/j.apmr.2015.05.018
61. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EEH, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) 9:CD009956. doi: 10.1002/14651858.CD009956.pub2
62. Manouchehrinia A, Tench CR, Macted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* (2013) 136:2298–304. doi: 10.1093/brain/awt139
63. Turner AP, Hartoian N, Maynard C, Leipertz SL, Haselkorn JK. Smoking and physical activity: examining health behaviors and 15-year mortality among individuals with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* (2015) 96:402–9. doi: 10.1016/j.apmr.2014.10.014
64. Snetselaar LG, Cheek JJ, Fox SS, Healy HS, Schweizer ML, Bao W, et al. Efficacy of diet on fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a systematic review and network Meta-analysis of randomized trials. *Neurology* (2023) 100:e357–66. doi: 10.1212/WNL.0000000000201371
65. Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler J* (2008) 14:129–35. doi: 10.1177/1352458507080464
66. Edwards T, Michelsen AS, Fakolade AO, Dalgas U, Pilutti LA. Exercise training improves participation in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci* (2022) 11:393–402. doi: 10.1016/j.jshs.2021.07.007
67. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler J* (2015) 21:263–81. doi: 10.1177/1352458514564491

68. Frahm N, Fneish F, Ellenberger D, Peters M, Temmes H. Rolle von Komorbiditäten bei Multipler Sklerose nicht unterschätzen. *Neuro Transmitter* (2022) 33:40–4.
69. Neuhauser H, Kuhnert R. 12-month prevalence of hypertension in Germany. *J Health Monit* (2017) 2:51–7. doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-016
70. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol* (2019) 15:329–42. doi: 10.1038/s41582-019-0183-3
71. Ewanchuk BW, Gharagozloo M, Peelen E, Pilutti LA. Exploring the role of physical activity and exercise for managing vascular comorbidities in people with multiple sclerosis: a scoping review. *Mult Scler Relat Disord* (2018) 26:19–32. doi: 10.1016/j.msard.2018.08.022
72. Jakimovski D, Gandhi S, Paunkoski I, Bergsland N, Hagemeyer J, Ramasamy DP, et al. Hypertension and heart disease are associated with development of brain atrophy in multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *Eur J Neurol* (2019) 26:87–e8. doi: 10.1111/ene.13769
73. Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kennedy C, Melia R, Carl E, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Psychiatry* (2015) 87:181–7. doi: 10.1136/jnnp-2014-310051

Appendix

TABLE A1 Scoring method for the Diet Quality Index.

1. Daily frequency consumption during the last 4 weeks					
Please think about the last 4 weeks. How often per day did you eat the following foods in the specified amounts?					
Food	Amount	<1 time/day	1 time/day	≥2 times/day	Never
Whole grain bread	1–2 slices	1	2	3	1
Vegetables/salad	1 serving	1	2	3	1
Fruits	1 piece or serving	1	2	3	1
Yoghurt/milk/cheese	1 tub/1 glass/1 slice	1	2	3	1
Whole grain products (e.g., Pasta, rice)	1 serving	1	2	3	1
Plant oil (e.g., olive or sunflower)	1 tablespoon	1	2	3	1
Calorie free drinks (e.g., water, tea)	3 glasses of 250 mL	1	2	3	1
2. Weekly frequency consumption during the last 4 weeks					
Please think about the last 4 weeks. How often per week did you eat the following foods in the specified amounts?					
Food	Amount	<4 times/week	4–6 times/week	≥7 times/week	Never
Meat	1 serving –150 g	3	2	1	3
Cold cuts, sausages/ meat products (e.g., meatball)	1–3 slices, 1 serving	3	2	1	3
Pastry or cake	1–2 pieces	3	2	1	3
Sweets	1 serving	3	2	1	3
Butter or lard	1 teaspoon	3	2	1	3
Sweetened beverages (e.g., Cola)	1 glass	3	2	1	3
Fast food	1 serving	3	2	1	3
Food	Amount	<1 time/week	1 time/week	≥2 times/week	Never
Fish	1 serving	1	2	3	1
Legumes	1 serving	1	2	3	1
Food	Amount	<2 times/week	2–3 times/week	≥4 times/week	Never
Unsalted nuts, oilseeds	1 handful	1	2	3	1

2. Zusammenfassende Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine weltweit zunehmende entzündliche und degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (Koch-Henriksen und Magyari, 2021). In Deutschland leben etwa 240.000 Menschen mit MS (Holstiege *et al.*, 2022), die mit physischen und psychischen Beeinträchtigungen wie Sehstörungen, Mobilitätsproblemen, kognitiven Einbußen und Blasenkontrollproblemen konfrontiert sind (Reich, Lucchinetti und Calabresi, 2018). Symptome wie Schmerzen, Spastizität, Fatigue und Depression können sich erheblich auf die Lebensqualität auswirken (Thompson, Baranzini, *et al.*, 2018).

Die komplexe Dynamik des MS-Risikos beinhaltet sowohl genetische Prädispositionen als auch Umweltfaktoren wie niedrige Vitamin-D-Spiegel in bestimmten geografischen Breitengraden (Alfredsson und Olsson, 2019) oder eine vorausgegangene Epstein-Barr-Virusinfektion (Bjornevik *et al.*, 2022). Aber auch verschiedene Gesundheitsverhaltensweisen wie Ernährungsgewohnheiten, Rauchen, körperliche Aktivität und Fettleibigkeit als modifizierbare Risikofaktoren tragen möglicherweise in Verbindung mit epigenetischen Faktoren zur Entstehung und Progression von MS bei (Waubant *et al.*, 2019).

So wurden Ernährungsgewohnheiten mit geringerer Qualität, wie ein hoher Verzehr von gesättigten Fetten, verarbeiteten Lebensmitteln, rotem Fleisch oder ein geringer Verzehr von Obst und Gemüse mit einem höheren Grad der Behinderung und schwerwiegenderen Depressionssymptomen in Verbindung gebracht (Fitzgerald *et al.*, 2018; Katz Sand, 2018; Coe *et al.*, 2021). Querschnittsstudien unter Verwendung von Daten aus der Australian MS Longitudinal Study (AMSLS) (Marck *et al.*, 2021) und dem UK Multiple Sclerosis Registry (Coe *et al.*, 2021) haben gezeigt, dass eine hohe Ballaststoff- und Obst-/Gemüse-Aufnahme mit besseren Gesundheitsergebnissen, insbesondere einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei MS-Patient:innen, verbunden war (Kirkland *et al.*, 2023). Darüber hinaus wurde in einer großen Querschnittsstudie mit Patient:innen des North American Research Committee on MS (NARCOMS) Registers eine gesunde Ernährung mit einer geringeren Symptomatik und Behinderung assoziiert (Fitzgerald *et al.*, 2018). Immunmodulation, Neuroprotektion und Reparatur des Nervensystems könnten potenzielle Mechanismen sein, die durch eine gesunde Ernährung erreicht werden (Katz Sand, 2018). Es gibt auch zunehmende Hinweise darauf, dass das gastrointestinale Mikrobiom eine Rolle bei der Vermittlung des Einflusses der Ernährung auf die MS-Pathogenese spielen könnte (Jayasinghe *et al.*, 2022). Aufgrund des heterogenen Forschungsfeldes in Bezug auf Inhalt und Methodik im Zusammenhang mit Diäten, Nährstoffen und Nahrungsergänzungsmitteln

fehlen immer noch hochwertige Studien. Da das Interesse von MS-Patient:innen an der Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch Verhaltensänderungen steigt (Damanabi *et al.*, 2022), bedarf es mehr Studien, um MS-Patient:innen evidenzbasierte Empfehlungen geben zu können.

Die Rolle des Rauchens gilt bereits als bedeutender Risikofaktor, der nicht nur das MS-Risiko erhöht (Hedström, 2019), sondern auch mit einer geringeren Lebensqualität einhergeht und mit höheren Beeinträchtigungen verbunden ist (Briggs *et al.*, 2017). Außerdem wurde die Assoziation von Rauchen mit einem beschleunigten Verlauf der MS, einer beeinträchtigten langfristigen kognitiven Leistung und einer erhöhten vorzeitigen Mortalität belegt (Manouchehrinia *et al.*, 2014; Cortese *et al.*, 2020). Zigarettenrauch enthält zahlreiche schädliche Bestandteile wie freie Radikale und Toxine, die die Zellen des Zentralnervensystems direkt schädigen und oxidativen Stress verschärfen können (Talhout *et al.*, 2011). Obwohl das Beenden des Rauchens signifikante Vorteile für MS-Patient:innen hat (Rodgers *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2023), wurden bisher keine Programme in MS-Populationen evaluiert.

Körperliche Aktivität, einschließlich hochintensivem Training, gilt als ein weiterer beeinflussbarer Faktor, der sich potenziell auf den Verlauf der MS auswirkt. Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass körperliche Aktivität mit verbesserten klinischen Ergebnissen bei MS-Patient:innen wie einer höheren Lebensqualität und geringerer Beeinträchtigung in Verbindung steht (Latimer-Cheung, Pilutti, *et al.*, 2013). Daher stehen Richtlinien für die Empfehlung angemessener körperlicher Aktivität bei MS-Patient:innen zur Verfügung (Latimer-Cheung, Martin Ginis, *et al.*, 2013). Bewegung kann entzündungshemmende Effekte modulieren und die Immunregulation verstärken, aber aufgrund der Komplexität der Einflüsse bleiben die detaillierten Mechanismen unklar (Dalgas *et al.*, 2020).

Fettleibigkeit und die assoziierte Stoffwechselfysregulation wurden ebenfalls als entscheidende Risikofaktoren identifiziert. Übergewichtige Personen haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von MS und in einer deutschen MS Kohorte wurde beobachtet, dass das Vorhandensein von Fettleibigkeit zu Beginn der Erkrankung zu einem schwereren Krankheitsverlauf führt (Lutfullin *et al.*, 2023). Fettgewebe ist dafür bekannt, proinflammatorische Zytokine und Adipokine zu produzieren, die zu einer chronischen systemischen Entzündung beitragen können (Clemente-Suárez *et al.*, 2023). Die Forschung zur detaillierten Pathophysiologie der Verbindung zwischen Fettleibigkeit und MS dauert weiter an.

Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Registerstudien, dass Begleiterkrankungen einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, die kognitive Funktion, die Mortalität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben (Lo *et al.*, 2021; Maric *et al.*, 2022; Marrie *et al.*,

2023). Insbesondere vaskuläre Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Herzerkrankungen und Hypercholesterinämie wurden in einer großen Stichprobe des NARCOMS-Registers (Marrie *et al.*, 2010) und in einer Belgrader MS-Populationsregister-Kohorte (Maric *et al.*, 2022) mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der Behinderung in Verbindung gebracht. Gesundheitsverhaltensweisen wie körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten, Tabakkonsum und zusätzlich der Body-Mass-Index (BMI) sind bekannt dafür, mit kardiovaskulären Risikofaktoren und vaskulären Begleiterkrankungen in Verbindung zu stehen (Marrie *et al.*, 2023).

Die Vielschichtigkeit der modifizierbaren Risikofaktoren könnte zumindest teilweise für die hochvariable Krankheitsaktivität und -progression bei MS verantwortlich sein (Hempel *et al.*, 2017; McKay *et al.*, 2017). Obwohl krankheitsmodifizierende Therapien in der Lage sind, Entzündungen und die Zunahme von Läsionen in der Magnetresonanztomografie zu reduzieren, ist die Wirkung auf die Behinderungsprogression nur mäßig (Amato *et al.*, 2020). Daher bleiben Rehabilitation und Sekundärprävention wichtige Strategien zur Bewältigung von Symptomen und Dysfunktionen (Heesen *et al.*, 2006; Khan und Amatya, 2017). Die Anpassung des Gesundheitsverhaltens in der MS-Versorgung gewinnt zunehmend an Bedeutung (Hempel *et al.*, 2017). Menschen mit MS wünschen sich eine aktive Teilnahme an Entscheidungen über ihre Behandlung und sind darauf bedacht, die Kontrolle über ihre Gesundheit zu übernehmen (Heesen *et al.*, 2004; Damanabi *et al.*, 2022). Ein gesunder Lebensstil wird als entscheidender Faktor für ein erfolgreiches Selbstmanagement bei Personen mit MS betrachtet (Ghahari *et al.*, 2019).

Trotz des wachsenden Verständnisses und Fortschritts in der MS-Forschung zeigt die internationale Evidenz, dass die Prävalenz von suboptimalem Gesundheitsverhalten und Übergewicht bei MS-Patient:innen hoch ist (Marrie *et al.*, 2009; Russell *et al.*, 2020; Marck *et al.*, 2021; Huynh, Silveira und Motl, 2023). Bislang ist wenig über die Gesundheitsverhaltensweisen von Menschen mit MS in Deutschland bekannt.

Basierend auf der aktuellen Literatur zu Gesundheitsverhaltensweisen bei Menschen mit MS und MS-spezifischen Krankheitsverläufen wurde die Hypothese aufgestellt, dass Ernährung, körperliche Aktivität, Tabakkonsum und BMI mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen, Lebensqualität und MS-spezifischer körperlicher Beeinträchtigung in Verbindung stehen können.

Ziel der vorliegenden Studie war es, diese Gesundheitsverhaltensweisen einer deutschen klinischen Kohorte von MS-Patient:innen in einer großen universitären Ambulanz zu beschreiben und zu untersuchen, ob diese mit den oben genannten MS-bezogenen Auswirkungen assoziiert sind.

2.2 Material & Methoden

2.2.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von August 2020 bis Juni 2021 wurden Daten einer Zufallsstichprobe von 427 Personen mit MS erfasst, die in der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt wurden. Die Teilnehmenden wurden für die Studie berücksichtigt, wenn sie gemäß der McDonald-Kriterien von 2017 zweifelsfrei die Diagnose MS erfüllten (Thompson, Banwell, *et al.*, 2018). Nach dem Ausschluss von 28 Personen, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden 399 Patient:innen mit bestätigter MS-Diagnose in die Studie eingeschlossen.

Zur Überprüfung der Repräsentativität der Stichprobe wurden demografische Daten wie Alter, Geschlecht, Schulbildung sowie das Maß der Beeinträchtigung (Expanded Disability Status Scale, EDSS) sämtlicher Patient:innen mit Multipler Sklerose herangezogen, die zwischen August 2020 und Juni 2021 die MS-Ambulanz aufgesucht hatten.

Die Studie ist Teil des Hamburger MS-Registerprojekts, das von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg bewertet wurde. Jede:r Teilnehmende hat eine informierte Einwilligung unterzeichnet.

2.2.2 Messinstrumente

Die Daten für diese Studie wurden aus den folgenden drei Quellen generiert: klinischen Messungen, einem Selbstauskunftsfragebogen zum Lebensstil und der klinischen Datenbank der MS-Ambulanz. Die demografischen Daten sowie das Datum des Erkrankungsbeginns wurden aus der klinischen Datenbank extrahiert. Informationen zur Schulbildung wurden bei der Erstvorstellung routinemäßig abgefragt.

Allgemeine klinische Messungen

Zur Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren, wurden der Blutdruck gemäß den ESC/ESH-Richtlinien (Mancia *et al.*, 2007), Größe und Gewicht (zur Berechnung des BMI) nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation (WHO), 2010) sowie der Taillenumfang gemäß der WHO-Kriterien (World Health Organisation (WHO), 2008) gemessen.

Lebensstil Fragebogen

Der Fragebogen wurde den Patient:innen entweder bei Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz oder bei ihrer erstmaligen Vorstellung ausgehändigt. Dabei wurden die

Ernährungsgewohnheiten mithilfe der deutschen Adaptation des validierten short Diet Quality Screeners (sDQS) (Funtikova *et al.*, 2012; Schröder *et al.*, 2012) erfasst und der sDQS-Score berechnet, der je nach Punktzahl in eine "gesunde", "mäßig gesunde" oder "ungenügend gesunde" Ernährung einteilt.

Das Ausmaß der körperlichen Aktivität wurde mittels des Godin Leisure Time Questionnaire (GLTEQ) (Godin G, Shephard, 1997; Godin, 2011) erfragt und der Health Contribution Score (HCS) kalkuliert, dessen Punktzahl die Teilnehmer:innen in "aktive", "mäßig aktive" oder "ungenügend aktive" Personen einteilt.

Das Rauchverhalten von Tabak wurde aufgrund von Selbstauskünften bewertet und in "nie geraucht", "gegenwärtig rauchend" und "ehemals rauchend" unterteilt.

Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wurden auf der Grundlage eines validierten Selbstauskunftsfragebogens für MS erfasst. Die Teilnehmer:innen wurden gefragt, ob bei ihnen eine oder mehrere folgender sechs kardiovaskulären Begleiterkrankungen diagnostiziert wurden: Fettstoffwechselstörung, Bluthochdruck, Diabetes Typ 1 oder 2, periphere Gefäßerkrankung oder eine Herzerkrankung.

MS-spezifische klinische Tests und Fragebögen

Desweiteren wurden folgende MS-spezifische klinische Daten aus der Datenbank erhoben. Der Krankheitsverlauf, eingeteilt in schubförmig remittierende MS (RRMS), primär progrediente MS (PPMS), sekundär progrediente MS (SPMS), "MS-Typ noch nicht festgelegt" oder "anderer", wurde dokumentiert.

Die quantifizierte MS-Beeinträchtigung wurde durch die gängige Messgröße in der klinischen Praxis und Forschung in Form des Expanded Disability Status Scale (EDSS) dokumentiert (Kurtzke, 1983).

Zur Messung der Lebensqualität wurde der Hamburg Quality of Life in Multiple Sclerosis Scale (HAQUAMS, Version 10.0) verwendet und ein Gesamtscore berechnet, wobei niedrigere Werte einer höheren Lebensqualität entsprechen (Gold *et al.*, 2001).

Zur Bewertung der Feinmotorik der oberen Extremitäten wurde der 9-Hole Peg Test (9-HPT) durchgeführt (Feys *et al.*, 2017) und zur Erfassung von Veränderungen in der Gehbehinderung diente der Timed 25-Foot Walk (T25-FW) (Motl *et al.*, 2017).

2.2.3 Analyse

Für alle gesammelten und gemessenen Daten wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Für die vollständigen Datensätze wurden multivariate Regressionsanalysen für jeden der drei Endpunkte (körperliche Beeinträchtigung, Lebensqualität und kardiovaskuläre Komorbiditäten) durchgeführt, wobei alle eingangs beschriebenen modifizierbaren

Risikofaktoren als unabhängige Variablen einbezogen wurden. Die Modelle wurden auf Basis klinischer und vorheriger Forschungserfahrung um Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer und Schulbildung als Kovariablen angepasst. Darüber hinaus wurde keine weitere Variablenselektion vorgenommen. Für die Analysen wurde SPSS Version 27 verwendet. Die ersten Modelle zur körperlichen Beeinträchtigung und Lebensqualität wurden als lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine binomiale logistische Regression, um die Zusammenhänge mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen zu erforschen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % (zweiseitig) festgelegt.

Mit einer Stichprobengröße von 381 wurde eine kleine bis mittelgroße Effektgröße von $f^2 = 0,035$ als nachweisbar betrachtet, indem fünf unabhängige Variablen getestet und weitere sechs Variablen kontrolliert wurden. Die Power wurde auf 80 % festgelegt und der Typ-I-Fehler auf 5 % (zweiseitige Hypothese). f^2 ist definiert als $\rho^2/(1-\rho^2)$, wobei ρ^2 der quadratische multiple Korrelationskoeffizient der getesteten Variablen ist. Die Berechnung der Stichprobengröße wurde mit PASS 15 durchgeführt.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Deskriptive Ergebnisse

Von August 2020 bis Juni 2021 wurden 894 Personen mit Multipler Sklerose in der MS-Ambulanz des UKE behandelt. Die Hauptmerkmale wie Alter, Krankheitsdauer und Behinderung in der untersuchten Kohorte ($n = 399$) unterschieden sich nicht wesentlich von der Patient:innenkohorte ($n = 495$), die sich im gleichen Zeitraum in der Klinik vorstellte, jedoch nicht in die Studie aufgenommen wurde. Eine vollständige Fallkohorte mit Daten in allen Fragebögen wurde definiert ($n = 134$). Alle drei Stichproben wurden verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Hauptmerkmale wie Alter, Krankheitsdauer und Behinderung der vollständigen Fälle ähnlich denen der untersuchten Kohorte waren, wobei einige Verzerrungen zugunsten jüngerer weiblicher Personen mit MS mit höherer Bildung und geringerer körperlicher Beeinträchtigung zu verzeichnen waren.

Das durchschnittliche Alter betrug 42 Jahre (SD 12,8) mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer seit der Diagnose von 7,4 Jahren (SD 8,4). 66 % waren weiblich, und der häufigste Krankheitsverlauf war RRMS (52,1 %). Die körperliche Beeinträchtigung war gering, gemessen an einem durchschnittlichen EDSS von 2,8 (SD 1,9). 50 % der Personen mit MS in dieser Studienstichprobe waren übergewichtig, darunter 19 % fettleibig. Der durchschnittliche BMI betrug 25,9. Bei 53 % der weiblichen und 40 % der männlichen Personen in dieser Studienstichprobe wurde ein hoher Taillenumfang gemessen. Der durchschnittliche sDQS-Score betrug 38,8, was auf eine moderat gesunde Ernährung hinweist. Täglicher Verzehr von

Obst und Gemüse wurde von 63,8 % aller Teilnehmenden berichtet, wobei dies bei 65,4 % der weiblichen und 60,7 % der männlichen Bevölkerung der Fall war. Die körperliche Aktivität, gemessen mit dem GLTEQ HCS, zeigte, dass 36,8 % als körperlich aktive Personen und 19,8 % als moderat aktive Personen eingestuft werden konnten. Fast die Hälfte (43,5 %) wurde als unzureichend aktiv eingestuft. Bezüglich des Raucherstatus gaben 24,4 % an, derzeit Tabakrauchende zu sein, während 75,7 % Nichtraucher waren (nie geraucht: 43,9 %, Ex-Rauchende: 31,8 %). Der höchste Prozentsatz an aktuell Rauchenden wurde bei Männern zwischen 18 und 29 Jahren beobachtet (47,4 %). 27,3 % der Stichprobe berichteten von einer oder mehreren kardiovaskulären Begleiterkrankungen.

2.3.2 Regressionsanalysen

Assoziation mit körperlicher Beeinträchtigung

In einer umfassenden Analyse mittels eines multiplen linearen Regressionsmodells, das 206 vollständige Datensätze einschloss (korrigiertes $R^2 = 0,18$), wurden Zusammenhänge zwischen den unabhängigen Variablen und den Ergebnissen des 9-HPT untersucht. Die untersuchten Variablen, darunter sDQS, Schulbildung, Geschlecht und Krankheitsdauer, wiesen signifikante Assoziationen mit den 9-HPT-Ergebnissen auf. Es wurde festgestellt, dass eine gesündere Ernährung mit einer geringeren Beeinträchtigung der oberen Extremitäten verbunden war ($b = -0,30$, 95 % CI $[-0,58, -0,02]$, $p = 0,033$). Ebenso war die Beeinträchtigung höher bei Personen, die länger von MS betroffen waren ($b = 0,42$, 95 % CI $[0,27, 0,57]$, $p < 0,001$), sowie bei denen, die weniger als 12 Jahre die Schule besucht hatten ($b = 2,46$, 95 % CI $[0,17, 4,75]$, $p = 0,035$). Das Modell offenbarte zudem, dass Frauen im 9-HPT besser abschnitten als Männer ($b = -3,60$, 95 % CI $[-6,04, -1,16]$, $p = 0,004$). Im Rahmen eines weiteren multiplen linearen Regressionsmodells zur Untersuchung des T25-FW mit 197 vollständigen Datensätzen (korrigiertes $R^2 = 0,14$) zeigten die Analysen, dass die Leistung beim T25-FW bei Personen mit geringerer Bildung (<12 Jahre, $b = 0,82$, 95 % CI $[0,07, 1,56]$, $p = 0,032$) und höherem Alter schlechter war ($b = 0,07$, 95 % CI $[0,04, 0,11]$, $p < 0,001$).

Assoziation mit Lebensqualität

In einem multiplen linearen Regressionsmodell wurden 163 vollständige Datensätze analysiert, um Zusammenhänge zwischen unabhängigen Variablen und dem Gesamtscore des HAQUAMS zu überprüfen (korrigiertes $R^2 = 0,09$). Dabei wurden multiple lineare Regressionsanalysen sowohl für den Gesamtscore des HAQUAMS als auch für die Subskalen Stimmung, Fatigue und Kognition durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass mit zunehmender

Krankheitsdauer die Lebensqualität, gemessen am Gesamtscore, abnahm ($b = 0,03$, 95 % CI [0,01, 0,04], $p < 0,001$).

Assoziation mit kardiovaskulären Komorbiditäten

Die binomiale logistische Regression wurde unter Verwendung von 207 vollständigen Datensätzen durchgeführt. Von den acht in das Regressionsmodell aufgenommenen Variablen, zeigten BMI und Alter eine signifikante Assoziation mit dem Vorhandensein von einer oder mehreren Begleiterkrankungen, während die übrigen Variablen (sDQS, Raucherstatus und GLTEQ) keine signifikante Assoziation zeigten. Die Wahrscheinlichkeit, eine oder mehrere Begleiterkrankungen zu haben, steigt mit dem Anstieg des BMI um einen Punkt, um 17 % (Odds Ratio [OR] = 1,17, 95 % Konfidenzintervall [CI] [1,10, 1,26], $p < 0,001$), und erhöht sich um 8 % mit jedem zusätzlichen Lebensjahr (OR = 1,08, 95 % CI [1,04, 1,12], $p < 0,001$).

2.4 Diskussion

2.4.1 Beeinflussbare Risikofaktoren

In dieser klinischen Kohorte weist der durchschnittliche sDQS-Score von 38,8 auf eine moderat gesunde Ernährung hin und ist vergleichbar mit zwei internationalen Studien unter Menschen mit MS (AMSLS und HOLISM), die ebenfalls einen Ernährungsfragebogen, den Dietary Habits Questionnaire (DHQ, Bereich 20–100), zur Bewertung der Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmenden verwendeten. Die Teilnehmenden der AMSLS-Kohorte ($n = 1.490$) (Marck *et al.*, 2021) erreichten einen durchschnittlichen Score von 73,4, während die Teilnehmer:innen der HOLISM-Studie ($n = 2.087$) (Hadgkiss *et al.*, 2015) einen Score von 79,0 erzielten. Eine aktuelle Studie aus Deutschland ($n = 234$) (Krause *et al.*, 2023) hat Menschen mit MS aus 20 verschiedenen Studienzentren eingeschlossen und mittels eines aus zehn Items bestehenden Screening-Instruments für gesunde Ernährung, anhand eines Scores bewertet, wie gut die Teilnehmer:innen den Ernährungsrichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) Folge leisten. Mit einer mittleren Bewertung von 5,1 (maximal 10) hielten sich die Teilnehmenden im Durchschnitt nur mäßig an die Verzehrsempfehlungen für die wichtigsten Lebensmittelgruppen (Krause *et al.*, 2023).

Obwohl diese Ernährungsfragebögen nicht vollständig vergleichbar sind, ist festzustellen, dass die Teilnehmenden in allen Studien etwa 2/3 der erreichbaren Punkte erreichten und daher von einer moderaten Ernährungsqualität ausgegangen werden kann. Betrachtet man den Verzehr von Obst und Gemüse als Indikator für eine gesunde Ernährung, gaben in dieser klinischen Kohorte ein höherer Prozentsatz von Personen mit MS an, täglich Obst und

Gemüse zu konsumieren (Frauen 65,4 %, Männer 60,7 %), verglichen mit Teilnehmenden der Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 19/20-Kohorte (Frauen 45,1 %, Männer 24,1 %).

Verglichen mit dem internationalen webbasierten NARCOMS-Register (11,1 %) (Briggs *et al.*, 2017) berichten in dieser deutschen klinischen MS-Kohorte (24 %), in der POWER@MS1-Kohorte (20 %) (Krause *et al.*, 2023) und in der deutschen Nationalen MS (NationMS)-Kohorte (31,6 %) (Lutfullin *et al.*, 2023) deutlich mehr Teilnehmende aktive Raucher:innen zu sein. Dies ist trotz der bekannten hohen Raucherraten in der deutschen Allgemeinbevölkerung (28,3 %, n=12.273), im Vergleich zu anderen westlichen oder nordeuropäischen Ländern (z.B. Italien 24 %, Dänemark 19 %), ein besorgniserregend hoher Anteil (Kotz, Böckmann und Kastaun, 2018; Richter *et al.*, 2021). Das Rauchen aufzugeben, scheint die Progression der Behinderung bei Menschen mit MS signifikant zu reduzieren (Ramanujam *et al.*, 2015; Tanasescu *et al.*, 2018). Zudem wurde festgestellt, dass Rauchen mit ungesundem Ernährungsverhalten verknüpft ist, und die gleichzeitige Existenz dieser Risikofaktoren zu einer Kumulation negativer Auswirkungen führen könnte (Marck *et al.*, 2019). Es wäre wünschenswert, Gesundheitsverhaltensweisen bereits frühzeitig durch eine Vielzahl von Interventionsmaßnahmen zur Verhaltensänderung anzusprechen. Daher wäre es ratsam, dass Ärzt:innen Raucher:innen mit MS mit evidenzbasierten Informationen über die Auswirkungen des Rauchens aufklären und gleichzeitig idealerweise MS-spezifische Unterstützung für diejenigen bieten, die bereit sind, mit dem Rauchen aufzuhören.

Eine Verteilung der körperlichen Aktivitätslevel, ähnlich den Ergebnissen dieser Studie, wurde in einer früheren webbasierten Studie unter Menschen mit MS (n = 1.027, deutschlandweit) zur Langzeitadhärenz an Bewegung beobachtet, die ebenfalls den GLTEQ Health Score verwendete und bei der sich 45,3 % der Partizipierenden als aktiv einschätzten (Riemann-Lorenz *et al.*, 2021). Diese Teilnehmenden zeichneten sich jedoch im Vergleich zu unserer Studie, durch eine längere Krankheitsdauer und eine höhere Beeinträchtigung aus. In der oben genannten POWER@MS1-Studienkohorte mit einem niedrigeren Durchschnittsalter von 36 Jahren, wurden deutlich mehr neu diagnostizierte Personen mit MS (64 %) als "ausreichend aktiv" eingestuft, während mehr als ein Drittel nur "mäßig" oder "unzureichend aktiv" war (Krause *et al.*, 2023). Zusätzlich zeigte eine Metaanalyse, dass Personen mit MS generell weniger körperlich aktiv sind als die allgemeine Bevölkerung (Casey *et al.*, 2018).

Ein Vergleich mit der GEDA 2019/20-Studie ist schwierig, weil die Forscher:innen einen Fragebogen auf der Grundlage der von der WHO empfohlenen Leitlinien für körperliche Aktivität für die Gesundheit verwendeten, der sich von den Kriterien des GLTEQ unterscheidet. Daher ist ein Vergleich mit der allgemeinen deutschen Bevölkerung nicht möglich.

BMI-Ergebnisse in dieser klinischen Kohorte (durchschnittlicher BMI = 25,8) stimmen mit repräsentativen Daten der deutschen Bevölkerung aus der GEDA-Kohorte 2019/20

(durchschnittlicher BMI = 26,4) (Richter *et al.*, 2021) und Daten aus der GEDA-Kohorte 2014/15 (Schienkiewitz *et al.*, 2017) überein, die zeigten, dass 18,1 % der Teilnehmer adipös waren. Unsere Daten sind auch ähnlich zu der großen internationalen HOLISM-Stichprobe von Personen mit MS (n = 2.469) mit Prävalenzraten von 23,3 % für Übergewicht und 18,6 % für Fettleibigkeit (Hadgkiss *et al.*, 2015). Daten aus dem NARCOMS-Register (n = 5.832) aus den USA zeigten einen durchschnittlichen BMI von 27 (Fitzgerald *et al.*, 2020), was leicht über dem in unserer Kohorte gemessenen Wert liegt. Ein wesentlicher Unterschied besteht im durchschnittlichen Alter von 60 Jahren der NARCOMS-Population gegenüber einem durchschnittlichen Alter von 42 Jahren in unserer Kohorte. Eine zu unserer Studie vergleichbare Stichprobe von 470 Personen mit MS mit einem durchschnittlichen Alter von 37,5 Jahren wurde aus der Datenbank des Kaiser Permanente Southern California (KPSC) rekrutiert und zeigte ähnliche Prävalenzraten von 31,1 % für Übergewicht, aber eine höhere Rate von 36,4 % für Fettleibigkeit (Russell *et al.*, 2020). Da der BMI mit fortschreitendem Alter tendenziell steigt, ist es besorgniserregend, dass diese deutsche, relativ junge Stichprobe im Durchschnitt bereits übergewichtig ist. Ein Vergleich mit der deutschen NationMS-Kohorte, einer körperlich aktiveren und jüngeren (medianes Alter 31 Jahre) Stichprobe (n = 1.066), die frühzeitig im Krankheitsverlauf in MS-Zentren rekrutiert wurde, zeigt einen niedrigeren Median-BMI von 24,2 und eine niedrigere Rate von 15 % für Fettleibigkeit (Lutfullin *et al.*, 2023). Diese Daten spiegeln die Ergebnisse der ebenfalls bundesweiten oben genannten Studie wider, in welcher der mediane BMI bei 25 liegt und der Anteil an fettleibigen Personen bei 15 % (Krause *et al.*, 2023).

Metaanalytische Schätzungen aus populationsbasierten Studien bei Menschen mit MS zeigten Prävalenzraten von 18,6 % für Bluthochdruck, 10,9 % für Hyperlipidämie und 8,6 % für Typ-2-Diabetes (Marrie *et al.*, 2015), was gut mit den Ergebnissen unserer Studie übereinstimmt (Bluthochdruck 17,5 %, Hyperlipidämie 9,3 %). Nur Typ-2-Diabetes (2,5 %) wurde in unserer klinischen MS-Kohorte weniger häufig berichtet, was durch das relativ junge Alter unserer Stichprobe erklärt werden könnte. Im Vergleich zu aktuellen Daten aus dem deutschen MS-Register, bei dem 17,3 % der Menschen mit MS kardiovaskuläre Komorbiditäten hatten, berichteten in unserer Stichprobe etwa 10 % mehr Menschen mit MS von einer oder mehreren kardiovaskulären Komorbiditäten (27 %) (Frahm *et al.*, 2022). Darüber hinaus zeigten Männer und Frauen in unserer klinischen Kohorte höhere Raten an selbstberichtetem Bluthochdruck (18,8 % der Frauen, 18,3 % der Männer) als in der allgemeinen deutschen Bevölkerung in der Altersgruppe von 30–44 Jahren (9 % der Frauen, 14,5 % der Männer) (Neuhauser und Kuhnert, 2017). Dies ist bedenklich, da die Prävalenz von Komorbiditäten mit dem Alter zunimmt, und anzunehmen ist, dass ältere Menschen mit MS zusätzlich an altersbedingten Komorbiditäten leiden werden (Vaughn *et al.*, 2019). Da insbesondere Komorbiditäten, die von Gesundheitsverhalten wie körperlicher Aktivität und Ernährung beeinflusst werden, mit einer

höheren Krankheitsaktivität und -progression verbunden sind (Marrie *et al.*, 2023), sollten Menschen mit MS informiert und ermutigt werden, Komorbiditäten durch Anpassung ihrer Gesundheitsgewohnheiten zu verhindern.

2.4.2 Assoziationen

Bei der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Gesundheitsverhaltensweisen und körperlicher Beeinträchtigung wurden, außer in Bezug auf die Qualität der Ernährung, keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt. Ein höherer sDQS-Score zeigte eine Assoziation mit einer geringeren Beeinträchtigung der manuellen Geschicklichkeit, jedoch nicht mit gehbedingter Beeinträchtigung. Dies wird eher als Zufallsbefund betrachtet, da zur Einschätzung der Gesamtbehinderung eine Verbindung gemeinsam mit der motorischen Beeinträchtigung der unteren Extremität erwartet wurde. Andere Studien ergaben ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse: Die AMSLS-Studie (Marck *et al.*, 2021) fand keine Verbindung zwischen dem Gesamtergebnis der Ernährung und dem Grad der Behinderung (gemessen mit den Patient Determined Disease Steps - PDDS), wohingegen Ergebnisse aus dem NARCOMS-Register (Fitzgerald *et al.*, 2018) und der HOLISM-Studie (Hadgkiss *et al.*, 2015) niedrigere Behinderungsgrade bei Teilnehmenden mit höheren Ernährungsqualitätsscores zeigten. Die Vielfalt dieser Studienergebnisse könnte auf unterschiedliche Outcome-Messungen, Ernährungsbewertungsinstrumente, Rekrutierungsstrategien und damit auf Teilnehmendengruppen mit unterschiedlichem Durchschnittsalter und verschiedener Krankheitsdauer zurückzuführen sein. Befunde aus Querschnittsstudien sind anfällig für verschiedene Verzerrungen, erlauben keine kausalen Schlussfolgerungen und müssen in längsschnittlichen und idealerweise interventionellen Studien überprüft werden. Systematische Überprüfungen zeigen bislang, dass konsistente Belege für diätetische Interventionen bei MS-Personen fehlen und die Evidenz schwach ist (Parks *et al.*, 2020; Tredinnick und Probst, 2020).

Signifikante Zusammenhänge zwischen anderen Gesundheitsverhaltensweisen und körperlicher Beeinträchtigung wurden überraschenderweise nicht gefunden, obwohl andere Studien über eine geringere Behinderung bei zunehmender körperlicher Aktivität (Gunn *et al.*, 2015; Heine *et al.*, 2015) berichteten sowie bei rauchenden MS-Personen von einem höheren Grad der Behinderung (Manouchehrinia *et al.*, 2013; Turner *et al.*, 2015) und einer schnelleren Progression zur sekundär progredienten MS (Ramanujam *et al.*, 2015; Turner *et al.*, 2015). Mögliche Erklärungen für die abweichenden Ergebnisse dieser Studie könnten im jüngeren Alter, der kürzeren Krankheitsdauer und der geringeren Behinderung der Teilnehmenden unserer Studie liegen. Negative Auswirkungen von schlechten Gesundheitsverhaltensweisen könnten erst mit fortschreitendem Alter und längerer Krankheitsdauer sichtbar werden.

In dieser Studie konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Gesundheitsverhaltensweisen, BMI und Lebensqualität festgestellt werden. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der australischen AMSLS-Studie, die zeigte, dass ein höherer Gesamtpunktwert für die Ernährung in dosisabhängiger Weise mit einer besseren physischen und mentalen Lebensqualität verbunden ist (Marck *et al.*, 2021). Allerdings fanden Marck *et al.*, ähnlich wie in dieser Studie, keine Zusammenhänge zwischen dem Gesamtpunktwert für die Ernährung und dem Grad der Mobilitätseinschränkungen, Fatigue und anderen gängigen MS-Symptomen, die die MS-bezogene Lebensqualität beeinflussen (Marck *et al.*, 2021). Im Vergleich zu Assoziationsstudien, die auf Ernährungspunktwerten basieren, untersuchten Coe *et al.* den Einfluss spezifischer Lebensmittel/Nährstoffe auf MS-spezifische Ergebnisse in einer großen Kohorte des UK Multiple Sclerosis Registry (n = 2.410) (Coe *et al.*, 2021). Sie fanden heraus, dass ein hoher Ballaststoff- und Obst-/Gemüseverzehr mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden waren, während der Verzehr von rotem Fleisch umgekehrte Ergebnisse zeigte (Coe *et al.*, 2021). Eine kürzlich durchgeführte systematische Übersicht und Meta-Analyse zu diätetischen Interventionen bei MS umfasste zwölf Studien mit acht verschiedenen Diäten. Obwohl einige Diäten (z.B. mediterrane, paläolithische) im Vergleich zur Kontrolle eine Reduktion der Fatigue und Verbesserungen der Lebensqualität zeigten, wurde die Qualität der Evidenz aufgrund hoher oder mittlerer Bias-Risiken, kleiner Stichprobengrößen und der begrenzten Anzahl von Studien in der Netzwerk-Meta-Analyse als sehr niedrig bewertet (Snetselaar *et al.*, 2023).

Frühere Analysen zeigten gemischte Befunde hinsichtlich des Einflusses von Bewegung und körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität (Motl und Gosney, 2008; Latimer-Cheung, Pilutti, *et al.*, 2013). Eine aktuelle systematische Übersicht und Meta-Analyse ergab jedoch diesbezüglich mäßig positive Effekte (Edwards *et al.*, 2022). Daten des NARCOMS-Registers deuteten darauf hin, dass aktives Rauchen signifikant mit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf den meisten Subskalen verbunden ist (Briggs *et al.*, 2017). Unsere Studie konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen, möglicherweise aufgrund des niedrigen Behinderungsgrads dieser klinischen Kohorte.

Wir konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Rauchverhalten, Ernährung oder körperlicher Aktivität und dem Vorhandensein selbstberichteter kardiovaskulärer Begleiterkrankungen feststellen. Jedoch war jeder Anstieg um einen Punkt im BMI mit einer um 17 % erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden, an kardiovaskulären Begleiterkrankungen zu leiden. Ein Review, das 17 Beobachtungs- und 17 Interventionsstudien umfasst, deutet darauf hin, dass ein höheres Maß an körperlicher Aktivität das Risiko für vaskuläre Begleiterkrankungen bei Menschen mit MS reduzieren könnte (Ewanchuk *et al.*, 2018). Da ein höherer BMI mit verringerter körperlicher Aktivität und schlechter Ernährungsqualität

verbunden ist (Ewanchuk *et al.*, 2018), hätten wir daher auch in dieser Studie Zusammenhänge zwischen diesen Gesundheitsverhaltensweisen und kardiovaskulären Begleiterkrankungen erwartet. Mehrere Studien liefern starke Hinweise darauf, dass das Vorhandensein von Begleiterkrankungen mit stärkerer Hirnatrophie (Jakimovski *et al.*, 2019), höherer Läsionslast (Kappus *et al.*, 2016) und einer schlechteren MS-Prognose (Marrie *et al.*, 2010; Maric *et al.*, 2022) assoziiert ist. Daher sollte das Management von Begleiterkrankungen in der umfassenden MS-Versorgung empfohlen werden (Marrie *et al.*, 2023). Darüber hinaus fanden Turner *et al.* in einer Analyse von Daten von fast 3.000 Menschen mit MS aus dem Nationalen Datenarchiv für MS des Veterans Affairs heraus, dass das Vorhandensein von Begleiterkrankungen mit einem um 10 % erhöhten Mortalitätsrisiko über einen Zeitraum von 15 Jahren verbunden war (Turner *et al.*, 2015). Außerdem war das Rauchen zum Zeitpunkt der Baseline mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko und körperliche Aktivität mit einem signifikant niedrigeren Mortalitätsrisiko verbunden.

2.4.3 Limitationen und Stärken

Die Studie hat zwei wesentliche Stärken. Erstens wurde gezeigt, dass die untersuchte Stichprobe nicht signifikant von der Gesamtkohorte abwich, die im gleichen Zeitraum in der MS-Ambulanz untersucht wurde, was ihre Repräsentativität für MS-Patient:innen in einer universitären Ambulanz stützt. Zweitens wurden alle nach unserem Ermessen relevanten Gesundheitsverhaltensweisen und -faktoren als Prädiktorvariablen in den multivariaten Modellen berücksichtigt, obwohl durch eine strengere Variablenselektion höhere Bestimmtheitsmaße hätten erreicht werden können. Allerdings führte das ehrgeizige Ziel aufgrund fehlender Daten zu einer geringen Teilnehmendenzahl in den Analysen.

Die vorliegende Studie hatte auch einige Einschränkungen. Erstens ist die Rekrutierung in einer klinischen Stichprobe anfällig für fehlende Daten, was zusätzlich durch Schwierigkeiten im klinischen Alltag aufgrund der Covid-19-Pandemie verschärft wurde. Zweitens entstanden fehlende Daten in den Regressionsanalysen aufgrund der strengen Kriterien bezogen auf die Datenvollständigkeit, die wir für die Aufnahme eines Falls angewendet haben. Dies führte zu geringeren Teilnehmendenzahlen, die in die Regressionsanalysen einbezogen werden konnten, was zu reduzierter statistischer Power führte. Daher können wir nicht vollständig ausschließen, dass Teilnahmeverzerrungen dazu beigetragen haben, dass in dieser Studie keine Zusammenhänge zwischen Gesundheitsverhaltensweisen und Ergebnissen gefunden wurden. Obwohl gezeigt wurde, dass die untersuchte Stichprobe repräsentativ für Menschen mit MS ist, die sich in einer großen universitären Ambulanz vorstellen, kann nicht angenommen werden, dass sie repräsentativ für die allgemeine MS-Bevölkerung in

Deutschland ist. Daher sind die Ergebnisse nur teilweise übertragbar. Darüber hinaus haben wir selbstberichtete Komorbiditäten nicht mit klinischen Aufzeichnungen oder Versicherungsdaten validiert und uns auf Selbstberichtsdaten für Gesundheitsverhaltensweisen verlassen. Obwohl validierte Instrumente verwendet wurden, könnten die Ergebnisse durch behandelte Komorbiditäten beeinflusst werden, die Menschen mit MS möglicherweise nicht gemeldet haben, da sie unter Behandlung kontrolliert sind. Dies könnte die Genauigkeit der Daten beeinträchtigt haben. Ein allgemeines Problem in diesem Bereich ist die Verwendung unterschiedlicher Skalen und Messinstrumente zur Bewertung von Gesundheitsverhaltensweisen und Ergebnissen, z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es fehlt an einem definierten Satz von Skalen, der in allen MS-Studien in verschiedenen Umgebungen und Ländern verwendet wird. Dies könnte eine Erklärung für unterschiedliche Ergebnisse unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien sein.

2.4.4 Fazit

Diese vergleichsweise junge klinische Kohorte von Patient:innen mit MS manifestiert sich mit einer alarmierend hohen Prävalenz von problematischen Gesundheitsverhaltensweisen und kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Obwohl die Assoziationen zwischen modifizierbaren Risikofaktoren und physischen Beeinträchtigungen, Lebensqualität und kardiovaskulären Begleiterkrankungen schwach oder nicht signifikant waren, interpretieren wir diese Befunde im Kontext der vergleichsweise kurzen Krankheitsdauer und des relativ jungen Alters der Kohortenmitglieder. Es ist anzunehmen, dass die nachteiligen Auswirkungen ungünstiger Gesundheitsverhaltensweisen mit zunehmendem Alter und einer längeren Krankheitsdauer stärker zur Geltung kommen könnten. Infolgedessen bleibt es aus klinischer Perspektive notwendig, die Beziehungen zwischen Gesundheitsverhalten und MS-bezogenen Auswirkungen in klinischen Populationen weiterhin intensiv zu erforschen, insbesondere durch randomisierte kontrollierte Studien, um evidenzbasierte Empfehlungen für Menschen mit MS geben zu können.

In Übereinstimmung hiermit scheinen gezielte Interventionen erforderlich zu sein, um Gesundheitsverhaltensweisen bei MS-Patient:innen zu verbessern, insbesondere durch Rauchentwöhnungsprogramme sowie Maßnahmen zur Erreichung und Aufrechterhaltung eines normalen Körpergewichts. Parallel zu krankheitsmodifizierenden Therapien sollten Patient:innen mit MS ermutigt und unterstützt werden, langfristige Verhaltensänderungen frühzeitig in den Krankheitsverlauf zu integrieren, wie beispielsweise eine ausgewogene Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität und das Beenden des Rauchens.

Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung eines ganzheitlichen Ansatzes zur Behandlung von MS, der nicht nur auf die pharmakologische Therapie, sondern auch auf die Förderung eines gesunden Lebensstils abzielt.

3. Literaturverzeichnis

Alfredsson, L. and Olsson, T. (2019) 'Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(4), pp. 1–12.
DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028944>.

Amato, M.P. *et al.* (2020) 'Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis.', *Brain: a journal of neurology*, 143(10), pp. 3013–3024.
DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa251>.

Bjornevik, K. *et al.* (2022) 'Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis.', *Science (New York, N.Y.)*, 375(6578), pp. 296–301. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>.

Briggs, F.B.S. *et al.* (2017) 'Smokers with MS have greater decrements in quality of life and disability than non-smokers', *Multiple Sclerosis*, 23(13), pp. 1772–1781.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458516685169>.

Casey, B. *et al.* (2018) 'Objective Physical Activity Levels in People with Multiple Sclerosis: Meta-Analysis', *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 28.
DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.13214>.

Clemente-Suárez, V.J. *et al.* (2023) 'The Role of Adipokines in Health and Disease', *Biomedicines*. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>.

Coe, S. *et al.* (2021) 'A cross sectional assessment of nutrient intake and the association of the inflammatory properties of nutrients and foods with symptom severity in a large cohort from the UK Multiple Sclerosis Registry.', *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 85, pp. 31–39.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.11.006>.

Cortese, M. *et al.* (2020) 'Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT.', *Neurology*, 94(18), pp. e1950–e1960.
DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009371>.

Dalgas, U. *et al.* (2020) 'Moving exercise research in multiple sclerosis forward (the MoXFo initiative): Developing consensus statements for research.', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(11), pp. 1303–1308.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458520910360>.

Damanabi, S. *et al.* (2022) 'Exploring Self-management Needs of Persons With Multiple Sclerosis: A Qualitative Study for Mobile Application Development.', *International journal of MS care*, 24(1), pp. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2019-129>.

Edwards, T. *et al.* (2022) 'Exercise training improves participation in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.', *Journal of sport and health science*, 11(3), pp. 393–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.07.007>.

Ewanchuk, B.W. *et al.* (2018) 'Exploring the role of physical activity and exercise for managing vascular comorbidities in people with multiple sclerosis: A scoping review.', *Multiple sclerosis and related disorders*, 26, pp. 19–32.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.022>.

- Feys, P. *et al.* (2017) 'The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 2017/02/16 edn, 23(5), pp. 711–720. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458517690824>.
- Fitzgerald, K.C. *et al.* (2018) 'Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis', *Neurology*, 90(1), p. e1 LP-e11. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004768>.
- Fitzgerald, K.C. *et al.* (2020) 'Measures of general and abdominal obesity and disability severity in a large population of people with multiple sclerosis.', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(8), pp. 976–986. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458519845836>.
- Frahm, N. *et al.* (2022) 'Rolle von Komorbiditäten bei Multipler Sklerose nicht unterschätzen', *NeuroTransmitter*, 33(4), pp. 40–44.
- Funtikova, A. *et al.* (2012) 'Validity of a short diet-quality index to predict changes in anthropometric and cardiovascular risk factors: a simulation study.', *European journal of clinical nutrition*, 66(12), pp. 1369–1371. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.131>.
- Ghahari, S. *et al.* (2019) 'Multiple sclerosis self-management model: Personal and contextual requirements for successful self-management.', *Patient education and counseling*, 102(5), pp. 1013–1020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.12.028>.
- Godin, G. (2011) 'The Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire', *Health & Fitness Journal of Canada*, 4(1), pp. 18–22. DOI: <https://doi.org/10.14288/hfjc.v4i1.82>.
- Godin G, Shephard, R.J. (1997) 'Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(6), pp. 36–38. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005768-199706001-00009>.
- Gold, S.M. *et al.* (2001) 'Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS).', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7(2), pp. 119–130. DOI: <https://doi.org/10.1177/135245850100700208>.
- Gunn, H. *et al.* (2015) 'Systematic Review: The Effectiveness of Interventions to Reduce Falls and Improve Balance in Adults with Multiple Sclerosis.', *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(10), pp. 1898–1912. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.05.018>.
- Hadgkiss, E.J. *et al.* (2015) 'The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis.', *Nutritional neuroscience*, 18(3), pp. 125–136. DOI: <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000117>.
- Hedström, A.K. (2019) 'Smoking and its interaction with genetics in MS etiology', *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications Ltd, pp. 180–186. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458518801727>.
- Heesen, C. *et al.* (2004) 'Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis.', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(6), pp. 643–650. DOI: <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1112oa>.

Heesen, C. *et al.* (2006) 'Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease-modifying treatment.', *Expert review of neurotherapeutics*, 6(3), pp. 347–355.
DOI: <https://doi.org/10.1586/14737175.6.3.347>.

Heine, M. *et al.* (2015) 'Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis.', *The Cochrane database of systematic reviews*, (9), p. CD009956.
DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009956.pub2>.

Hempel, S. *et al.* (2017) 'A systematic review of the effects of modifiable risk factor interventions on the progression of multiple sclerosis.', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(4), pp. 513–524.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458517690271>.

Holstiege, J. *et al.* (2022) 'Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany.', *Multiple sclerosis and related disorders*, 59, p. 103534. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103534>.

Huynh, T.L.T., Silveira, S.L. and Motl, R.W. (2023) 'Physical activity behavior in persons newly diagnosed with multiple sclerosis: Applying the Capability - Opportunity - Motivation - Behavior (COM-B) model.', *Multiple sclerosis and related disorders*, 69, p. 104432.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104432>.

Jakimovski, D. *et al.* (2019) 'Hypertension and heart disease are associated with development of brain atrophy in multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study.', *European journal of neurology*, 26(1), pp. 87–e8. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.13769>.

Jayasinghe, M. *et al.* (2022) 'The Role of Diet and Gut Microbiome in Multiple Sclerosis.', *Cureus*, 14(9), p. e28975. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.28975>.

Kappus, N. *et al.* (2016) 'Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, pp. 181–187.
DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310051>.

Katz Sand, I. (2018) 'The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence.', *Current nutrition reports*, 7(3), pp. 150–160.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0236-z>.

Khan, F. and Amatya, B. (2017) 'Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews.', *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 98(2), pp. 353–367.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.04.016>.

Kirkland, H. *et al.* (2023) 'Higher diet quality is associated with short and long-term benefits on SF-6D health state utilities: a 5-year cohort study in an international sample of people with multiple sclerosis.', *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 32(7), pp. 1883–1896.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03361-w>.

Koch-Henriksen, N. and Magyari, M. (2021) 'Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis.', *Nature reviews. Neurology*, 17(11), pp. 676–688.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00556-y>.

Kotz, D., Böckmann, M. and Kastaun, S. (2018) 'The Use of Tobacco, E-Cigarettes, and Methods to Quit Smoking in Germany.', *Deutsches Arzteblatt international*, 115(14), pp. 235–242. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0235>.

Krause, N. *et al.* (2023) 'Association of health behaviour and clinical manifestation in early multiple sclerosis in Germany - Baseline characteristics of the POWER@MS1 randomised controlled trial.', *Multiple sclerosis and related disorders*, 79, p. 105043. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105043>.

Kurtzke, J.F. (1983) 'Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).', *Neurology*, 33(11), pp. 1444–1452. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.

Latimer-Cheung, A.E., Martin Ginis, K.A., *et al.* (2013) 'Development of Evidence-Informed Physical Activity Guidelines for Adults with Multiple Sclerosis', *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(9), pp. 1829-1836.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.05.015>.

Latimer-Cheung, A.E., Pilutti, L.A., *et al.* (2013) 'Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: A systematic review to inform guideline development', *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(9), pp. 1800-1828.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.04.020>.

Lo, L.M.P. *et al.* (2021) 'Comorbidities contribute substantially to the severity of common multiple sclerosis symptoms.', *Journal of neurology*, 268(2), pp. 559–568. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10192-z>.

Lutfullin, I. *et al.* (2023) 'Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 94(1), pp. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329685>.

Mancia, G. *et al.* (2007) *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*, *Journal of Hypertension*. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a>.

Manouchehrinia, A. *et al.* (2013) 'Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study', *Brain*, 136(7), pp. 2298–2304. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awt139>.

Manouchehrinia, A. *et al.* (2014) 'Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(10), pp. 1091–1095. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307187>.

Marck, C.H. *et al.* (2019) 'Does a modifiable risk factor score predict disability worsening in people with multiple sclerosis?', *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 5(4), p. 2055217319881769. DOI: <https://doi.org/10.1177/2055217319881769>.

Marck, C.H. *et al.* (2021) 'Dietary patterns and associations with health outcomes in Australian people with multiple sclerosis', *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(10), pp. 1506–1514. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00864-y>.

- Maric, G. *et al.* (2022) 'Impact of comorbidities on the disability progression in multiple sclerosis.', *Acta neurologica Scandinavica*, 145(1), pp. 24–29.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ane.13516>.
- Marrie, R. *et al.* (2009) 'High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis.', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(1), pp. 105–113.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458508096680>.
- Marrie, R.A. *et al.* (2010) 'Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis', *Neurology*, 74(13), pp. 1041–1047.
DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d6b125>.
- Marrie, R.A. *et al.* (2015) 'A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview', *Multiple Sclerosis Journal*, 21(3), pp. 263–281.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458514564491>.
- Marrie, R.A. *et al.* (2023) 'Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances.', *Frontiers in immunology*, 14, p. 1197195.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197195>.
- McKay, K.A. *et al.* (2017) 'Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review.', *Neurotoxicology*, 61, pp. 189–212.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.03.020>.
- Motl, R.W. *et al.* (2017) 'Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis*, 23(5), pp. 704–710.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458517690823>.
- Motl, R.W. and Gosney, J.L. (2008) 'Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis', *Multiple Sclerosis Journal*, 14(1), pp. 129–135.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458507080464>.
- Neuhauser, H. and Kuhnert, R. (2017) '12-Month prevalence of hypertension in Germany', *Journal of Health Monitoring*, 2(1), pp. 51–57. DOI: <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-016>.
- Parks, N.E. *et al.* (2020) 'Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes.', *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), p. CD004192.
DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004192.pub4>.
- Ramanujam, R. *et al.* (2015) 'Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis.', *JAMA neurology*, 72(10), pp. 1117–1123.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1788>.
- Reich, D.S., Lucchinetti, C.F. and Calabresi, P.A. (2018) 'Multiple Sclerosis', *The New England journal of medicine*, 378(2), pp. 169–180.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>.
- Richter, A. *et al.* (2021) 'Health-promoting behaviour among adults in Germany - Results from GEDA 2019/2020-EHIS.', *Journal of health monitoring*, 6(3), pp. 26–44.
DOI: <https://doi.org/10.25646/8553>.

Riemann-Lorenz, K. *et al.* (2021) 'Possible determinants of long-term adherence to physical activity in multiple sclerosis—theory-based development of a comprehensive questionnaire and results from a German survey study', *Disability and Rehabilitation*, 43(22), pp. 3175–3188. DOI: <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1731612>.

Rodgers, J. *et al.* (2022) 'The impact of smoking cessation on multiple sclerosis disease progression.', *Brain: a journal of neurology*, 145(4), pp. 1368–1378. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awab385>.

Russell, R.D. *et al.* (2020) 'Obesity, dieting, and multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 39, p. 101889. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101889>.

Schienkiewitz, A. *et al.* (2017) 'Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland', *Journal of Health Monitoring [Preprint]*, (2). DOI: <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-025>.

Schröder, H. *et al.* (2012) 'Validity of two short screeners for diet quality in time-limited Settings', *Public Health Nutrition*, 15(4), pp. 618–626. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980011001923>.

Snetselaar, L.G. *et al.* (2023) 'Efficacy of Diet on Fatigue and Quality of Life in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials.', *Neurology*, 100(4), pp. e357–e366. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201371>.

Talhout, R. *et al.* (2011) 'Hazardous compounds in tobacco smoke.', *International journal of environmental research and public health*, 8(2), pp. 613–628. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph8020613>.

Tanasescu, R. *et al.* (2018) 'Smoking Cessation and the Reduction of Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Cohort Study.', *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 20(5), pp. 589–595. DOI: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx084>.

Thompson, A.J., Banwell, B.L., *et al.* (2018) 'Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.', *The Lancet. Neurology*, 17(2), pp. 162–173. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

Thompson, A.J., Baranzini, S.E., *et al.* (2018) 'Multiple sclerosis.', *Lancet (London, England)*, 391(10130), pp. 1622–1636. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1).

Tredinnick, A.R. and Probst, Y.C. (2020) 'Evaluating the Effects of Dietary Interventions on Disease Progression and Symptoms of Adults with Multiple Sclerosis: An Umbrella Review.', *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(6), pp. 1603–1615. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa063>.

Turner, A.P. *et al.* (2015) 'Smoking and Physical Activity: Examining Health Behaviors and 15-Year Mortality Among Individuals With Multiple Sclerosis', *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(3), pp. 402–409. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.10.014>.

Vaughn, C.B. *et al.* (2019) 'Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations.', *Nature reviews. Neurology*, 15(6), pp. 329–342. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0183-3>.

Waubant, E. *et al.* (2019) 'Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review.', *Annals of clinical and translational neurology*, 6(9), pp. 1905–1922. DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.50862>.

World Health Organisation (WHO) (2008) 'WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008.', pp. 19-20.

World Health Organisation (WHO) (2010) *Body mass index - BMI*. URL: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations> [Stand: 15.12.2023, 14:25].

Wu, J. *et al.* (2023) 'Influence of oral tobacco versus smoking on multiple sclerosis disease activity and progression.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* [Preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330848>.

4. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache

Ziel: Das Ziel der Studie bestand darin, Erkenntnisse über das gegenwärtige Gesundheitsverhalten von Menschen mit Multipler Sklerose (MS) in einer umfangreichen, universitätsbasierten Ambulanz zu gewinnen und Zusammenhänge zwischen modifizierbaren Risikofaktoren und MS-bezogenen Auswirkungen zu untersuchen.

Methoden: Ein Fragebogen zu Gesundheitsverhalten und kardiovaskulären Begleiterkrankungen wurde verteilt. Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren gemessen und MS-spezifische klinische Daten erfasst. Die durchgeführten Analysen umfassten deskriptive Auswertungen sowie multivariate Regressionsanalysen.

Ergebnisse: In dieser Stichprobe von 399 Menschen mit MS betrug das durchschnittliche Alter 42 Jahre, die durchschnittliche Krankheitsdauer seit der Diagnose belief sich auf 7,4 Jahre, und der durchschnittliche EDSS lag bei 2,8. Unter den Teilnehmenden waren 24 % aktive Raucher:innen, 44 % waren unzureichend körperlich aktiv, und 54 % ernährten sich ungesund. Bei 49 % dieser vergleichsweisen jungen Population wurde Übergewicht festgestellt, und 27 % berichteten von einer oder mehreren kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Die meisten modifizierbaren Risikofaktoren zeigten keine überzeugenden Zusammenhänge mit MS-bezogenen Krankheitsverläufen.

Fazit: Diese klinische Kohorte zeigt eine hohe Prävalenz kritischer Gesundheitsverhaltensweisen und Begleiterkrankungen und unterstreicht die Notwendigkeit von Überwachung, Aufklärung und Unterstützung zur Verhaltensänderung.

Aim: The aim of the study was to gain knowledge about current patient health behaviors in a large university-based outpatient sample and to investigate associations between modifiable risk factors with MS-specific disease outcomes.

Methods: A questionnaire on health behaviors and cardiovascular comorbidities was distributed. Additionally, cardiovascular risk factors were measured, and MS-specific clinical data were collected. Descriptive analyses and multivariate regression analyses were conducted.

Results: In this sample of 399 people with MS, the mean age was 42 years with a mean disease duration since diagnosis of 7.4 years and a mean EDSS of 2.8. 24 % were current smokers, 44 % were insufficiently physically active, and 54 % did not follow a healthy dietary pattern. 49 % of this relatively young population was overweight and 27 % reported one or more cardiovascular comorbidities. Most modifiable risk factors showed no convincing associations with MS-related disease outcomes.

Conclusion: This clinical cohort shows a high prevalence of critical health behaviors and comorbidities and emphasizes the need for monitoring, education, and assistance for behavior change in this population.

5. Erklärung des Eigenanteils

Das Studienkonzept und die Methodik wurden von Herrn Prof. Dr. Heesen und Frau Dr. Riemann-Lorenz vorgeschlagen und durch mich und im Diskurs mit den Ko-Autoren modifiziert. Ich führte mit der Unterstützung von studentischen Hilfskräften (bei der Ausgabe der Fragebögen und den klinischen Messungen) die Datenerhebung durch und analysierte diese mittels SPSS unter gelegentlicher statistischer Beratung von Frau Daubmann. Die Ergebnisse wurden mit Herrn Prof. Dr. Heesen und Frau Dr. Riemann-Lorenz, sowie in Abständen mit den Ko-Autoren diskutiert. Ich entwarf das Manuskript des Papers „Health behaviors of people with multiple sclerosis and its associations with MS related outcomes: a German clinical cohort“ im engen Austausch mit der Ko-Autorin Frau Dr. Riemann-Lorenz. Das Manuskript wurde durch Herrn Prof. Dr. Heesen und die Ko-Autoren kommentiert und überarbeitet und bei „Frontiers in Neurology“ eingereicht. Während des Reviewprozesses erstellte ich im Austausch mit Prof. Dr. Heesen und Dr. Riemann-Lorenz das finale Manuskript.

6. Danksagung

In erster Linie möchte ich ausdrücklich meiner Betreuerin Dr. Karin Riemann-Lorenz und meinem Doktorvater Prof. Dr. Christoph Heesen für die sehr gute Betreuung und den regen Kontakt danken. Ich konnte mich immer zuverlässig auf zeitnahe konstruktive Antworten verlassen.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Heesen für den Austausch über meine Arbeit und das Feedback. Ebenso danke ich Frau Anne Daubmann vom Institut für Epidemiologie und Biometrie für die statistische Beratung.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Studienteilnehmenden, die diese Arbeit ermöglicht haben und bei allen Mitarbeiter:innen des Instituts für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose sowie der dazugehörigen Tagesklinik.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Freund und meiner Mutter bedanken, die mich durch mehrmaliges Korrekturlesen unterstützt haben.

7. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: