

Attacke aus der Immunabwehr

Noch immer gilt multiple Sklerose, die vor allem junge Menschen trifft, als unheilbar. Doch Wissenschaftler konnten Diagnose und Therapie der tückischen Autoimmunerkrankung inzwischen erheblich verbessern.

VON BERNHARD HEMMER



Wie gefesselt

Multiple Sklerose kann zu schweren Lähmungen der Arme und Beine führen. Neue Medikamente sollen helfen, die Fesseln der Krankheit zu lösen.

»Vor zirka fünf Monaten habe ich die Diagnose ›klinisch isoliertes Syndrom‹ bekommen. In zwei Wochen steht ein Kontroll-MRT an, und ich sitze derzeit zwischen allen Stühlen, da ich weder beruflich noch privat über meine Ängste und Hoffnungen sprechen kann. Ich stehe kurz vor der Übernahme einer Abteilungsleitung und fühle mich absolut nicht wohl dabei, auch weil ich unsicher bin, wie ich meinem Arbeitgeber gegenüber reagieren soll.«

Krankheitsgeschichten wie diese aus einem Patientenforum im Internet habe ich in meiner 20-jährigen Tätigkeit als Neurologe häufig gelesen. Die Betroffenen kommen mit typischen Symptomen wie Sehstörungen oder Taubheitsgefühlen in Armen oder Beinen zu uns in die Ambulanz. Wir setzen daraufhin unseren Diagnoseapparat in Gang: neurologische Untersuchung, Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit zentraler Nervenbahnen, Magnetresonanztomografie (MRT) sowie die Untersuchung des Nervenwassers, auch Liquor genannt.

Danach kann die Diagnose multiple Sklerose (MS) lauten. Doch das ist keineswegs immer so eindeutig. Sind bestimmte Kriterien nicht erfüllt – zeigt das MRT-Bild beispielsweise nicht die typischen Veränderungen im Gehirn –, sprechen wir zunächst von einem »klinisch isolierten Syndrom« (KIS).

Neurologen stecken jedes Mal in einem Dilemma, wenn Patienten nach ihrer individuellen Prognose fragen. Wir wissen zwar, dass etwa die Hälfte aller KIS-Patienten innerhalb der nächsten zwei Jahre eine MS entwickeln. Doch ob und wann ein neuer Schub kommen wird, kann niemand sagen. Die multiple Sklerose hängt damit wie ein Damoklesschwert über den Betroffenen. Wir brauchen deshalb dringend Methoden, MS früher und dennoch zuverlässig zu diagnostizieren – ein Wunsch, der in den Mittelpunkt meiner Forschungsarbeit gerückt ist.

Bei der multiplen Sklerose handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bei den meisten Patienten schubförmig verläuft. Symptome wie Sehstörungen, Taubheitsgefühl oder Lähmungserscheinungen entwickeln sich innerhalb von Stunden, halten einige Tage bis Wochen an und gehen anschließend wieder zurück. Zwischen den einzelnen Schüben können wenige Wochen oder Mo-

nate liegen, mitunter aber auch Jahre. Das macht die klinisch sichere Diagnose selbst für erfahrene Neurologen so schwierig. Forscher suchen daher nach genetischen Besonderheiten, aber auch nach so genannten Biomarkern – also bestimmten Molekülen im Blut oder im Liquor, die MS-Patienten identifizieren helfen.

Es gilt als sicher, dass MS zu den Autoimmunerkrankungen zählt, bei denen die körpereigene Abwehr das Nervensystem attackiert (siehe »Gestörte Verbindung«, S. 74 und GuG 6/2005, S. 22). Es liegt daher nahe, sich bei der Suche nach Biomarkern auf das Immunsystem zu konzentrieren. Tatsächlich konnte erstmals 2012 im Blut von MS- sowie auch von KIS-Patienten ein bestimmter Antikörper identifiziert werden, der an einem Kaliumkanal namens KIR4.1 in der Zellmembran von Gliazellen des Gehirns bindet. Da sich das Immunmolekül gegen körpereigenes Gewebe richtet, sprechen wir von einem Autoantikörper (von griechisch: autos = selbst).

Zielkoordinaten KIR4.1

Kaliumkanäle wiederum regulieren den Ionenhaushalt und sind somit an elektrischen Vorgängen in erregbarem Gewebe wie den Nerven- und Muskelzellen beteiligt. Offensichtlich dockt der Autoantikörper genau dort an, wo das Kanalprotein aus der Zellmembran herausragt. Der Kanal kann damit möglicherweise seine Funktion nicht mehr erfüllen – neurologische Ausfälle wie Lähmungserscheinungen könnten die Folge sein.

Wir vermuten, dass der Kaliumkanal KIR4.1 zu den Angriffszielen des bei MS aus dem Ruder laufenden Immunsystems zählt. Da der Autoantikörper gegen diesen Kanal bei fast der Hälfte der von uns untersuchten Patienten vorkam, wir ihn aber nur sehr selten bei Menschen mit anderen neurologischen Erkrankungen und bei Gesunden überhaupt nicht fanden, könnte er als Biomarker die MS-Diagnostik zukünftig vereinfachen (siehe Fotos S. 76).

AUF EINEN BLICK

Außer Kontrolle

1 Bei multipler Sklerose greift das körpereigene Abwehrsystem die Myelinscheiden der Nervenzellen an.

2 Ein Autoantikörper, der sich gegen einen Kaliumkanal in der Membran von Gliazellen richtet, taucht fast nur bei MS-Patienten auf. Er könnte als Biomarker eine frühzeitige Diagnose erleichtern.

3 Neu zugelassene Medikamente, die nicht mehr gespritzt, sondern oral eingenommen werden, gelten als Hoffnungsträger in der MS-Therapie.

LESEN SIE AUCH:

»Wir machen große Fortschritte«

Interview mit Brigitte Wildemann, Leiterin der MS-Sprechstunde am Heidelberger Universitätsklinikum (S. 77)

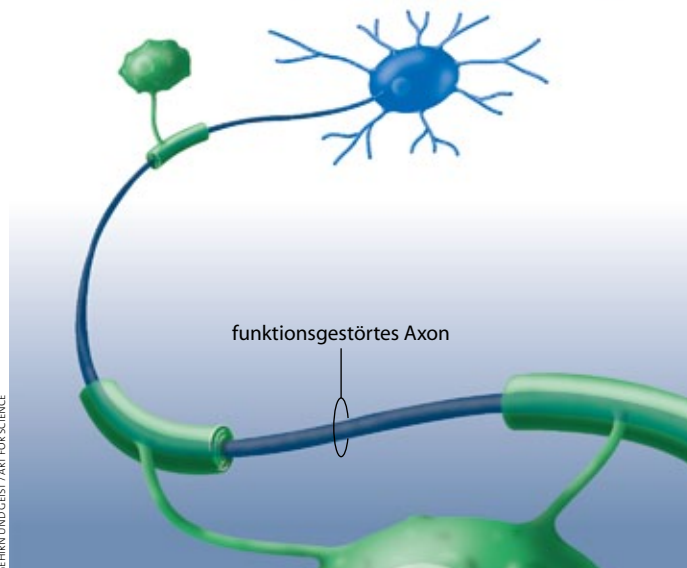
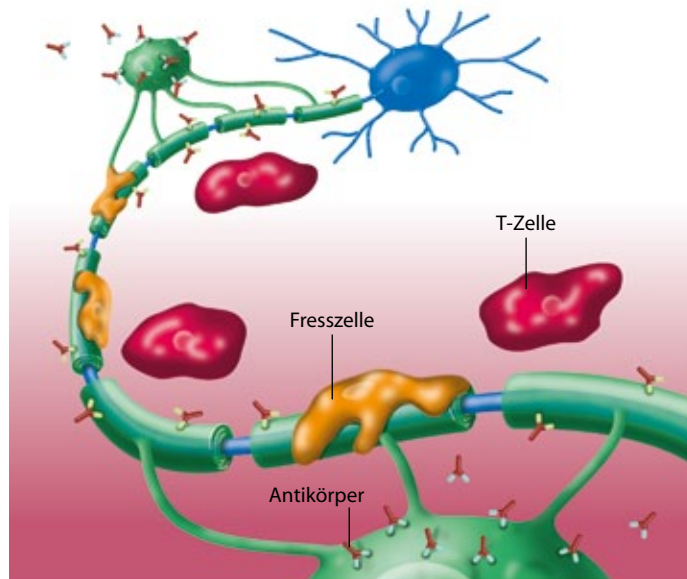
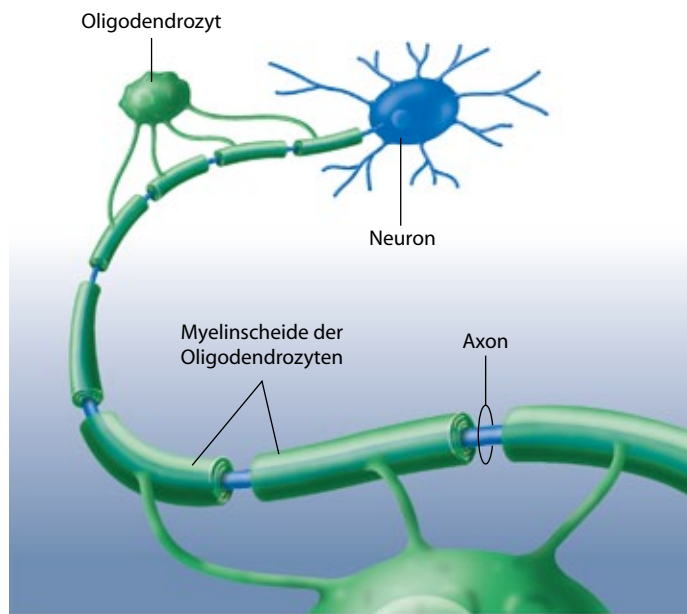
29. Mai 2013: Welt-MS-Tag

2008 schlugen die in der Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) organisierten Fachgesellschaften vor, mit einem Aktionstag die öffentliche Aufmerksamkeit für multiple Sklerose zu schärfen. Seit 2009 gilt der letzte Mittwoch im Mai als Welt-MS-Tag – in diesem Jahr also der 29.5. Zahlreiche Aktionen in Deutschland und in mehr als 60 weiteren Ländern informieren über die »Krankheit mit den 1000 Gesichtern«. Das diesjährige Motto lautet: »Die Zukunft gestalten – Perspektiven für junge Menschen mit MS«.

Geerbtes Leid

Genetiker unter der Leitung von Stephen Sawcer von der University of Cambridge entdeckten in einer groß angelegten Studie mit knapp 10 000 MS-Patienten 29 bisher unbekannte genetische Varianten, die mit der Entstehung von multipler Sklerose zusammenhängen. 23 Risikogenversionen konnten sie zusätzlich bestätigen. Viele dieser Erbfaktoren spielen für die Funktion von T-Zellen eine Rolle.

(The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, The Wellcome Trust Case Control Consortium: Genetic Risk and a Primary Role for Cell-Mediated Immune Mechanisms in Multiple Sclerosis. In: Nature 476, S. 214 – 219, 2011)



Gestörte Verbindung

Primäres Angriffsziel der multiplen Sklerose (MS) sind die Oligodendrozyten im Gehirn und Rückenmark. Diese zählen zu den das Nervensystem unterstützenden Gliazellen und bilden normalerweise die Myelinscheiden, welche die Neurone schützend umhüllen. Das sorgt wiederum für eine schnelle Reizweiterleitung entlang der Zellfortsätze, der so genannten Axone.

Fehlgeleitete weiße Blutkörperchen, so genannte T-Zellen, passieren ungehindert die Blut-Hirn-Schranke und greifen die Oligodendrozyten an. Die T-Zell-Attacke löst weitere Immunreaktionen aus; Antikörper und Fresszellen werden mobilisiert. Darunter findet sich auch der Antikörper, der an den Kaliumkanal KIR4.1 auf der Oligodendrozytenmembran bindet.

Infolge der Attacke aus dem Immunsystem entzündet sich die Myelinscheide und wird nach und nach zerstört. Die Nervenzellen leiten Signale immer langsamer weiter, bis der Signalfluss schließlich vollkommen zusammenbricht. Ausfallerscheinungen wie Seh- und Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühle oder Lähmungen sind das Resultat.

Wir hoffen auch, dass sich mit Hilfe des Autoantikörpers bei KIS-Patienten zukünftig besser vorhersagen lässt, ob sich eine MS entwickelt oder nicht. Welche Rolle er bei der Entstehung der Krankheit genau spielt, ist bislang allerdings noch unklar.

Die Suche nach den Ursachen der multiplen Sklerose beschäftigt uns Neurologen schon seit Langem. Eine überraschende Antwort gaben 2011 Forscher um Hartmut Wekerle und Gurumoorthy Krishnamoorthy vom Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried. Ihnen zufolge liegt der Auslöser für das fehlgesteuerte Immunsystem an einem Ort, der auf den ersten Blick gar nichts mit einer Erkrankung des Nervensystems zu tun zu haben scheint: im Darm.

Wie Krishnamoorthys Team zufällig beobachtete, blieben gentechnisch veränderte Mäuse, die den Forschern als Modellorganismen für MS dienen, völlig gesund, wenn sie in keimfreier Umgebung lebten. Kamen sie jedoch mit Bakterien der normalen Darmflora in Kontakt, entwickelten sie eine MS-ähnliche Erkrankung. Weitere Versuche zeigten dann, dass die Krankheit tatsächlich im Verdauungstrakt begann: Bei gesunder Darmflora entstanden nur dort jene fehlprogrammierten Immunzellen, die später die Nervenzellen attackierten (siehe GuG 1-2/2012, S. 11).

Abgestufte Therapie

Die Wissenschaftler wollen nun klären, welche Bakterien genau die Überreaktion des Immunsystems hervorrufen. In einem weiteren Schritt sollen menschliche Darmbakterien von MS-Patienten in die Labortiere eingeschleust werden, um die Immunantwort zu beobachten. Möglicherweise können krankheitsspezifische Bakterien als Biomarker fungieren und auf lange Sicht neue Therapien eröffnen, die direkt im Darm ansetzen anstatt wie bisher üblich beim Immunsystem.

Die Suche nach den Ursachen der Erkrankung dient natürlich einem vorrangigen Ziel: Wie lässt sich MS heilen? Das ist leider immer noch nicht möglich. Dennoch können wir auch im Bereich der Therapie einige Fortschritte verzeichnen. Konnten Neurologen noch vor zehn Jahren nur aus wenigen Behandlungsoptionen auswählen, so steht uns heute eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, mit denen sich die zuneh-



Prominente Patientin

Eine von derzeit rund 120 000 MS-Kranken in Deutschland ist die rheinland-pfälzische Ministerpräsidentin Malu Dreyer.

mende Behinderung zumindest verzögern lässt (siehe auch Interview ab S. 77).

Wir unterscheiden hierbei zwischen Basis-, akuter Schub- und Eskalationstherapie. In der Basistherapie müssen sich Patienten bislang regelmäßig Wirkstoffe wie Beta-Interferone oder Glatirameracetat unter die Haut oder in den Muskel spritzen. Viele Betroffene empfinden das als sehr lästig; insbesondere KIS-Patienten – bei denen es ja noch unklar ist, ob sie überhaupt an MS erkranken werden – zögern deshalb häufig den Beginn einer solchen Therapie hinaus.

Wissenschaftler fahnden folglich nach neuen Wirkstoffen, die einfach geschluckt werden können. Mit den beiden Substanzen Teriflunomid und Fumarat scheinen solche Mittel jetzt endlich MS-Patienten zur Verfügung zu stehen. Wie eine internationale Forschergruppe unter Leitung des Neurologen Paul O'Connor von der University of Toronto 2011 belegte, reduziert Teriflunomid die Schubrate und das Fortschreiten der Krankheit innerhalb von zwei Jahren. Das Medikament hilft nach einer Vergleichsstudie ähnlich wie unter die Haut injizierte Beta-Interferone. Es wirkt

ANZEIGE



*Jeder 10. Demenzkranke
leidet an einem
Altershydrozephalus!*

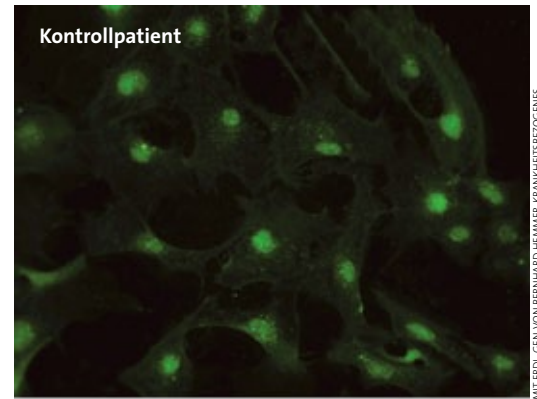
www.nph-info.de

NPH info

Normaldruckhydrozephalus
erkennen und behandeln

Der Übeltäter unterm Mikroskop

Der grün markierte Autoantikörper gegen KIR4.1 bindet in einer Blutprobe eines MS-Patienten an die Membran von Gliazellen und macht sie so sichtbar (links). Bei einem Vergleichspatienten, der unter einer anderen neurologischen Krankheit leidet, ist der Autoantikörper nicht nachweisbar (rechts).



MIT FRIEDRICH VON BERNHARDT HEMMER, KLINIK FÜR NEUROLOGIE, KOMPETENZNETZ MULTIPLESKLEROSE



Literaturtipp

Auf und ab – Leben mit MS
Sonderpublikation der Hertie-Stiftung und der Klaus Tschira Stiftung zum Welt-MS-Tag 2013

Weblinks

Autor Bernhard Hemmer schildert seine Forschungen: dasgehirn.info/entdecken/krankheiten-1/multiple-sklerose-2013-bernhard-hemmer

Das Kompetenznetz Multiple Sklerose bietet aktuelle Informationen: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Die Deutsche MS-Gesellschaft vertritt Patienten: www.dmsg.de

Quelle

Srivastava, R. et al.: Potassium Channel KIR4.1 as an Immune Target in Multiple Sclerosis. In: New England Journal of Medicine 367, S. 115–123, 2012

Weitere Quellen im Internet: www.gehirn-und-geist.de/artikel/1191025

entzündungshemmend, indem es die Teilung von Immunzellen unterdrückt. Allerdings leiden manche Patienten unter Magen-Darm-Beschwerden, und auch die Leberwerte müssen regelmäßig kontrolliert werden.

Gezielter Eingriff

Fumarat greift ebenfalls in das Abwehrsystem ein, unterdrückt aber nicht die Immunantwort, sondern programmiert Zellen des Immunsystems um, so dass sich das Verhältnis der Immunzelltypen verschiebt. Außerdem aktiviert es ein Protein namens NF-E2-related Factor 2, das für den Abbau beschädigter Proteine sorgt. Forscher um Ralf Gold von der Ruhr-Universität Bochum wiesen 2012 nach, dass Fumarat die jährliche Schubrate sowie eventuell auch das Fortschreiten der Behinderung verzögert. Soweit wir das heute beurteilen können, ist das Präparat relativ sicher. Magen-Darm-Beschwerden sowie Hautrötungen treten zwar mitunter auf, scheinen aber nach wenigen Behandlungswochen wieder zurückzugehen.

Beide Medikamente dürfte die Europäische Arzneimittelbehörde in Kürze zur Basistherapie zulassen. Trotz der viel versprechenden Studienergebnisse müssen wir jedoch abwarten, ob sich die neuen Mittel auch für eine Langzeittherapie eignen.

Wenn die Schübe trotz Medikamenten weiterhin auftreten oder die Krankheit bereits von Beginn an sehr schwer verläuft, greifen Ärzte zur Eskalationstherapie. Hier konnten Pharmakologen in den letzten Jahren eine ganze Palette von Substanzen entwickeln. An die Stelle von Chemotherapeutika, die Immunzellen wahllos abtöten, rückten nun Medikamente, die gezielt be-

stimmte Komponenten des Immunsystems unterdrücken. Dazu gehören Arzneistoffe wie Natalizumab und Fingolimod. Ersteres blockiert die Blut-Hirn-Schranke und verhindert so, dass Immunzellen in das entzündete Nervengewebe einwandern. Letzteres setzt noch eine Stufe früher an: Es unterdrückt das Auswandern der Immunzellen aus den Lymphknoten.

Beide Medikamente greifen also tief ins Immunsystem ein und sind daher nicht ganz ungefährlich. So erhöht Natalizumab das Risiko für eine schwere Hirnerkrankung, die als progressive multifokale Leukenzephalopathie bekannt ist. Als Auslöser gilt das so genannte JC-Virus, das sich mittels eines Bluttests aber leicht nachweisen lässt, um so das Risiko abzuschätzen.

Neurologen sind somit auch bei der Therapie auf Biomarker angewiesen, gerade weil das Spektrum unserer Behandlungsoptionen immer breiter wird. Solange die Ursachen der multiplen Sklerose unklar sind, müssen wir jeden Patienten möglichst früh behandeln – und zwar so, dass Risiken und Nutzen in einem angemessenen Verhältnis zueinander stehen. Biomarker, die lediglich dazu beitragen, die Krankheit besser zu verstehen, genügen uns nicht. Vielmehr brauchen wir klare Anhaltspunkte, um zu entscheiden, ob sich eine bestimmte Therapie für einen Patienten eignet oder nicht. ~



Bernhard Hemmer ist Neurologe und Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Er ist zudem Sprecher des Kompetenznetzes Multiple Sklerose und engagiert sich in der Deutschen MS-Gesellschaft im Vorstand des Ärztlichen Beirats.