

Multiple Sklerose – von der Pathogenese zur Therapie*

Dieter Ullrich

Zusammenfassung

In diesem Artikel werden die Grundlagen zum Verständnis der Multiplen Sklerose (MS) gelegt. Beschrieben werden klinisches und pathologisches Bild sowie Epidemiologie, ätiologische Faktoren, Pathogenese, klinischer Verlauf und Therapie.

Schlüsselwörter:

Multiple Sklerose, Autoimmunerkrankung, Blut-Hirn-Schranke, EDSS, Leukozyten, Interferon- β , Natalizumab

Multiple Sclerosis – Pathogenesis, Disease Course, Therapy

Summary

This paper provides an overview of Multiple Sclerosis (MS). The survey covers epidemiology, aetiology, pathology, clinical course and therapeutic options.

Keywords:

Multiple Sclerosis, Auto-immune disease, Blood Brain Barrier, EDSS, Leucocytes, Interferon- β , Natalizumab

Historie

Die Krankheit „Multiple Sklerose“ wurde erstmals von CHARCOT und VULPIAN 1865 bzw. 1866 beschrieben. Die erste Korrelation von MS-Symptomen mit typischen Schädigungen im Zentralnervensystem (ZNS) erfolgte 1868 durch Charcot.

Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. MS tritt vor allem in Nordamerika und Europa auf. Als mögliche Gründe für die geographische Verteilung der MS werden u. a. diskutiert: Klima, Ernährungsgewohnheiten, genetische Disposition, Lebensstandard und regionales Auftreten bestimmter Virusinfektionen.

Die Prävalenz unter den Weißen nordeuropäischer Herkunft ist mindestens um den Faktor 10 höher als bei Angehörigen anderer Rassen.

Verbesserte diagnostische Möglichkeiten könnten in neuerer Zeit zu einer früheren Erkennung einer MS-Erkrankung führen. Auch ist es möglich, daß die zunehmende Sensibilisierung der Ärzte für MS eine häufigere und frühzeitigere Di-

*Als Vortrag gehalten auf der BOD-Jahrestagung in Koblenz 2008

agnosestellung zur Folge hat. Offiziell sind weltweit rund eine Million Menschen an MS erkrankt, wobei die Dunkelziffer deutlich höher ist (z. B. China nicht berücksichtigt). In Deutschland gibt es schätzungsweise 130.000 MS-Patienten. Pro 100.000 Einwohner kommen 3 bis 5 Neuerkrankungen pro Jahr hinzu. In der Regel tritt die MS zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer.

Pathogenese

Die Ätiologie der MS ist immer noch ungeklärt. Die größte Akzeptanz als Modell für die Ätiologie findet heute die Hypothese, daß die MS eine Autoimmunerkrankung ist. Dabei geht man davon aus, daß es bei genetisch prädisponierten Personen aus bisher nicht geklärter Ursache zu einer Autoimmunreaktion kommt. Dabei richtet sich das Immunsystem gegen körpereigene Antigene. Solche Autoantigene sind möglicherweise das myelinbasierte Protein (MBP), Myelin-Oligodendroglia-Glykoprotein (MOG) und Proteolipid-Protein (PLP). Diese Proteine sind Bestandteile der Myelinschicht. Als möglicher Auslöser für die Autoimmunreaktion wird u. a. die Exposition mit einem noch nicht bestimmten Virus diskutiert (z. B. Masern, Mumps, Röteln, Epstein-Barr-Virus).

Bei der MS treten entzündliche Herde an unterschiedlichen Orten im ZNS auf, vorwiegend in der weißen Substanz. Dies führt zur Demyelinisierung der Nervenfasern in Gehirn und Rückenmark. Das pathologische Bild der MS ist durch Läsionen innerhalb des ZNS, sog. Plaques, charakterisiert, die sich als scharf begrenzte Entmarkungsherde darstellen.

Das Krankheitsbild der MS ist durch eine fokale oder multifokale chronische Entzündung des ZNS, Degeneration von Neuronen und erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke gekennzeichnet. Dabei dringen Lymphozyten in das Hirnparenchym ein und bewirken eine zellvermittelte Gewebeschädigung.

Die ins Hirngewebe eingedrungenen Lymphozyten lösen eine Immunantwort aus, wodurch entweder die Myelinschicht um die Axone direkt angegriffen wird oder die Oligodendrozyten geschädigt werden. Die Oligodendrozyten gehören zu den Gliazellen (Abb. 1) im ZNS. Sie bilden Fortsätze aus, die sich im Verlauf der Entwicklung des Nervensystems um die Axone wickeln. Darin lagert sich Myelin ein. Die Myelinscheiden um die Axone sind also Teile einer lebenden Zelle. Werden die Oligodendrozyten geschädigt, werden demnach auch die Myelinscheiden und in letzter Konsequenz die Axone in Mitleidenschaft gezogen.

In frühen Krankheitsstadien findet oft noch eine Remyelinisierung statt, die jedoch mit zunehmender Krankheitsdauer immer mehr nachläßt. Nach einer gewissen Zeit sind die Nervenfortsätze ihrer Myelinschicht beraubt und gehen zugrunde.

Die entstehenden Entmarkungsherde vernarben mit der Zeit und sind als sog. Plaques in bildgebenden Verfahren und Gewebsschnitten sichtbar.

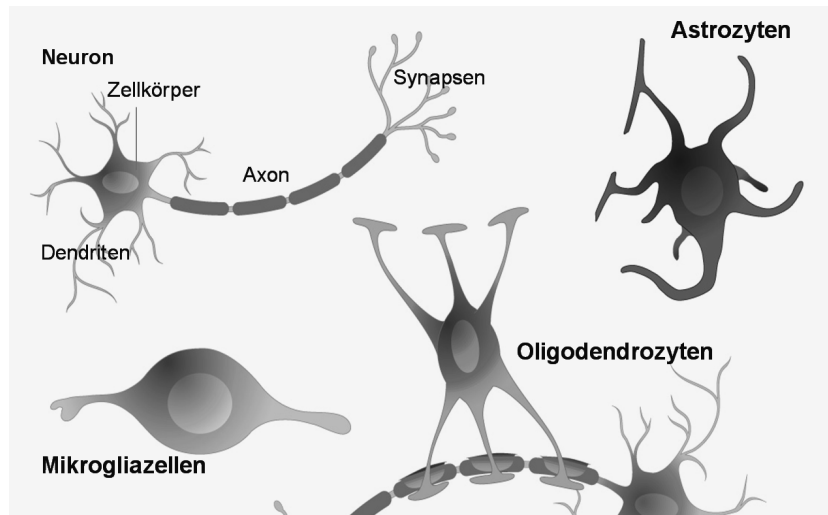


Abb. 1 Gliazellen im ZNS. Die Oligodendrozyten bilden mit ihren Ausläufern die Myelinschicht um die Axone. Astrozyten bilden Stützgewebe, phagozytieren und ersetzen abgestorbene Neurone.

Neuroimmunologie

Nach der Autoimmunhypothese laufen folgende Prozesse bei der Krankheit ab:

Aktivierung von T-Lymphozyten im peripheren Blut

T-Lymphozyten, die spezifisch auf Myelinantigene reagieren, werden im peripheren Blutkreislauf von Makrophagen durch die Präsentation eines Auto-Antigens aktiviert.

Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

Die aktivierten T-Helferzellen wandern in das Hirnparenchym ein. Ist die Blut-Hirn-Schranke erst einmal durchbrochen, kommt es zu einer Kaskade von Entzündungsabläufen und immunologischen Prozessen. Es gelangen auch Plasmazellen ins Gehirn, die Antikörper produzieren. Diese Immunglobuline lassen sich in der Liquor-Diagnostik als Oligoklonale Banden (s. u.) nachweisen.

Aktivierung der T-Lymphozyten im ZNS durch Antigen-präsentierende Zellen (APC)

Im ZNS verarbeiten APCs (Astrozyten, Makrophagen) das Auto-Antigen und präsentieren es den T-Lymphozyten.

Proliferation von T-Lymphozyten im ZNS

Die aktivierten T-Lymphozyten vermehren sich im ZNS und produzieren Interferon Gamma. Interferon Gamma verstärkt die Antigenpräsentation und aktiviert Makrophagen.

Aktivierung des Komplementsystems (Abwehrsystem gegen Fremdorganismen und Zellen)

Autoantikörper vom IgG-Typ dringen entweder über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS ein oder werden direkt im ZNS von B-Lymphozyten produziert. Die Antikörper aktivieren die Proteine des Komplementsystems, die sich in diesem Fall gegen körpereigene Zellen richten.

Demyelinisierung und Zerstörung der Oligodendrozyten

Durch die entzündlichen Prozesse wird die Myelinschicht um die Axone zerstört. Dadurch kommt es zum Untergang der Oligodendrozyten (s. o.). Die Zerstörung der Myelinschicht kann also mehrere Ursachen haben: Antikörper (entweder aus dem peripheren Blut oder im ZNS selbst gebildet) gegen MBP, MOG oder PLP induzieren die Zerstörung von Strukturproteinen.

Antikörper aktivieren das Komplementsystem.

Aktiviert Makrophagen schädigen das Myelin direkt durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Stickstoffmonoxid (NO) und verstärken die Entzündungsreaktion durch Ausschüttung von Interferon Gamma.

Autoreaktive Leukozyten gibt es sehr wahrscheinlich bei sehr vielen Menschen. Im Gegensatz zu nicht betroffenen gelangen diese aber bei MS-Patienten von der Blutbahn ins Gehirn. Die Ursachen hierfür sind noch unbekannt.

Krankheitsbild und -verlauf

Multiple Sklerose ist die „Krankheit mit tausend Gesichtern“. Für den einzelnen Patienten kann der Krankheitsverlauf nicht vorhergesagt werden. Es gibt ganz unterschiedliche Erstsymptome der MS, die Abfolge der Symptome ist verschieden, der Schweregrad der Erkrankung ist individuell sehr unterschiedlich und die Häufigkeit und Zeitabfolge von Schüben variieren ebenfalls. Trotz der Unterschiedlichkeit lassen sich vier Verlaufsformen unterscheiden (Abb. 2).

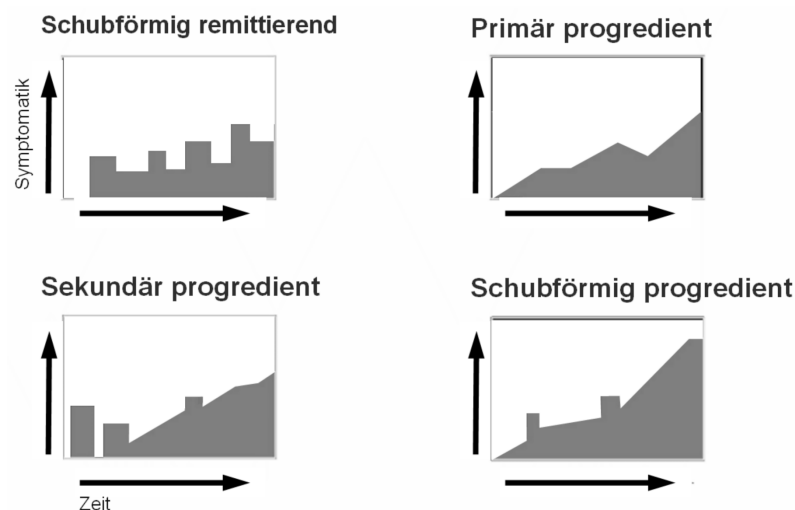


Abb. 2 Verlaufsformen der MS

1. Schubförmig remittierend

90% aller Patienten zeigen diesen Verlaufstyp. Dabei treten im Lauf der Zeit Krankheitsschübe auf. Die Symptome bilden sich entweder vollständig oder teilweise zurück. Je häufiger es zu unvollständiger Remission kommt, desto stärker ist die neurologische Beeinträchtigung.

2. Sekundär progredient

Bei ca. 50% der Patienten, die anfangs einen schubförmig remittierenden Verlauf zeigen, geht die Erkrankung in eine sekundär progrediente Verlaufsform über. Die Schubhäufigkeit nimmt ab, der neurologische Zustand verschlechtert sich kontinuierlich.

3. Schubförmig progredient

Diese Verlaufsform unterscheidet sich von der sekundär progredienten dadurch, daß sich einerseits der neurologische Zustand der Patienten kontinuierlich verschlechtert, andererseits aber auch noch Schübe auftreten. Meist ist diese Verlaufsform der Übergang zum sekundär progredienten Verlauf. Die Unterscheidung, ob sich Patienten noch im schubförmig remittierenden oder schon im sekundär progredienten Stadium befinden, ist oft nicht eindeutig zu treffen.

4. Primär progredient

Bei ca. 10% der Patienten verschlechtert sich der neurologische Zustand von Anfang an kontinuierlich, ohne daß dabei Schübe auftreten.

Symptome der Multiplen Sklerose

Die Zerstörung der Myelinscheiden, die für eine normale Nervenleitung wichtig sind, hat eine massive Störung der Erregungsleitung zur Folge. Darauf ist ein Großteil der klinisch-neurologischen Ausfälle zurückzuführen. Sie sind prinzipiell reversibel, solange das Axon intakt bleibt und eine Remyelinisierung stattfinden kann. Ob und welche Symptome auftreten, hängt vom Ort der Läsionen ab.

Nicht jede Läsion führt zu klinischen Ausfällen. So kann ein Patient eine Vielzahl von Läsionen haben, ohne daß diese zu Symptomen führen. Andererseits können Patienten mit wenigen oder sogar nur einer Läsion schwere neurologische Ausfälle haben.

MS-Patienten leiden unter Schüben, anhaltenden Symptomen und Fortschreiten der Behinderung.

Schub

Ein Schub ist definiert als Episode einer neurologischen Störung aufgrund entzündlicher oder demyelinisierender Läsionen, die mindestens 24 h anhalten. Das Intervall zwischen zwei Ereignissen muß mindestens 30 Tage sein, um als zwei Schübe gezählt zu werden.

Anhaltende Symptome

Es können viele Funktionssysteme betroffen sein:

1. Pyramidenbahn

Paresen, Mono-, Para-, Hemi- und Quadriplegie, Gangataxie („Seemannsgang“)

2. Kleinhirn

Ataxien, Koordinationsstörungen, Augenbewegungsstörungen, Nystagmus

3. Hirnstamm

Nystagmus, Augenbewegungsstörungen, Artikulations- und Schluckstörungen

4. Sensorische Funktionen

Berührung, Schmerz, Propriozeption

5. Blase, Darm

Harndrang, -verhalten, Inkontinenz, Verstopfung

6. Visuelles System

Visusminderung, Gesichtsfeldausfälle

7. Großhirn (Mentale Funktionen)
Stimmungsveränderungen, Demenz, kognitive Defizite

8. Spastik

Frühe Symptome

Zu den Symptomen, die am häufigsten am Beginn einer MS-Erkrankung stehen oder die anfänglich auftreten und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits wieder verschwunden sind, gehören vor allem Parästhesien und die Optikusneuritis, die bei ca. 30% der Erkrankten als Erstsymptom auftritt und häufig mit Schmerz bei Augenbewegungen verbunden ist. Von den Patienten, bei denen als isoliertes Symptom eine Optikusneuritis auftritt, erkranken ca. 20% innerhalb von 2 Jahren und 45 bis 80% innerhalb von 15 Jahren an MS.

Parästhesien treten häufig in Form von Mißempfindungen in einer oder mehreren Gliedmaßen auf. Oftmals wechseln sie die Körperseite und erreichen ihr Maximum innerhalb einer Woche. Sie treten anfangs oft ohne gleichzeitige Funktionsstörungen der entsprechenden Extremität auf und können sich vollständig zurückbilden.

In der folgenden Tabelle sind verschiedene MS-Symptome und deren Häufigkeit bei Erstmanifestation der Erkrankung und während des Gesamtverlaufs dargestellt.

Tab. 1 Häufigkeit verschiedener MS-Symptome bei Erstmanifestation und im Verlauf der Erkrankung (POSER 1983).

Symptom	Häufigkeit des Auftretens als Erstmanifestation (%)	Häufigkeit des Auftretens im Gesamtverlauf (%)
Paresen	45	85
Sensibilitätsstörungen	42	86
Optikusneuritis	33	62
Spastik oder Babinski-Zeichen (Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung)	29	85
Hirnstamm- oder zerebelläre Symptome (Kleinhirnsymptome)	24	79
Störungen der Okulomotorik (z. B. INO, OTR, Abduzensparese, Okulomotoriusparese)	14	36
Funktionsstörungen des N. trigeminus oder N. facialis	10	30
Blasen- und Darmstörungen	9	61
Mentale oder psychische Störungen	4	39

Weitere Symptome

Fatigue

Leichte und rasche Erschöpfbarkeit gehört zu den häufigsten Symptomen der MS. Viele MS-Patienten leiden unter einer allgemeinen körperlichen Schwäche und Müdigkeit, die entweder spontan auftritt oder in keinem Verhältnis zu den ausgeführten Aktivitäten steht. Die Erschöpfung kann eine direkte Folge der Demyelinisierung sein oder durch häufige Muskelkrämpfe und Tremor ausgelöst werden.

Kognitive Symptome

Bei ca. 40% der an MS erkrankten Patienten treten leichte intellektuelle Beeinträchtigungen auf, schwere kognitive Störungen sind selten und eher im fortgeschrittenen Krankheitsstadium festzustellen. Die kognitiven Defizite betreffen meist Merkfähigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Konzentrationsvermögen und logisches Denken. Neuropsychologische Defizite führen häufiger und früher als z. B. motorische Behinderungen zu einer Minderung der Erwerbsfähigkeit.

Fortschreiten der Behinderung

Im Verlauf einer MS-Erkrankung nimmt die Behinderung dadurch zu, daß sich die Schubsymptome, die durch akute Entzündungen ausgelöst werden, nicht mehr vollständig zurückbilden. Andererseits nimmt die axonale Schädigung, unabhängig von der Schubaktivität, im Krankheitsverlauf ebenfalls zu. Somit kommt es zu einer Progression der Erkrankung, die sich in vielerlei Symptomen äußern kann.

Diagnostik

Die Einstufung neurologischer Symptome als Krankheitsbild „Multiple Sklerose“ erfolgt nach zwei Kriterien: Nachweis von Schädigungen im ZNS an mehr als einem Ort (räumliche Dissemination) und zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten (zeitliche Dissemination).

Diese beiden Kriterien sind am offensichtlichsten dann erfüllt, wenn ein Patient zwei Schübe mit jeweils unterschiedlichen Symptomen erleidet.

Die von einer internationalen Expertenkommission (Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe) erstellten MS-Diagnosekriterien nach McDONALD (2001) und POLMAN (2005) beziehen zusätzlich zu den klinischen Kriterien auch laborchemische, elektrophysiologische und MRT-Befunde in die Diagnosestellung ein. Nach wie vor kann die Diagnose aber auch ausschließlich anhand ausreichender klinischer Befunde erstellt werden.

Bei vielen MS-Patienten verschlechtern sich bestehende Symptome bei Erhöhung der Körpertemperatur. Die Körpertemperatur wird durch Fieber, hohe Aussentemperaturen oder körperliche Anstrengung erhöht (UHTHOFF 1890): Vor der Einführung moderner Diagnosemethoden war die Auslösung des Uhthoff-Phänomens durch warme Wannenbäder ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Das Uhthoff-Phänomen ist kein neuer Schub, sondern das erneute Auftreten früherer Symptome.

Kernspintomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das sich elementare Eigenschaften des Atomkernes und seine Wechselwirkung mit Magnetfeldern zunutze macht. Die Wasserstoffatome im Körper des Patienten richten sich im Magnetfeld des Kernspintomographen aus. Diese Ausrichtung wird kurzzeitig durch einen elektromagnetischen Puls gestört.

Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung verschiedener Körpergewebe dauert es unterschiedlich lange, bis die ursprüngliche Ausrichtung der Wasserstoffkerne wieder hergestellt ist. Diese zeitlichen Unterschiede lassen sich durch geeignete Wahl der Meßparameter als Bildkontrast darstellen.

Die MRT ist die Methode der Wahl zur Darstellung von Weichteilen. Läsionen in Gehirn und Rückenmark, wie sie für die MS typisch sind, werden im MRT als „Herde“ dargestellt. Je nach Darstellung sind die Herde auf dem MRT-Bild entweder heller (T2-Wichtung) oder dunkler (T1-Wichtung) als das umgebende Gewebe (Abb. 3).

Für die Diagnosestellung der MS sind Anzahl und Position der Herde von Bedeutung. Bei der Verlaufskontrolle wird beurteilt, ob neue Herde hinzugekommen sind.

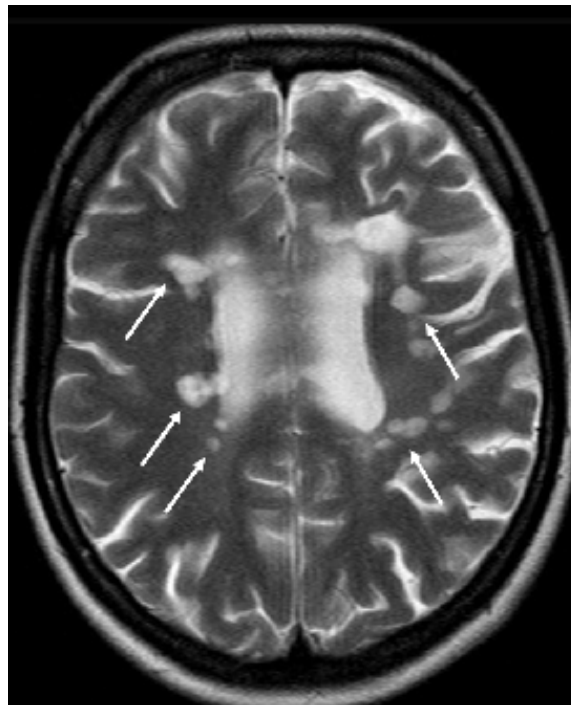


Abb. 3 T2-gewichtetes Kernspin-Bild eines MS-Patienten mit typischen Läsionen oder „Herden“.

Liquor-Diagnostik

Die Untersuchung des *Liquor cerebrospinalis* liefert unterstützende Informationen zur Sicherung der Diagnose „MS“. Der Liquor-Befund ist bei den meisten MS-Patienten verändert. Allerdings ist keine dieser Veränderungen spezifisch für die MS.

Der typische Liquor-Befund bei MS-Patienten zeigt einerseits eine leicht erhöhte Zellzahl (aktivierte Lymphozyten, Plasmazellen, Monozyten), andererseits Oligoklonale Banden (Immunglobulin G, IgG-Subfraktionen, s. o.), die aber nicht spezifisch für MS sind. Bei der Elektrophorese werden Liquorproben auf ein Gel aufgebracht, an dem eine elektrische Spannung anliegt. Unterschiedliche Proteine wandern im elektrischen Feld unterschiedlich weit und werden als Streifenmuster (Banden) sichtbar. „Oligoklonal“ bedeutet, daß die antikörperproduzierenden (IgG) Plasmazellen von einigen wenigen B-Zell-Klonen abstammen.

Funktionsskala zur Bewertung des neurologischen Defizits

Von großer Bedeutung für die Durchführung von Therapie- und Verlaufsstudien, aber auch für die individuelle Beurteilung des Behinderungsgrades, ist die zuverlässige Beurteilung neurologischer Defizite. Am weitesten verbreitet ist die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS).

Mit der EDSS (Abb. 4) läßt sich gut reproduzierbar der Behinderungsgrad anhand definierter neurologischer Funktionsausfälle ermitteln. Der Behinderungsgrad wird durch die Beurteilung der acht o. g. Funktionssysteme (FS) eingestuft. So erhält man einen Gesamtwert mit Behinderungsgraden von „0“ (unauffälliger neurologischer Befund) bis „10“ (Tod durch MS).

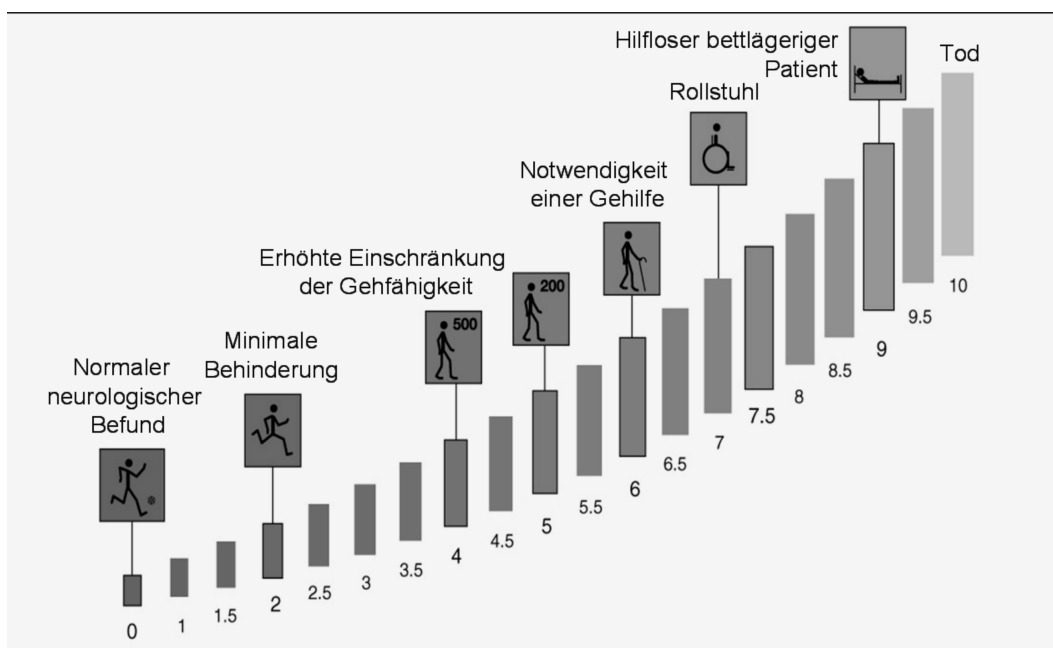


Abb. 4 EDSS. Skala zur Beurteilung des Behinderungsgrades von MS-Patienten

Therapie

Behandlung des akuten Schubes

Die Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden ist die Therapie der Wahl beim akuten MS-Schub. Glukokortikoide (auch als „Kortikosteroide“ oder „Kortison“ bezeichnet) sind natürlich vorkommende Hormone, die in der Nebennierenrinde produziert werden. Seit den 70er Jahren stehen für die meisten Glukokortikoide synthetische Derivate zur Verfügung. Sie lassen sich zur oralen und vor allem parenteralen Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen einschließlich der MS einsetzen. Die ersten Behandlungen und Studien wurden mit adrenokortikotro-

pem Hormon (ACTH) durchgeführt. ACTH wird in der Adenohypophyse produziert und stimuliert die Produktion von Kortikosteroiden in der Nebennierenrinde.

Glukokortikoide sind entzündungshemmend, bauen Ödeme (Wasseransammlungen in Geweben) ab und sind immunsuppressiv.

Glukokortikoide bewirken eine Abschwächung der im Rahmen eines akuten Schubes neu aufgetretenen Symptome bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS. Sie bewirken ein rasches Abklingen der klinischen Symptome eines MS-Schubes. Dabei wird intravenös verabreichtes Methylprednisolon als Standardmedikament eingesetzt.

Eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden beeinflusst den klinischen Verlauf der MS nicht, führt aber zu schweren Nebenwirkungen.

Verlaufsbeeinflussende Langzeittherapie

Da die Ursache der Multiplen Sklerose noch immer unbekannt ist, gibt es auch keine kausale Therapie. Daher kann das Fortschreiten der MS zwar nicht aufgehalten, aber doch deutlich verlangsamt werden.

Zur therapeutischen Beeinflussung des langfristigen Krankheitsverlaufs der MS stehen verschiedene Substanzen und einige nicht-medikamentöse Behandlungsformen zur Verfügung. Allen gemeinsam ist, daß sie die Wirkung des Immunsystems, dem eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der MS zugesprochen wird, beeinflussen. Zur Behandlung des MS-Verlaufs werden verschiedene immunmodulatorische und immunsuppressive Substanzen eingesetzt.

Gemeinsames Ziel dieser Therapieansätze ist die Verringerung der Schubrate und eine Verlangsamung des Krankheitsfortschritts.

Bei der verlaufsbeeinflussenden Therapie der MS muß zwischen den zwei Hauptverlaufsformen der Erkrankung, der schubförmigen und der chronisch progredienten Form, unterschieden werden. Grundsätzlich gilt, daß die meisten Therapieverfahren nur bei der schubförmigen Verlaufsform wirksam sind.

Die wichtigsten für die Therapie der MS zugelassenen Medikamente sind Interferon- β , Glatiramer-Azetat und Natalizumab.

Therapie mit Interferon- β

Die immunmodulatorische Therapie mit Interferon- β greift regulierend in verschiedene Funktionsabläufe des Immunsystems ein.

Die Interferone (IFN) sind eine Gruppe von Proteinen, die von Zellen als Reaktion auf Virusinfektionen und verschiedene andere exogene Stimuli produziert und sezerniert werden. Die Interferone gehören zu den Zytokinen. Zytokine sind Botenstoffe, die der Kommunikation zwischen den verschiedenen Zellen des Immunsystems dienen. Sie wirken antiviral und wachstumshemmend auf ihre jeweiligen Zielzellen und besitzen immunregulatorische Funktionen.

Von den drei Interferonen, die hinsichtlich ihrer therapeutischen Verwendbarkeit untersucht wurden, wird zur Zeit nur IFN- β zur Behandlung von MS eingesetzt. Zwei verschiedene Arten von rekombinantem (produziert in gentechnisch veränderten Zellen) IFN- β stehen zur Verfügung: IFN- β -1a (hergestellt in Säugetier-Zellkulturen) und IFN- β -1b (hergestellt in Bakterien-Zellkulturen).

Wirkmechanismus

IFN- β löst als Signalstoff nach Anlagerung an seinen spezifischen Rezeptor auf den Zielzellen (vor allem verschiedenen Leukozytensubtypen, antigen-präsentierenden Zellen und virus-infizierten Körperzellen) verschiedene zelluläre Reaktionen aus.

Aufgrund der folgenden Wirkungen wird IFN- β bei der Behandlung der MS eingesetzt:

Immunmodulatorisch und antiviral

Hemmt die T-Zell-Aktivierung

Antagonisiert bestimmte Effekte von IFN- γ und wirkt dadurch entzündungshemmend

Erhöht den IL-10-Spiegel im Blut (IL-10 hemmt z. B. die T-Zell-Proliferation).

Therapeutische Anwendung und Wirksamkeit bei MS

Es gibt drei Interferonpräparate, die entweder subkutan oder intramuskulär injiziert werden. Die Wirksamkeit von IFN- β in der Behandlung der schubförmigen MS ist gut belegt. Die IFN- β -Präparate bewirken alle eine deutliche Reduktion der Schubrate bei schubförmig verlaufender MS.

In den Zulassungsstudien (z. B. JACOBS 1996), war das Risiko, in den nächsten zwei Jahren einen Schub zu erleiden, bei den mit IFN behandelten MS-Patienten im Vergleich zur Placebogruppe um ein Drittel niedriger.

Das langfristige Therapieziel ist jedoch die Verlangsamung des Krankheitsfortschritts.

Zur Beurteilung des Krankheitsfortschritts bei MS-Patienten wird zwischen anhaltender und vorübergehender Behinderung unterschieden. Definitionsgemäß liegt eine anhaltende Behinderung vor, wenn sich die Patientin oder der Patient über einen Zeitraum von 3 - 6 Monaten um mindestens einen EDSS-Punkt (s. o.) verschlechtert.

In den Zulassungsstudien war das Risiko, sich in den nächsten zwei Jahren um mindestens einen EDSS-Punkt zu verschlechtern, bei den mit IFN behandelten MS-Patienten im Vergleich zur Placebogruppe um 23 - 37% geringer (Abb. 5).

Auch die im Kernspinbild sichtbaren Läsionen werden durch kontinuierliche Interferongabe verringert.

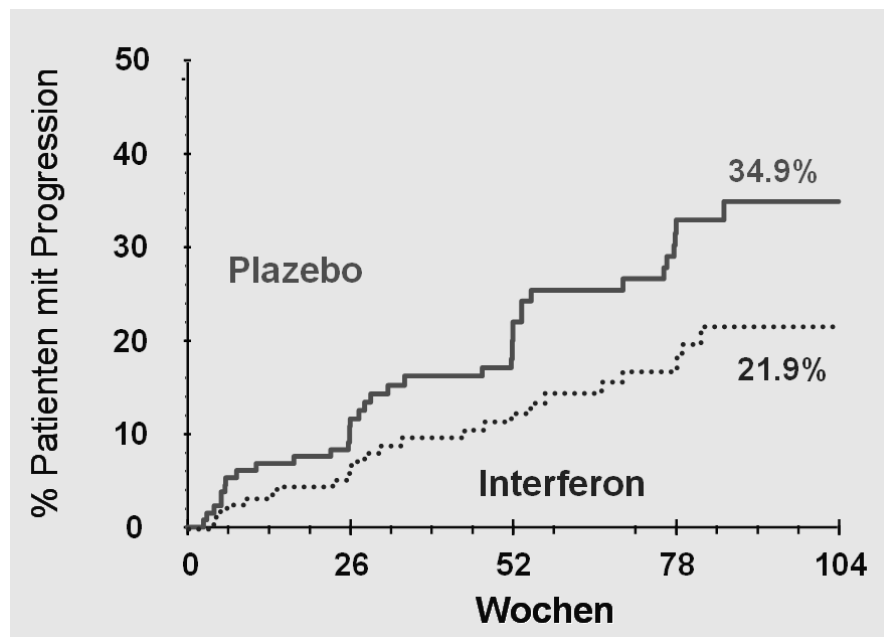


Abb. 5 Die Wahrscheinlichkeit, sich in den nächsten zwei Jahren um mindestens einen EDSS-Punkt zu verschlechtern, ist bei mit IFN behandelten Patienten deutlich geringer als in der Plazebogruppe (JACOBS 1996).

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Interferonen sind grippeähnliche Symptome wie Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit oder Fieber. Bei den meisten Patienten gehen Häufigkeit und Schwere dieser Symptome innerhalb von sechs Monaten deutlich zurück oder verschwinden ganz.

Therapie mit Glatiramer-Azetat

Glatiramer-Azetat ist ein Gemisch von vier Aminosäuren (Glutaminsäure, Alanin, Lysin, Tyrosin).

Wirkmechanismus

Es wird diskutiert, daß Glatiramer-Azetat bestimmte Immunzellen dahingehend beeinflusst, daß sie mehr entzündungshemmende und weniger entzündungsfördernde Zytokine produzieren.

Therapeutische Anwendung und Wirksamkeit bei MS

Glatiramer-Azetat wird täglich subkutan injiziert.

In den Zulassungsstudien (JOHNSON 1995, 1998) war das Risiko, in den nächsten zwei Jahren einen Schub zu erleiden, bei den mit Glatiramer-Azetat behandelten MS-Patienten im Vergleich zur Plazebogruppe um 29% niedriger.

Das Risiko, sich in den nächsten zwei Jahren um mindestens einen EDSS-Punkt zu verschlechtern, war bei den mit Glatiramer-Azetat behandelten MS-Patienten im Vergleich zur Plazebogruppe um 12% geringer, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war.

Nebenwirkungen

Unter Behandlung mit Glatiramer-Azetat treten u. a. sehr häufig auf: SPIR (Systemische Post-Injektions-Reaktionen mit Brustschmerz, Atemnot, Herzklopfen oder einer Kombination mehrerer dieser Symptome), Kopfschmerzen, Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Erythem, Schmerzen, Entzündungen oder Quaddelbildung).

Als weitere Nebenwirkung können an der Einstichstelle Lipoatrophie (Rückgang des Unterhautfettgewebes) oder Nekrosen an den Einstichstellen auftreten.

Therapie mit Natalizumab

Natalizumab ist der erste monoklonale Antikörper, der zur Therapie von MS-Patienten zugelassen wurde. Monoklonale Antikörper erkennen und binden sich spezifisch an ein Zielprotein (Antigen). Somit ist die gezielte Beeinflussung biologischer Vorgänge möglich.

Natalizumab ist zugelassen für „Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon- β oder Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose“¹.

Wirkmechanismus

Eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose ist das Eindringen aktivierter T-Zellen (gehören zu den Leukozyten) von der Blutbahn ins Hirngewebe (s. o.). Aktivierte T-Zellen unterscheiden sich von nicht aktivierten u. a. dadurch, daß sie auf ihrer Oberfläche sehr reaktionsfreudige Adhäsionsmoleküle (z. B. VLA-4, Very Late Antigen-4) präsentieren und sich im Blutstrom vorwiegend direkt an den Blutgefäßwänden bewegen, wo das Blut langsamer fließt.

Findet im Gewebe eine Entzündung statt, reagieren die Endothelzellen der in diesem Gebiet verlaufenden Blutgefäße mit der Produktion von Adhäsionsmolekülen (z. B. VCAM-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1), die auf der Innenseite des Blutgefäßes präsentiert werden.

Damit es zum Durchtritt einer aktivierten T-Zelle vom Blutgefäß in das angrenzende Gewebe kommen kann, müssen die Adhäsionsmoleküle auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen an die auf der Oberfläche der Endothelzellen präsentierten binden. Bleibt diese Verbindung für eine gewisse Zeit bestehen, kommt eine Kaskade von Ereignissen in Gang, an deren Ende der enge Zellverbund der Endothelzellen etwas gelockert wird, die T-Zelle ihre Form verändert und schließlich ins Gewebe übertreten kann (Abb. 6).

Natalizumab ist ein Antikörper gegen VLA-4, das Adhäsionsmolekül auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen. Bindet Natalizumab an VLA-4, kann die Verbindung von VLA-4 mit dem Adhäsionsmolekül auf der Endothelzelle nicht stattfinden und die T-Zelle kann nicht übertreten. Natalizumab verhindert also den Übertritt aktivierter T-Zellen aus dem Blut in das Hirngewebe (Abb. 6).

¹ Zitat aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels („Fachinformation“)

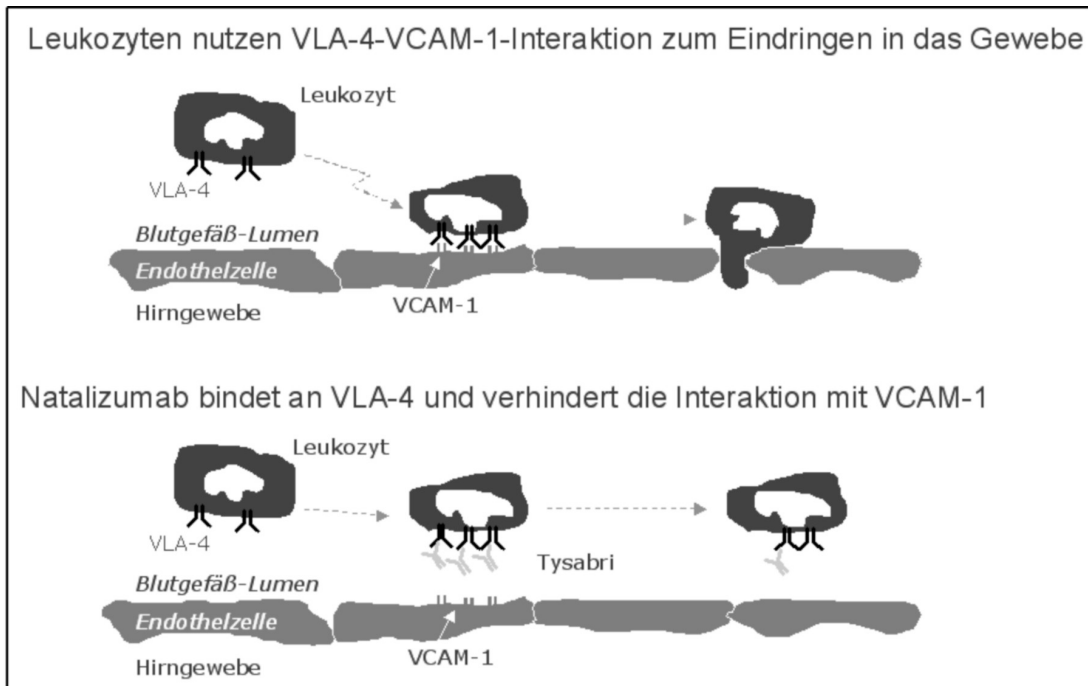


Abb. 6 Wirkprinzip von Natalizumab

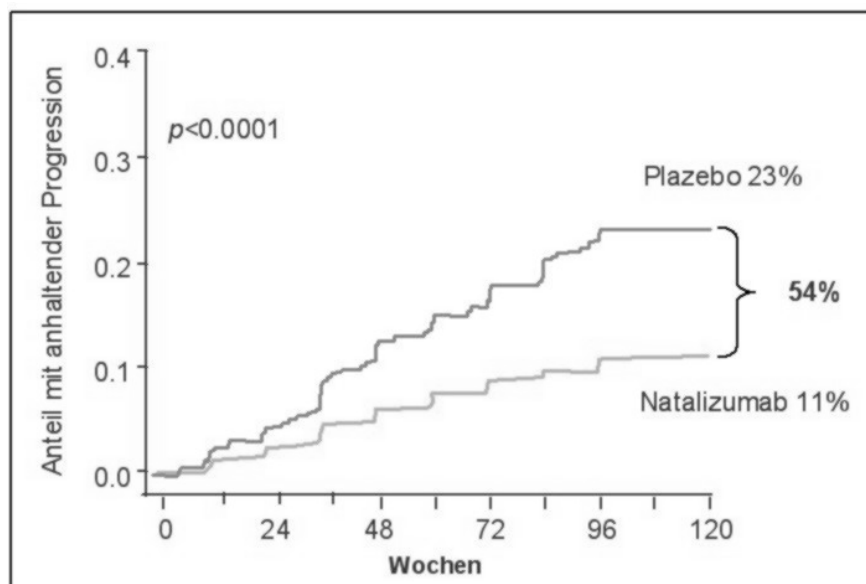


Abb. 7 Die Wahrscheinlichkeit, sich in den nächsten zwei Jahren um mindestens einen EDSS-Punkt zu verschlechtern, ist bei mit Natalizumab behandelten Patienten deutlich geringer als in der Plazebogruppe.

Therapeutische Anwendung und Wirksamkeit bei MS

Natalizumab wird alle vier Wochen durch eine intravenöse Infusion verabreicht.

In der Zulassungsstudie (POLMAN 2006) war das Risiko, in den nächsten zwei Jahren einen Schub zu erleiden, bei den mit Natalizumab behandelten MS-Patienten im Vergleich zur Plazebogruppe um 68% niedriger.

Das Risiko, sich in den nächsten zwei Jahren um mindestens einen EDSS-Punkt zu verschlechtern, war bei den mit Natalizumab behandelten MS-Patienten im Vergleich zur Placebogruppe um 54% geringer (Abb. 7).

Auch die im Kernspinbild sichtbaren Läsionen werden durch Natalizumab beträchtlich verringert.

Nebenwirkungen

Erschöpfung, infusionsbedingte Reaktionen (z. B. Kopfschmerzen, Hautrötung um die Einstichstelle), (leichte) allergische Reaktionen sind die häufigsten Unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Anaphylaktische Reaktionen traten bei 0,8% der mit Natalizumab behandelten Patienten auf.

Zum Zeitpunkt der Zulassung waren in klinischen Studien mit Natalizumab drei Patienten an *Progressiver Multifokaler Leukoenzephalopathie* (PML) erkrankt, einer seltenen Virusinfektion, die zum Tode führen kann. Zu diesem Zeitpunkt waren ca. 3000 Patienten mit Natalizumab behandelt worden, woraus sich das Risiko, an PML zu erkranken, von 1:1000 ergab.

Nach der Einführung von Natalizumab sind weitere sechs PML-Fälle aufgetreten. Inzwischen sind mehr als 53.000 Patienten mit Natalizumab behandelt, davon 25.000 mindestens ein Jahr und 14.400 mindestens 18 Monate. Das PML-Risiko ist demnach mit 1:8667 (bezogen auf alle behandelten Patienten) nicht angestiegen.

Literatur

CHARCOT JM

Scélrose des cordons latéraux de la moelle épinière chez une femme hystérique atteinte de contracture permanente des quatres membres. L'Union Méd. 25: 451-457 (1865)

CHARCOT JM

Histologie de la sclérose en plaques. Gazette Hôpitaux 41: 554, 557-558 (1868)

JACOBS LD, COOKFAIR DL, RUDICK RA et al.

Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann. Neurol 39: 285-294 (1996)

JOHNSON KP, BROOKS BR, COHEN JA et al.

Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter double-blind placebo-controlled trial. Neurology 45: 1268-1276 (1995)

JOHNSON KP, BROOKS BR, COHEN JA et al.

Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Neurology 50: 701-708 (1998)

MCDONALD WI, COMPSTON A, EDAN G et al.

Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on diagnosis of multiple sclerosis. Ann. Neurol. 50: 121-127 (2001)

POLMAN CH, REINGOLD SC, EDAN G et al.

Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. Ann. Neurol. 58: 840-846 (2005)

POLMAN CH, O'CONNOR PW, HAVRDOVA E et al.

A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl. J. Med 354: 899-910 (2006)

POSER CM, PATY DW, SCHEINBERG L et al.

New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann. Neurol. 13: 227-231 (1983)

UHTHOFF W

Untersuchungen über die bei der Multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen.
Arch. Psychiatr. Nervenkrankheiten 21: 55-116 (1890)

VULPIAN A

Note sur la sclérose en plaques de la moelle épinière. L'Union Méd. 30:459-465 (1866)

Anschrift des Autors:

Dr. rer. nat. Dieter Ullrich
Feldstraße 12 A
D- 86438 Kissing
E-mail: ullrich.lieb@t-online.de

Fragen zur Zertifizierung

An der Zertifizierung können nur Mitglieder des BOD teilnehmen. Die Fragen können **ausschließlich online** unter www.orthoptistinnen.de beantwortet werden.

- 1) Welche der folgenden Aussagen trifft zu?
 - a) Bei MS-Patienten kommt es zu (multi-)fokalen chronischen Entzündungen des ZNS.
 - b) Weltweit sind höchstens 1 Millionen Menschen an MS erkrankt.
 - c) Männer erkranken häufiger an MS als Frauen.
- 2) Welcher Krankheitsverlauf bei MS-Patienten ist der häufigste?
 - a) Kontinuierliche Verschlechterung des neurologischen Zustandes, ohne Schübe.
 - b) Anfangs schubförmig, aber zurückgehend, dann voranschreitend mit weniger Schüben, aber Verschlechterung des neurologischen Zustandes.
 - c) Krankheitsschübe, nach denen sich die Symptome teilweise oder vollständig zurückbilden. Je häufiger eine partielle Remission, desto schlechter der neurologische Zustand.
- 3) Welche der folgenden Aussagen trifft zu?
 - a) Störungen der Okulomotorik sind das häufigste Symptom bei Erstmanifestation einer MS.
 - b) Motorische Behinderungen führen häufiger zu einer Minderung der Erwerbsfähigkeit als neuropsychologische Defizite.
 - c) Leichte und rasche Erschöpfbarkeit (Fatigue) gehört zu den häufigsten Symptomen der MS.
- 4) Welche Aussage zur Therapie der MS trifft **nicht** zu?
 - a) Natalizumab wird alle 4 Wochen subcutan injiziert.
 - b) Monoklonale Antikörper erkennen und binden sich spezifisch an ein Zielprotein (Antigen).
 - c) Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Interferonen sind grippeähnliche Symptome.
- 5) Die Diagnose MS kann gestellt werden.....
 - a) durch den alleinigen Nachweis von Herden im MRT.
 - b) anhand ausreichender klinischer Befunde.
 - c) durch alleinige pathologische laborchemische und elektrophysiologische Befunde.