

Angriff auf den Wasserkanal

Die Neuromyelitis optica – lange als besonders gravierende Form der multiplen Sklerose verkannt – gilt heute als eigenständige Krankheit. **Friedemann Paul** von der Charité Berlin erklärt die Hintergründe des tückischen Leidens, bei dem Wasserkanäle in der Membran von Nervenzellen durch Antikörper zerstört werden.

VON FRIEDEMANN PAUL

AUF EINEN BLICK

Neurone in Gefahr

1 Neuromyelitis optica ist eine seltene, aber oft heftig verlaufende Autoimmunkrankheit, die zu Erblindung und Querschnittslähmung führen kann.

2 Vom eigenen Immunsystem produzierte Antikörper attackieren den Wasserkanal Aquaporin-4 in den Astrozyten des Sehnervs und im Rückenmark, was die neurologischen Ausfälle verursacht.

3 Die Krankheit galt lange als Sonderform der viel häufiger auftretenden multiplen Sklerose. Durch Nachweis der Aquaporin-4-Antikörper lässt sie sich heute meist sicher diagnostizieren. Eine Heilung gibt es bislang jedoch nicht.

Es traf sie wie aus heiterem Himmel: Von einem Tag auf den anderen konnte Bettina K. ihre Arme und Beine kaum noch bewegen. Die Ärzte der neurologischen Klinik, in welche die 51-jährige eingeliefert wurde, diagnostizierten eine so genannte Tetraparese, also eine Lähmung aller vier Gliedmaßen. Sofort begannen sie, nach den Ursachen zu fahnden.

Per Lumbalpunktion untersuchten sie zunächst das Nervenwasser im Rückenmark: ohne auffälligen Befund. Elektrophysiologische Messungen wiesen dann auf eine gestörte Übertragung der Nervenimpulse hin. Bluttests ergaben keine klaren Ergebnisse; bakterielle Infektionen, Rheuma oder Vitaminmangel als Krankheitsursache ließen sich immerhin ausschließen. Eine Aufnahme des Gehirns per Magnetresonanztomografie (MRT) war ebenfalls unauffällig; erst das MRT-Bild der Wirbelsäule lieferte zumindest eine Erklärung für die Lähmungserscheinungen: eine erhebliche Schwellung im Rückenmark des Halses (siehe Bild rechts).

Doch was steckte dahinter? Eine Entzündung, eine Durchblutungsstörung oder gar ein Tumor? Die behandelnden Neurologen blieben ratlos. Der Zustand von Bettina K. verschlechterte sich, die Ärzte mussten schnell handeln. Sie verabreichten intravenös Kortison in hohen Dosen – ohne wesentlichen Erfolg. Schließlich verlegten sie die Patientin in eine neurochirurgische Abteilung, um den Krebsverdacht abklären zu lassen. Die Analyse der operativ entnommenen Gewebeprobe erbrachte jedoch immer noch keine klaren Ergebnisse. Die Ärzte konnten

lediglich eine »Nekrose in Abräumung« nachweisen, also abgestorbenes Gewebe, das von körpereigenen Fresszellen beseitigt wird. Was diese Nekrose auslöste, blieb rätselhaft.

Der Eingriff zog allerdings erhebliche Komplikationen für Frau K. nach sich: Die Lähmungen verschlimmerten sich, und Nervenwasser lief aus dem Rückenmark ins Gewebe, so dass mehrfach nachoperiert werden musste. Bettina K. war verzweifelt. Die Diagnose im Arztbrief lautete: »spinale Nekrose unklarer Ätiologie« – Untergang von Rückenmarksgewebe unbekannter Ursache. Trotz aufwändiger Rehamassnahmen blieb die Frau an den Rollstuhl gefesselt.

Viel später holt sie sich Rat in der Berliner Charité und sucht die dortige Spezialprechstunde für entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf. Bei der Sichtung der Unterlagen stolpern die Mediziner über den ungewöhnlichen Befund an der Halswirbelsäule. Sie entnehmen erneut eine Blutprobe, um nach einem bestimmten Eiweißstoff zu suchen: einen Antikörper gegen ein Kanalprotein in Zellen des Gehirns und des Rückenmarks, den so genannten Aquaporin-4-Wasserkanal. Der Verdacht bestätigt sich – Bettina K. leidet an Neuromyelitis optica (kurz NMO).

Lange betrachteten Mediziner dieses Krankheitsbild lediglich als eine seltene, aber besonders schwer verlaufende Form der multiplen Sklerose (siehe auch G&G 6/2005, S. 22). Doch in den letzten Jahren verdichteten sich die Hinweise, dass es sich bei NMO tatsächlich um eine eigenständige Krankheit handelt. Vor allem die



Entdeckung der vom eigenen Immunsystem produzierten Antikörper zeigte, dass sich NMO grundsätzlich von der multiplen Sklerose unterscheidet.

Bereits 1870 beschrieb der englische Arzt Clifford Allbutt (1836–1925) die Krankheit. Sein französischer Kollege Eugène Devic (1858–1930) berichtete 1894 über 16 Patienten mit Sehstörungen und nahezu gleichzeitig aufgetretenen Lähmungserscheinungen – seitdem wird das Leiden auch Devic-Syndrom genannt.

Rasch fortschreitende Symptome

Neuromyelitis optica gehört zu den autoimmun bedingten Erkrankungen des Zentralnervensystems. Typischerweise entzündeten sich vor allem die Sehnerven (griechisch *optikos* = das Sehen betreffend) und das Rückenmark (griechisch *myelos* = Mark). Innerhalb von Stunden bis Tagen treten meist schmerzlose, aber hochgradige Sehstörungen auf einem oder beiden Augen auf, die bis zur vollständigen Erblindung führen können. Ist wie bei Bettina K. das Rückenmark betroffen, kommt es zu Lähmungen unterschiedlicher Schweregrade in den Extremitäten; schlimmstenfalls sind die Patienten komplett querschnittsgelähmt.

Die entzündlichen Attacken auf das Rückenmark und die Sehnerven können gleichzeitig auftreten, häufiger jedoch liegen mehr oder weniger lange Abstände von Monaten bis Jahren zwischen den einzelnen Schüben. Auch erleiden nicht alle Betroffenen sowohl Sehnerv- als auch Rückenmarksentzündungen, bei man-

chen Patienten zeigt sich jeweils nur eine Erscheinungsform der Krankheit; man spricht dann von NMO-Spektrum-Erkrankungen.

Glücklicherweise ist NMO höchst selten; in Deutschland leben vermutlich nicht mehr als 1000 bis 1500 Erkrankte. Allerdings müssen wir von einer sehr hohen Dunkelziffer ausgehen, da die korrekte Diagnose entweder gar nicht oder wie bei unserer Patientin K. erst nach langem Krankheitsverlauf erfolgt.

Auf die ersten Hinweise, dass im Gehirn von NMO-Patienten Antikörper eine entscheidende Rolle spielen könnten, stießen Wissenschaftler um die Neurologin Claudia Lucchinetti von der Mayo Clinic in Rochester (US-Bundesstaat Minnesota) im Jahr 2002. Lucchinettis Institutskollegin Vanda Lennon konnte 2004 diese Antikörper isolieren und ein Jahr später deren Angriffsziel identifizieren: den Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4). Derartige Wasserkanäle kommen in praktisch allen Geweben und Organen des Körpers vor – vor allem in solchen, die große Flüssigkeitsmengen bewältigen müssen wie etwa die Niere, die Magen- und Darmschleimhaut, die Speicheldrüsen, aber eben auch das Zentralnervensystem.

Dass es Proteine gibt, die den Wassertransport über die Zellmembranen ermöglichen, wurde lange angezweifelt. Erst 1988 konnte der amerikanische Chemiker Peter Agre derartige »Aquaporine« nachweisen – eine Entdeckung, die 2003 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde. Inzwischen kennen wir die Struktur dieser Moleküle recht genau (siehe Grafik

FATALE VERDICKUNG

Diese magnetresonanztomografische Aufnahme offenbart eine Schwellung und Entzündung (siehe Pfeil) im Bereich der Halswirbelsäule einer gelähmten Patientin – ein typisches Symptom für Neuromyelitis optica.

Rat und Hilfe

Seit 2008 gibt es mit der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) ein deutschlandweites Netz von Kliniken, die Expertenrat anbieten und auch wissenschaftlich kooperieren, um die Diagnose und Behandlung von NMO-Patienten zu verbessern:

www.nemos-net.de

WASSER MARSCH!

Dieses Strukturmodell eines Aquaporins zeigt das Protein in der Zellmembran. Die Eiweißkette bildet eine Pore, durch die Wassermoleküle hindurchtreten können. Die positiven Ladungen im Innern des Kanals verhindern, dass andere Ionen wie beispielsweise Protonen ihn passieren können.

unten). Das Eiweißgerüst bildet tatsächlich eine Pore in der Zellmembran – es handelt sich jedoch keineswegs um ein schlichtes Loch; vielmehr arbeitet der Kanal hochselektiv und lässt lediglich Wasser, aber keine Ionen hindurch.

Im menschlichen Körper gibt es mindestens zwölf verschiedene Aquaporine; im ZNS gilt Aquaporin-4 als häufigster und wichtigster Wasserkanal. Hier sitzt er vor allem in den Astrozyten. Diese neuronalen Hilfszellen stützen einerseits das Hirngewebe, sind andererseits aber auch an der neuronalen Signalübertragung beteiligt (siehe G&G 4/2004, S. 38). Außerdem bilden sie einen wichtigen Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke, die das Denkorgan vor schädlichen Substanzen schützt (siehe G&G 3/2006, S. 42). Die AQP4-Proteine der Astrozyten erfüllen somit eine wichtige Funktion: Sie kontrollieren den Wasseraustausch zwischen Blut und Hirnflüssigkeit sowie dem Nervengewebe.

Die AQP4-Antikörper, die das Immunsystem der NMO-Patienten produziert, zerstören nun die Aquaporine der Astrozyten und schädigen damit das Hirngewebe. Wie Alan Verkman von der University of California in San Francisco 2005 berichtete, regeln AQP4-Proteine jedoch nicht nur den Flüssigkeitshaushalt, sondern beeinflussen auch die Erregbarkeit der Neurone. Der immunologische Angriff auf die Wasserkanäle dürfte daher die Kommunikation der Hirnzellen empfindlich stören und somit die neurologischen Ausfälle der NMO auslösen.

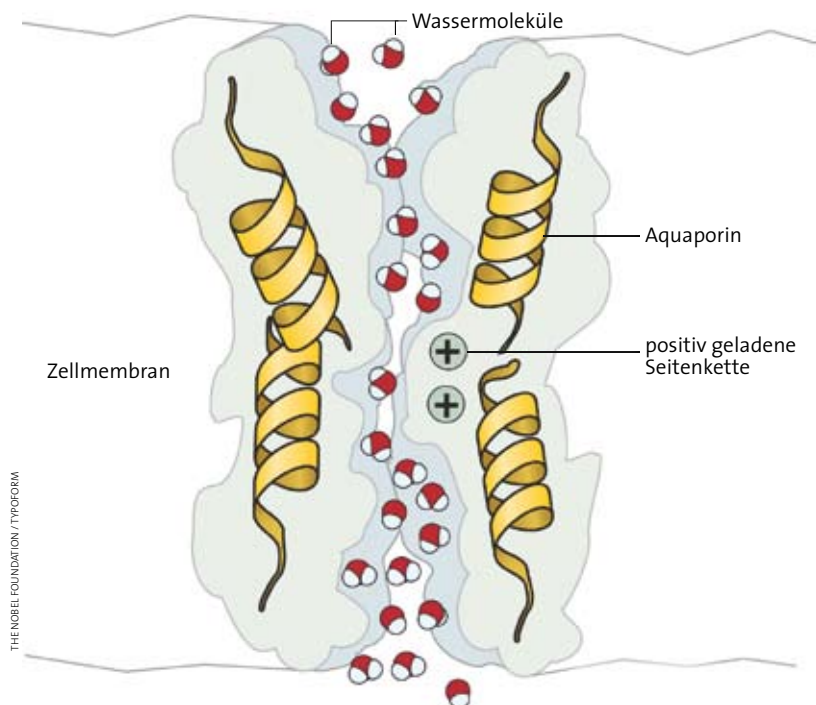
Warum sich allerdings die Attacke fast nur auf die Sehnerven und das Rückenmark beschränkt, während der Rest des Zentralnervensystems nahezu ungeschoren davonkommt, wissen wir nicht. Wir müssen auch davon ausgehen, dass Teile des zellulären Immunsystems wie die T-Lymphozyten ebenfalls am Krankheitsbild beteiligt sind. Die Forschung auf diesem Gebiet steht noch ganz am Anfang.

Sichere Diagnose ...

Die Entdeckung des hochspezifischen Antikörpers gegen Aquaporin-4 gab uns endlich ein entscheidendes Werkzeug in die Hand, um NMO sicher zu diagnostizieren: 2007 haben wir an der Berliner Charité gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen in Deutschland und Europa einen Test entwickelt, mit dem Ärzte diesen Antikörper nachweisen können. Seitdem haben sich die Labortests auf AQP4-Antikörper kontinuierlich verbessert; in manchen Verfahren gelingt der Antikörperrnachweis bereits bei über 80 Prozent der NMO-Patienten. Im Gegensatz zur NMO finden wir bei der schätzungsweise 100-mal häufiger auftretenden multiplen Sklerose – etwa 120 000 Deutsche leiden darunter – so gut wie nie AQP4-Antikörper. Multiple Sklerose gehört zwar ebenfalls zu den neurologischen Autoimmunkrankheiten; hier sind es jedoch vor allem T-Lymphozyten des körpereigenen Immunsystems und nicht Antikörper, welche die neurologischen Ausfälle verursachen.

Mittels des Antikörpertests können wir heute diese beiden Erkrankungen in den meisten Fällen voneinander unterscheiden – vorausgesetzt, die behandelnden Ärzte ziehen bei der Abklärung neurologischer Symptome NMO überhaupt in Betracht. Leider kennen jedoch immer noch zu viele Nervenärzte dieses Krankheitsbild wegen seiner Seltenheit kaum. Welche desaströsen Folgen dies haben kann, musste Bettina K. leidvoll erfahren.

Die meisten NMO-Fälle dürften nach wie vor als multiple Sklerose fehldiagnostiziert sein. Schwierig wird die Abgrenzung besonders dann, wenn der Antikörpertest negativ ausfällt. Dann müssen weitere Befunde bei der Differenzialdiagnose helfen. Hierzu gehört das MRT des Rückenmarks, das wie bei Frau K. charakteristischerweise eine Entzündung zeigt, die sich über mehr als drei Wirbelkörper ausbreitet; im Extremfall kann das gesamte Rückenmark entzündet sein. Bei multipler Sklerose kommt dieser Befund so gut wie nie vor, und auch sonst gibt es nur wenige andere neurologische Erkrankun-



Offene Fragen der Forschung

Mit dem Aquaporin-4-Antikörper verfügen Mediziner über einen wichtigen Marker für Neuromyelitis optica. Doch bei bis zu 40 Prozent der NMO-Patienten lässt er sich nicht nachweisen. Gibt es noch weitere Autoantikörper gegen AQP4? Für die Betroffenen wäre es auch wichtig zu wissen, inwieweit sich mit der Kontrolle des Antikörperspiegels eingeleitete Therapien überwachen lassen. Derzeit wird außerdem intensiv erforscht, ob andere Teile des Immunsystems wie beispielsweise T-Lymphozyten – ähnlich wie bei multipler Sklerose – ebenfalls an der Entstehung von NMO beteiligt sind. Des Weiteren fahnden Pharmazeuten und Mediziner nach wirkungsvolleren Immuntherapeutika. Neu entwickelte monoklonale Antikörper könnten hier einen Weg weisen.

gen, die ähnliche Veränderungen des Rückenmarks verursachen.

Patienten, die zum ersten Mal mit der Diagnose NMO konfrontiert werden, fragen verständlicherweise, ob sich ihr Leiden weiter verschlimmern wird und wie es sich behandeln lässt. Die Antwort ist schwierig. Wegen der Seltenheit der Erkrankung verfügen wir nur über wenige Daten, und die Prognose im Einzelfall ist – wie bei jeder chronischen Erkrankung – kaum abschätzbar. Aus älteren Fallserien wissen wir, dass NMO in der Regel wesentlich schlimmer verläuft als multiple Sklerose. Viele NMO-Patienten sind bei gleich langem Krankheitsverlauf deutlich stärker beeinträchtigt; etliche erblinden oder sind an den Rollstuhl gefesselt. Eine rechtzeitige und korrekte Diagnose bleibt daher entscheidend, um eine geeignete Therapie einleiten zu können.

... schwierige Therapie

Wie sähe diese aus? Wir müssen hierbei zwischen der Behandlung eines Schubs und einer längerfristigen Immuntherapie unterscheiden. Im Schub verabreichen Ärzte meist hoch dosierte Kortisonpräparate. Leider sprechen etliche Betroffene darauf nicht gut an – trotz einer mehrtägigen Infusionstherapie gehen die neurologischen Ausfälle nur unvollständig zurück. In diesem Fall kann eine »Blutwäsche« mittels Plasmapherese weiterhelfen, bei der eine Maschine die krank machenden Antikörper aus dem Blut des Patienten herausfiltert.

Das Verfahren belastet allerdings die Patienten und ist nicht ganz risikoarm; es kann beispielsweise zu Infektionen, Kreislaufproblemen, Thrombosen und Lungenembolien kommen. Bei vielen Betroffenen bessern sich die neurologischen Störungen im Verlauf der Plasmapheresebehandlung jedoch deutlich. Letztlich

müssen Arzt und Patient gemeinsam den therapeutischen Nutzen gegen die möglichen Risiken abwägen.

Die längerfristige Immuntherapie soll das körpereigene Immunsystem so weit unterdrücken, dass die Produktion der AQP4-Antikörper ausbleibt. Hierzu stehen uns verschiedene Immunsuppressiva zur Verfügung: Azathioprin, Prednisolon, Mitoxantron sowie Rituximab – ein künstlicher monoklonaler Antikörper, der die Vorläuferzellen der Antikörper produzierenden Plasmazellen hemmt.

All diese Präparate können auf lange Sicht erhebliche Nebenwirkungen wie Infektionen oder auch Krebs nach sich ziehen und dürfen nur von erfahrenen Ärzten eingesetzt werden. Das Blutbild muss regelmäßig kontrolliert werden; mitunter gilt es, die Therapie nach einigen Jahren zu unterbrechen oder ganz abzusetzen. Erschwerend kommt hinzu, dass typische Medikamente gegen multiple Sklerose wie Natalizumab oder Beta-Interferone bei NMO nicht wirken oder sogar schaden – was die Notwendigkeit einer frühzeitigen Differenzierung zwischen beiden Krankheiten unterstreicht.

Neuromyelitis optica bleibt ein schlimmes Leiden, das sich nur schwer behandeln lässt – von einer echten Heilungschance sind wir noch weit entfernt. Seit der Entdeckung der Autoantikörper gegen den AQP4-Wasserkanal kennen wir aber immerhin einen wichtigen Mechanismus der Krankheit und können sie meist sicher von der multiplen Sklerose unterscheiden. Eine frühzeitige und korrekte Diagnose ist der erste Schritt zur Linderung. ~

Friedemann Paul ist Oberarzt an der Klinik für Neurologie der Charité und Professor für Klinische Neuroimmunologie am Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure in Berlin.

QUELLEN

Jarius, S. et al.: Mechanisms of Disease: Aquaporin-4 Antibodies in Neuromyelitis Optica. In: Nature Clinical Practice Neurology 4, S. 202–214, 2008

Jarius, S., Wildemann, B.: AQP4 Antibodies in Neuromyelitis Optica: Diagnostic and Pathogenetic Relevance. In: Nature Reviews Neurology 6, S. 383–392, 2010

Paul, F. et al.: Neues zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. In: Deutsche medizinische Wochenschrift 133, S. 1125–1129, 2008

Trebst, C. et al.: Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe. In: Der Nervenarzt 10.1007/s00115-010-3192-4, 2011

Weitere Quellen im Internet:
www.gehirn-und-geist.de/artikel/1071560