

2

# LERNKOMPENDIUM

Pathoimmunologie

 NOVARTIS

MS  
AKADEMIE



*„Also lautet ein  
Beschluss,  
dass der Mensch was  
lernen muss.“*

Wilhelm Busch

# VORWORT

Liebe MS-Nurse,

die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems.<sup>1</sup> Fehlgesteuerte Mechanismen des menschlichen Abwehrsystems richten sich gegen Zellen und Strukturen des Gehirns und Rückenmarks. Dabei können akute entzündliche Episoden auftreten, die sich klinisch als Schübe zeigen oder auch unbemerkt ablaufen können.<sup>2</sup> Darüber hinaus bestimmen chronische Entzündungsprozesse<sup>3</sup> über ein schubunabhängiges Fortschreiten der Behinderung den langfristigen Verlauf der Erkrankung maßgeblich mit.

Trotz jahrzehntelanger Forschung ist der eigentliche Auslöser der MS, falls es einen solchen überhaupt gibt, nach wie vor unbekannt.<sup>4</sup> Erhebliche Fortschritte gab es jedoch in der Aufklärung der immunologischen Vorgänge, die diese chronische Erkrankung vorantreiben.<sup>5</sup> Die bisher verfügbaren Medikamente können den Verlauf bei vielen Patienten günstig beeinflussen – jedoch die Erkrankung wohl nicht völlig zum Stillstand oder gar zur Ausheilung bringen.<sup>6</sup> Daher sind die Krankheitsmechanismen nach wie vor ein wichtiger Gegenstand der Forschung und die Erkenntnislage ändert sich rasch. Dabei lernen wir einiges auch aus der Erforschung der Effekte von wirksamen MS-Medikamenten auf das Immunsystem.

Dieses Lernkompendium fasst aktuelle Vorstellungen zu immunologischen Vorgängen bei der MS zusammen – und soll helfen, die Wirkweise moderner MS-Medikamente besser zu verstehen. Es baut auf den Grundlagen des Lernkompendiums Immunologie auf. Begriffe und Prinzipien, die wir hier als bekannt voraussetzen, sind dort erläutert.

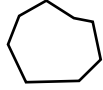
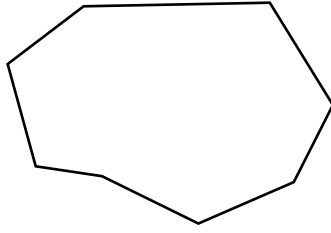
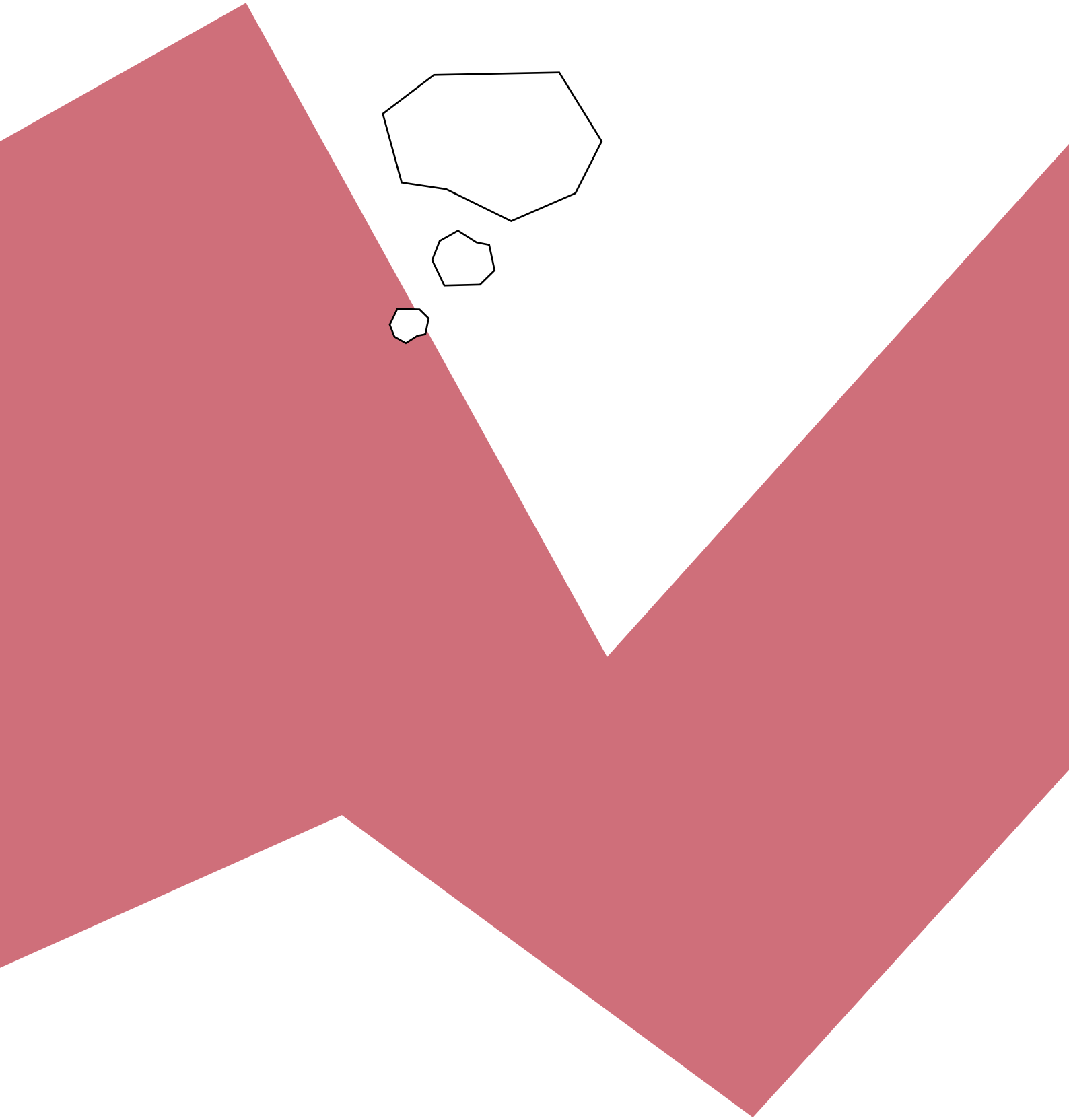
Bei der MS treffen die zwei komplexesten Systeme des menschlichen Körpers aufeinander – das Immun- und das Nervensystem. Es ist daher nicht erstaunlich, dass

die immunologische Forschung mit ihrem rasch wachsenden Werkzeugkasten an raffinierten Methoden nicht nur alte Erkenntnisse mit neuen Techniken überprüft, sondern darüber hinaus auch immer wieder völlig neue Einsichten in die Erkrankung gewinnt. Dieses Kompendium kann deshalb nur eine Momentaufnahme sein und wir dürfen auf neue Entdeckungen gespannt sein.

**Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Einstieg ins spannende Universum der Pathoimmunologie!**

Ihr  
Priv.-Doz. Dr. Mathias Buttmann  
Chefarzt der Klinik für Neurologie  
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

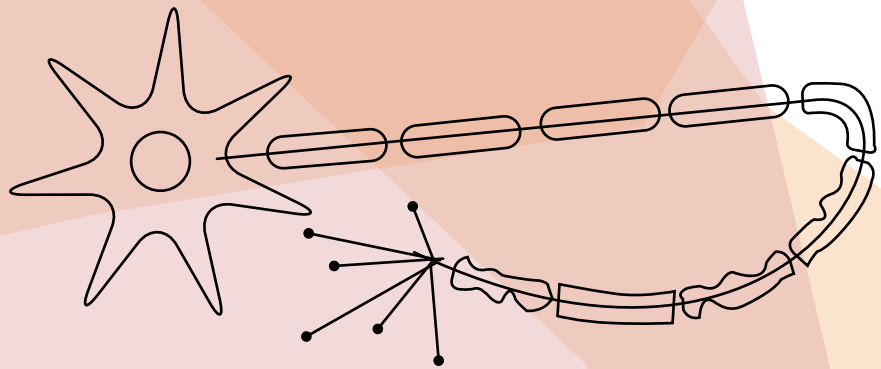






# INHALT

MS - EINE AUTOIMMUNE ODER IMMUNVERMITTELTE ERKRANKUNG? _____	6
URSACHEN DER MS _____	8
IMMUNBEDINGTE KRANKHEITSPROZESSE BEI DER MS - EIN ÜBERBLICK _____	10
STÖRUNGEN DER BLUT-HIRN-SCHRANKE _____	14
DIE ROLLE VON ANTIKÖRPERN BEI DER MS _____	16
B- UND T-ZELLEN: KOOPERATIONSPARTNER IM ENTZÜNDUNGSGESCHEHEN _____	18
MIKROGLIA - AMOKLAUF DER IMMUNPATROUILLE IM GEHIRN _____	20
IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI MS _____	21
WIRKPRINZIPIEN IMMUNOLOGISCHER THERAPIEN BEI MS _____	22
EIN KLEINER SELBSTTEST _____	24



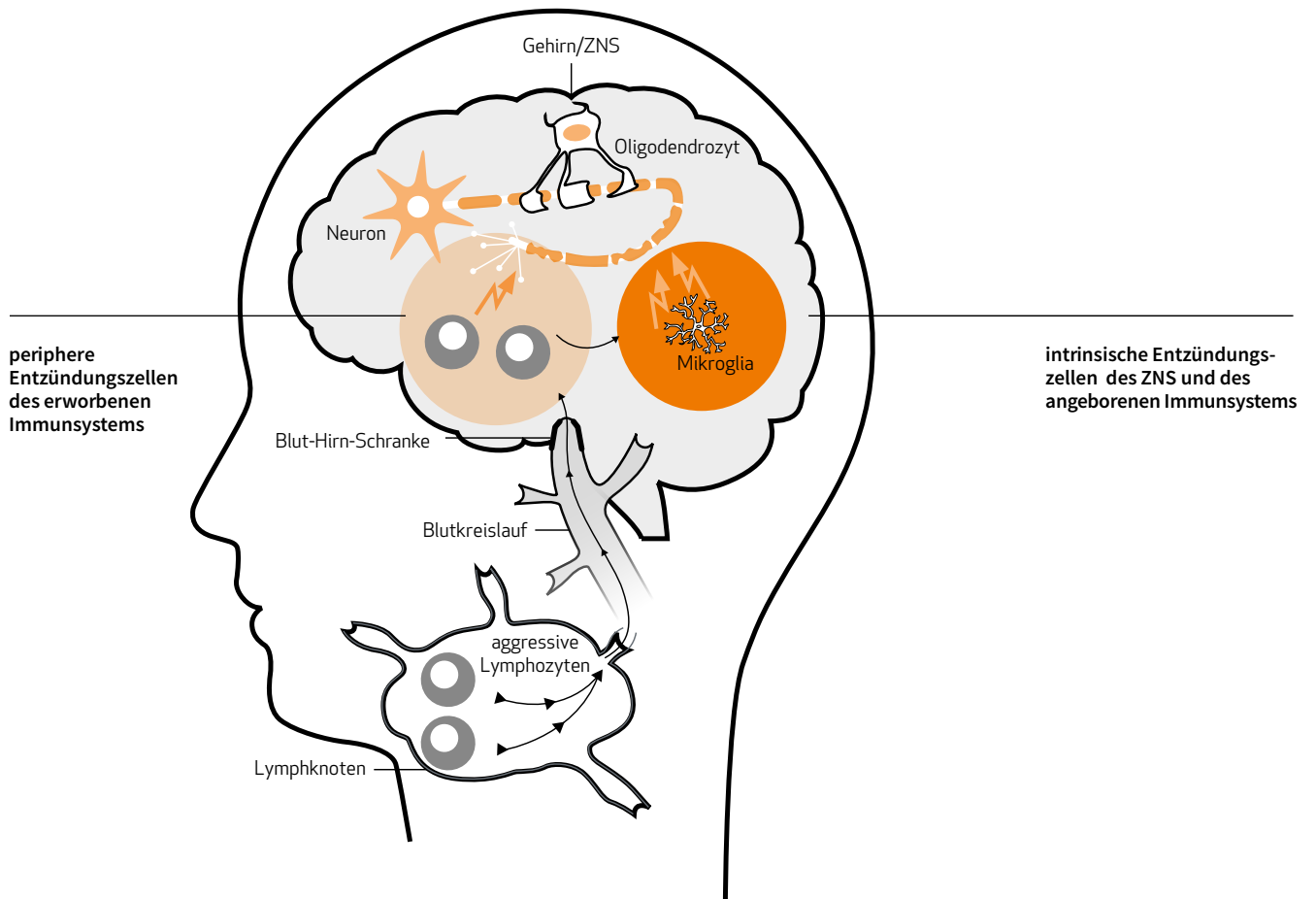
## MS – EINE AUTOIMMUNE ODER IMMUNVERMITTELTE ERKRANKUNG?

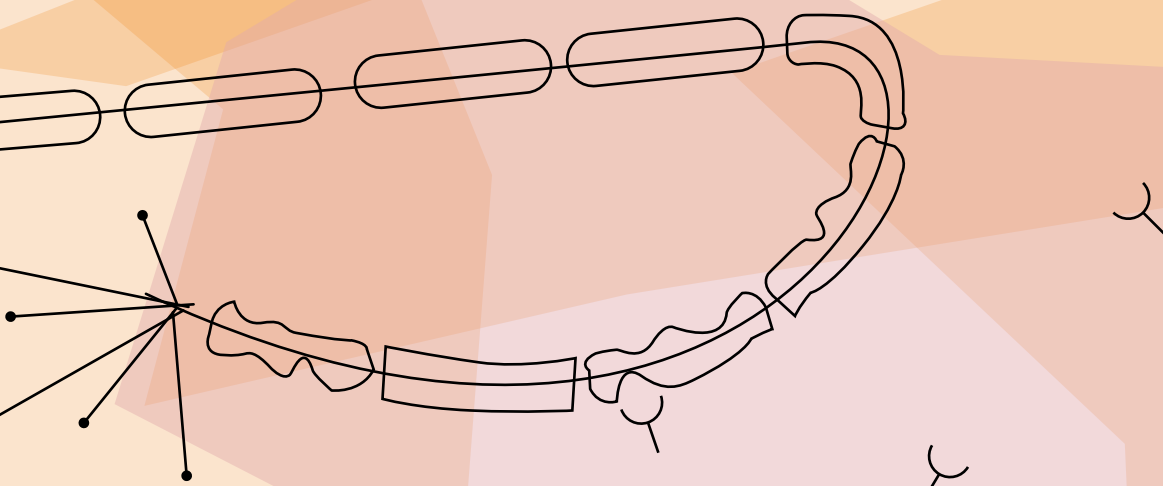
Die Multiple Sklerose ist die häufigste immunologisch bedingte chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems.

Im üblichen Sprachgebrauch wird die Multiple Sklerose oft als „Autoimmunerkrankung“ bezeichnet. Erstaunlicherweise gibt es hierfür im engeren Sinne jedoch bislang keinen Beweis. Zwar wendet sich das Immunsystem bei der Multiplen Sklerose gegen körpereigene Strukturen, doch ließ sich bisher kein einzelnes Protein oder eine einzelne definierte Struktur als Autoantigen bestätigen, das bei der Mehrheit von Patienten das Angriffsziel von Immunzell-Attacken und Antikörpern wäre.

Eine klassische Autoimmunerkrankung ist z. B. die Neuromyelitis optica,<sup>7</sup> die oft ähnliche Symptome verursacht wie eine Multiple Sklerose. Hier ist das Autoantigen in der Mehrzahl der Fälle Aquaporin-4, ein Wasserkanal-Protein von Gehirnzellen. Bei der Multiplen Sklerose jedoch erschwert das Fehlen eines gemeinsamen Autoantigens das Verständnis der Krankheitsprozesse und die Entwicklung zielgerichtet wirksamer Medikamente. Es erscheint daher zumindest derzeit noch zutreffender, die MS allgemeiner als immunvermittelte Erkrankung zu bezeichnen.<sup>1</sup>

Beteiligung peripherer und ZNS-residenter Entzündungszellen  
im Erkrankungsprozess der MS





## URSACHEN DER MS

Bei der MS wendet sich das Immunsystem gegen körpereigene Strukturen des zentralen Nervensystems, die es wahrscheinlich fälschlicherweise für „fremd“ hält. Während dieser Angriffe wird u. a. die für die Signalleitung wichtige Myelinhülle der Nervenfasern (Axone) geschädigt oder zerstört und Nervenzellen sterben ab. Das kann zu neurologischen Funktionsstörungen führen.

Zumindest bislang ist kein einzelner unabdingbarer Auslöser der angenommenen Autoimmunität bei MS bekannt. Man nimmt derzeit vielmehr an, dass wahrscheinlich zahlreiche Faktoren zusammenwirken, die das Erkrankungsrisiko jeweils einzeln für sich nur gering beeinflussen. Hierzu gehören genetisch bedingte Variationen in der Immunfunktion, die bislang in über 200 Genen gefunden wurden,<sup>9</sup> darüber hinaus Virusinfektionen, Umweltfaktoren, der Lebensstil und die

Zusammensetzung der Darmflora.<sup>10</sup> Ob eine MS dann tatsächlich ausbricht oder nicht, wäre nach derzeitiger Vorstellung eine Frage statistischer Wahrscheinlichkeit.

Ein vieldiskutierter Aspekt ist die Beteiligung von Viren an der Entstehung der MS. Hier steht aktuell vor allem das Epstein-Barr-Virus (EBV, der Erreger der Infektiösen Mononukleose) im Zentrum des Interesses.<sup>11</sup>



## GENAUER HINSEHEN!

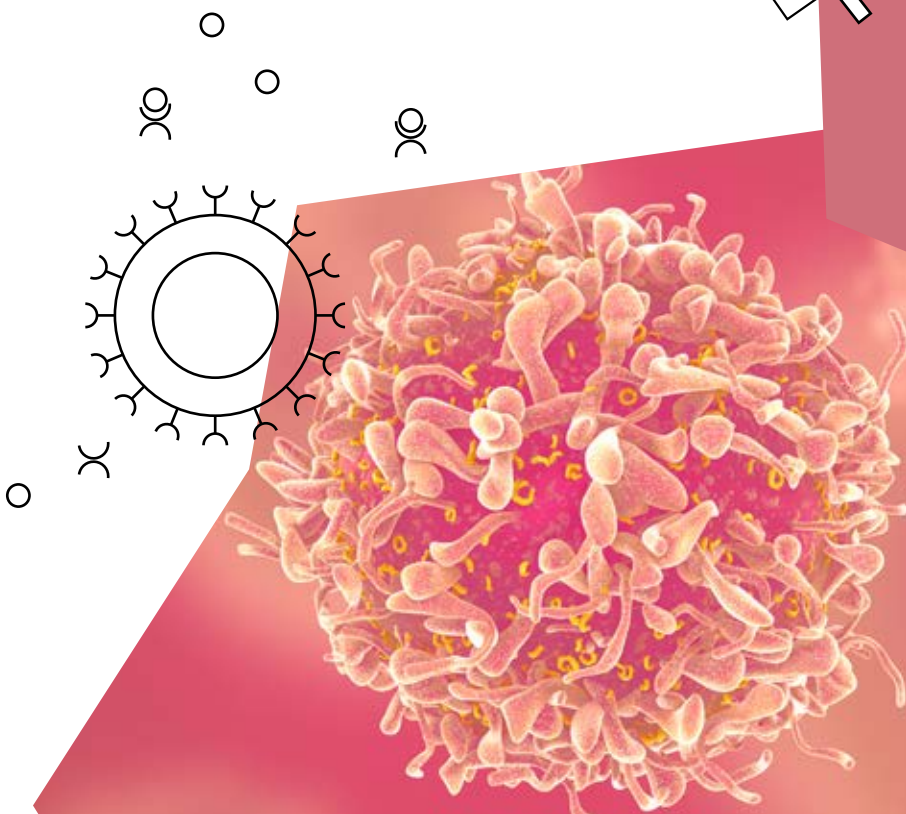
Viele der bisher als MS-Mitauslöser verdächtigen Viren haben gemeinsam, dass sie sich dauerhaft im Körper einnisten und von Zeit zu Zeit reaktiviert werden.<sup>19</sup>

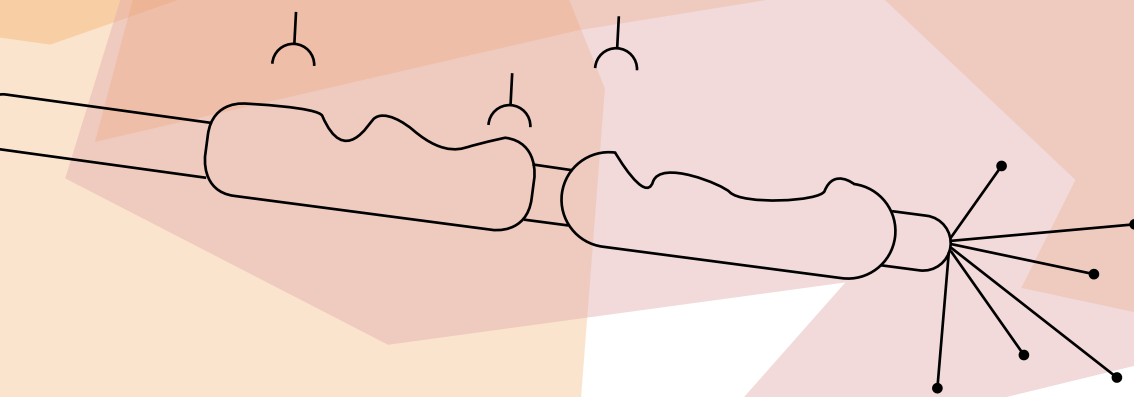
Auch Faktoren, die vom Lebensstil beeinflusst werden, können sehr wahrscheinlich zur Krankheitsentstehung beitragen; im hochgradigen Verdacht stehen Vitamin-D-Mangel,<sup>12</sup> Rauchen<sup>13</sup> und Übergewicht.<sup>14</sup> Nicht zuletzt kommt wohl der Zusammensetzung der mikrobiellen Lebensgemeinschaft im Darm, dem Mikrobiom, eine Rolle bei der MS-Entstehung zu.<sup>15</sup> Mit dem Mikrobiom setzt sich das Immunsystem anhaltend auseinander.<sup>16</sup> Störungen der mikrobiellen Lebensgemeinschaft zählen auch zu den bekannten Risikofaktoren bei vielen Erkrankungen, interessanterweise nicht nur bei immunvermittelten Erkrankungen, sondern z. B. auch beim Morbus Parkinson.<sup>17</sup>

Möglicherweise reagieren entzündliche Immunmechanismen, die eigentlich Virusinfektionen in Schach halten sollen, bei der MS „versehentlich“ gegen molekulare Bestandteile des Nervensystems, die den Virusproteinen von ihrer Struktur her ähneln, und lösen damit Schädigungen im zentralen Nervensystem aus.<sup>18</sup>

## GENAUER HINSEHEN!

Diesen hypothetischen Vorgang bezeichnet man auch als „molekulare Mimikry“.<sup>20</sup> Nachdem die eigentlichen Ziele des Immunangriffs im zentralen Nervensystem jedoch bislang nicht bekannt sind, bleibt das derzeit eine Spekulation.





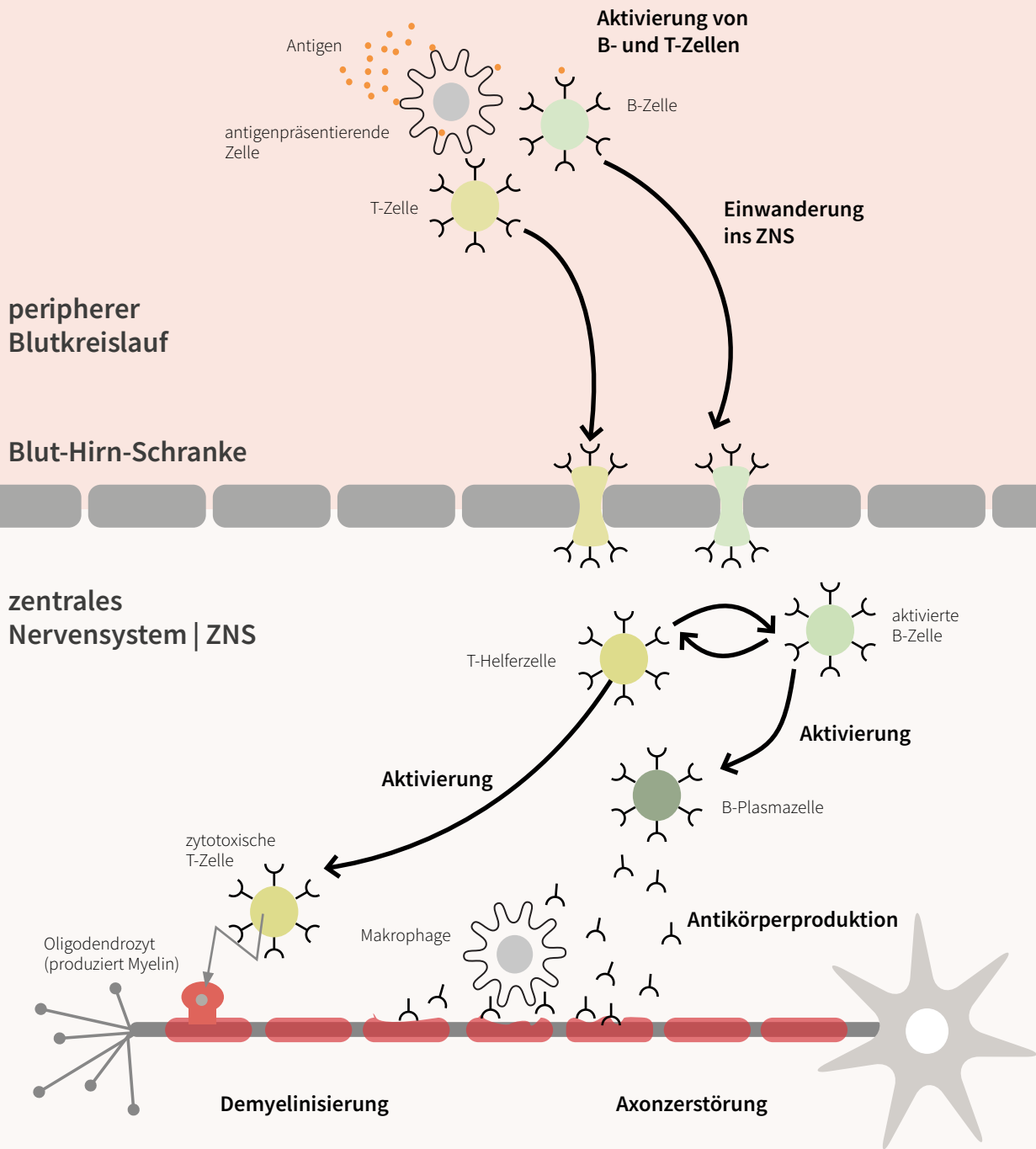
# IMMUNBEDINGTE KRANKHEITSPROZESSE BEI DER MS – EIN ÜBERBLICK

Ein Großteil der Schädigungen an Axonen und Neuronen beruht bei der MS auf den Mechanismen der Neuroinflammation. Dieser Begriff umschreibt Entzündungen, die im Nervengewebe stattfinden. Im engeren Sinn werden damit chronische oder akute Entzündungsprozesse im ZNS bezeichnet. Verursacht und unterhalten werden sie durch aktivierte Immunzellen, die aus dem Blut über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS-Gewebe einwandern,<sup>21</sup> und durch sogenannte residente Immunzellen, die im ZNS beheimatet sind.<sup>5,22</sup>

Für Entstehung und Verlauf der MS sind folgende Prozesse von Bedeutung:

- Bestimmte T-Helferzellen, in der Frühphase der Entzündung vor allem die sogenannten Th17-Zellen,<sup>23</sup> sowie B-Zellen entkommen der Kontrolle durch regulatorische T-Zellen.<sup>24</sup>
- Die T- und B-Zellen aktivieren sich gegenseitig in den Keimzentren der Lymphknoten.<sup>25</sup>
- Bislang unbekannte Faktoren veranlassen aktivierte Lymphozyten dazu, aus dem Blut über eine zunehmend gestörte Blut-Hirn-Schranke verstärkt in das zentrale Nervensystem (ZNS) einzuwandern.<sup>26</sup>
- Eingewanderte Immunzellen kommunizieren mit residenten Immunzellen im ZNS und locken weitere Immunzellen an.<sup>27</sup>
- Gemeinsam verursachen die verschiedenen Immunzelltypen über unterschiedliche Mechanismen Entzündungsprozesse, die zur Zerstörung von Myelin, der Hüllschicht von Nervenfasern, führen (Demyelinisierung) und in der Folge Nervenzellen absterben lassen (Neuronenuntergang).<sup>2</sup>

# Invasion der Immunzellen



Die Entzündungsprozesse zeigen sowohl zeitliche als auch räumliche Variabilität.

Akute Entzündungsreaktionen können sich mit begleitender Störung der Blut-Hirn-Schranke<sup>28</sup> bemerkbar machen durch<sup>25</sup>

- schubförmig auftretende Symptome
- pathologische Kontrastmittelanreicherung im MRT
- akute Schäden an Axonen und Neuronen

Chronische Entzündungsprozesse laufen teils auch hinter einer geschlossenen Blut-Hirn-Schranke weiter<sup>29,30</sup> und führen

- zum allmählichen Verlust von Axonen und Neuronen
- und damit zum Verlust an funktioneller Hirnstruktur, die sich längerfristig als Hirnatrophie (Verlust an Hirnvolumen) im MRT zeigt.<sup>31</sup>



### GENAUER HINSEHEN!

Im MRT unauffällig erscheinende, unter dem Mikroskop jedoch entzündlich veränderte weiße Substanz, bezeichnet man im Englischen auch als „Normal-Appearing White Matter“ – weil sie zwar im MRT normal erscheint, es jedoch nicht wirklich ist.<sup>40</sup>

Diese Prozesse betreffen die weiße Substanz, also vornehmlich Leitungsbahnen, aber auch die graue Substanz, also Regionen, in denen vor allem die Zellkörper der Neuronen liegen.<sup>32</sup> Für die Schädigung der grauen Substanz besitzen möglicherweise Entzündungsprozesse in den Hirnhäuten, von denen man bei der MS erst seit wenigen Jahren weiß, eine besondere Bedeutung.<sup>33</sup>

Lokale Entzündungsaktivität im Hirngewebe kann sich in Form von umschriebenen Läsionen ausdrücken, die in MRT-Bildern als fleckförmige Veränderungen erkennbar sind. Diese treten akut auf, können sich aber auch allmählich ausbreiten (schwelende [„smoldering“] Läsionen).<sup>34</sup> Man schätzt, dass im Großhirn nur etwa jede fünfte bis zehnte im MRT sichtbare akute Läsion unmittelbar spürbare Schubsymptome verursacht, weshalb MRT-Verlaufskontrollen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität so wichtig sind. Doch auch die aktuellen MRT-Techniken liefern leider kein vollständiges Abbild der Entzündung.<sup>35</sup> Diffuse Entzündungsaktivität, bei der Mikrogliazellen eine wichtige Rolle spielen, ist meist auch chronisch und kann ausgedehnte Bereiche der weißen und grauen Substanz erfassen, ohne dass dies in den üblichen MRT-Untersuchungen darstellbar wäre.<sup>36</sup>



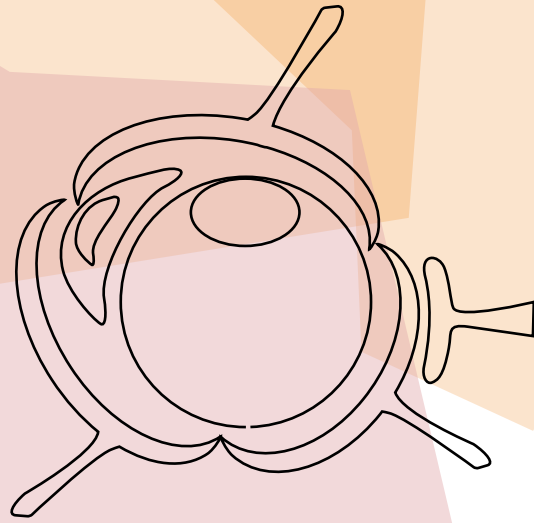
Je nach Ausmaß und Ort der Schädigung an der Hirnsubstanz können sich akute lokale Entzündungen als Schübe bemerkbar machen, die zeitlich limitiert sind und deren Symptome sich ganz oder teilweise wieder zurückbilden können.<sup>2</sup> Diese funktionelle Wiederherstellung beruht weniger auf einer originalgetreuen Reparatur der beschädigten Strukturen, sondern vor allem auf der sogenannten Plastizität des Gehirns.<sup>37</sup>

Dies bedeutet, dass nach Zerstörungen in neuronalen Netzwerken deren Funktion durch strukturellen Umbau, Verlagerung von Aufgaben und „Neuverdrahtung“ wiederhergestellt wird. Das Potenzial der Plastizität ist zwar enorm, doch mit zunehmender Krankheitsdauer und zunehmendem Alter kann sich diese Ressource erschöpfen,<sup>38</sup> sodass zunehmende Funktionsverluste auftreten, die nicht mehr vollständig kompensiert werden und sich klinisch in einer allmählichen Progression der Behinderung zeigen.<sup>39</sup>



### GENAUER HINSEHEN!

Bei der Kompensation von Defekten an neuronalen Netzen geht die Anzahl von Verbindungen (die Konnektivität) zwischen weiter voneinander entfernten Hirnarealen zurück.<sup>41,42</sup> Diese werden vermehrt durch lokale Netzwerke ersetzt, deren Leistungsfähigkeit geringer ist als die der ursprünglichen, übergreifenden Netze,<sup>43</sup> bei zugleich höherem Energieverbrauch.<sup>44</sup> Diese Mechanismen sind u. a. von Bedeutung für kognitive Beeinträchtigungen,<sup>45</sup> die sich nach längerer Krankheitsdauer bei vielen MS-Patienten zumindest in detaillierten neuropsychologischen Tests finden.<sup>46</sup>



## STÖRUNGEN DER BLUT-HIRN-SCHRANKE

Im gesunden Zustand ist das zentrale Nervensystem gegenüber dem übrigen Organismus weitgehend abgeschottet: die Blut-Hirn-Schranke, eine besonders wirksame Barriere um die Blutgefäße im Gehirn, lässt nur höchst selektiv Stoffe und Zellen passieren.<sup>47</sup>

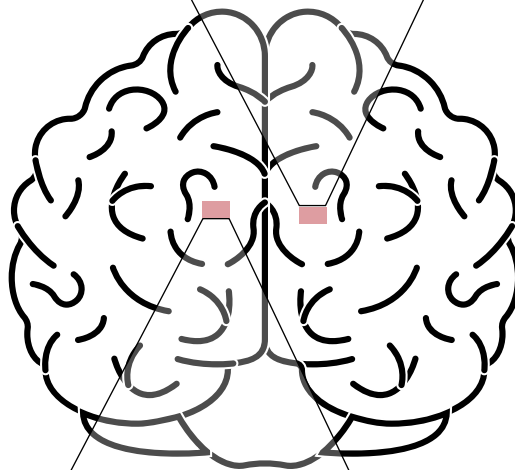
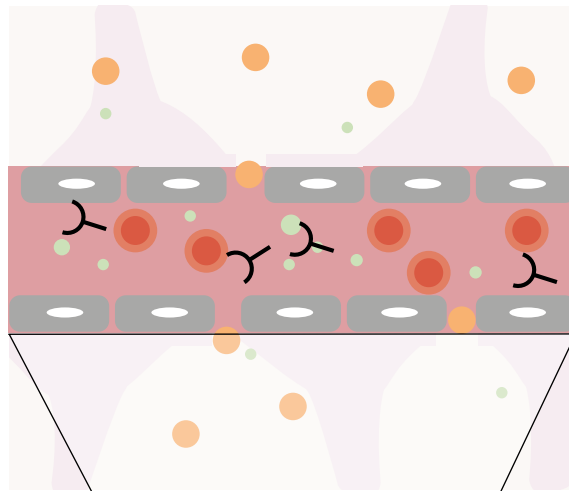
Bei der MS ist diese Schranke teilweise durchlässig für aktivierte T- und B-Zellen, insbesondere im Bereich der akut entzündlichen Läsionen. Offenbar ist dieser Übergang (Transmigration) von Immunzellen in das ZNS ein kritischer Schritt in der Krankheitsentstehung.<sup>46</sup> Dabei gelangen T-Lymphozyten und B-Lymphozyten ins Gehirn. Sowohl ein Medikament, das T-Lymphozyten am

Übertritt ins ZNS hindert,<sup>48</sup> als auch die vor wenigen Jahren in der MS-Therapie neu eingeführte Klasse der Anti-CD20-Antikörper,<sup>49</sup> die vor allem bestimmte Typen von B-Zellen aus dem Blut entfernen – und diese damit ebenfalls vom Gehirn fernhalten – haben sich als hochwirksame MS-Therapeutika erwiesen.

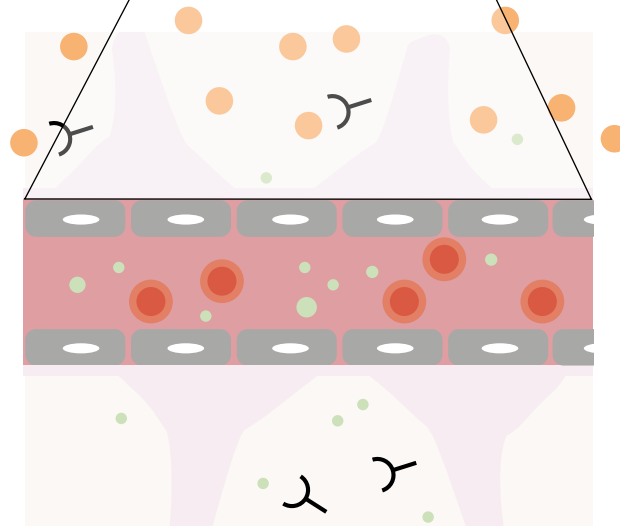
Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke bei MS:

Immunzellen und Antikörper gelangen durch die undichte Gefäßwand weitgehend ungehindert ins Gehirn.<sup>46</sup>

durchlässige  
Blut-Hirn-Schranke



intakte  
Blut-Hirn-Schranke





## DIE ROLLE VON ANTIKÖRPERN BEI DER MS

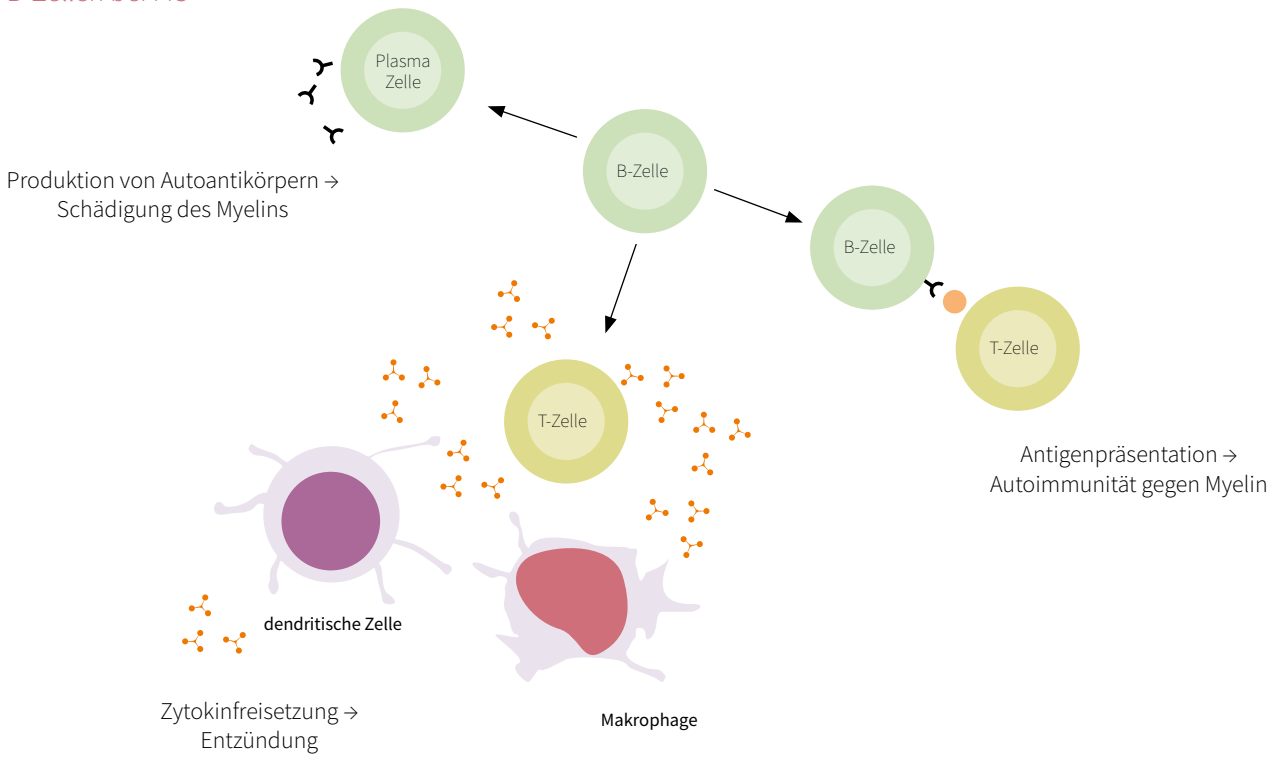
Bei Menschen, die wegen des Verdachts einer Multiplen Sklerose ärztlich untersucht werden, finden sich in der Laboranalyse des Liquors meist abnorme Antikörper, die sich als sogenannte „oligoklonale Banden“ zeigen, die zugleich im Blut nicht nachweisbar sind und deshalb im ZNS entstanden sein müssen. Dieses Phänomen ist schon lange bekannt und legte früh nahe, dass die MS immunvermittelt ist und dass Zellen, die diese Antikörper produzieren, eine Rolle in der Krankheitsentstehung haben könnten.<sup>50</sup>

Diese Antikörper werden von B-Zellen produziert, die bereits ins ZNS vorgedrungen sind. Man spricht auch von „intrathekaler“ Immunglobulinsynthese (von lat. „intra“ für innerhalb und griech. „theka“ für Hülle, hier gemeint die Hirnhäute).<sup>49</sup>

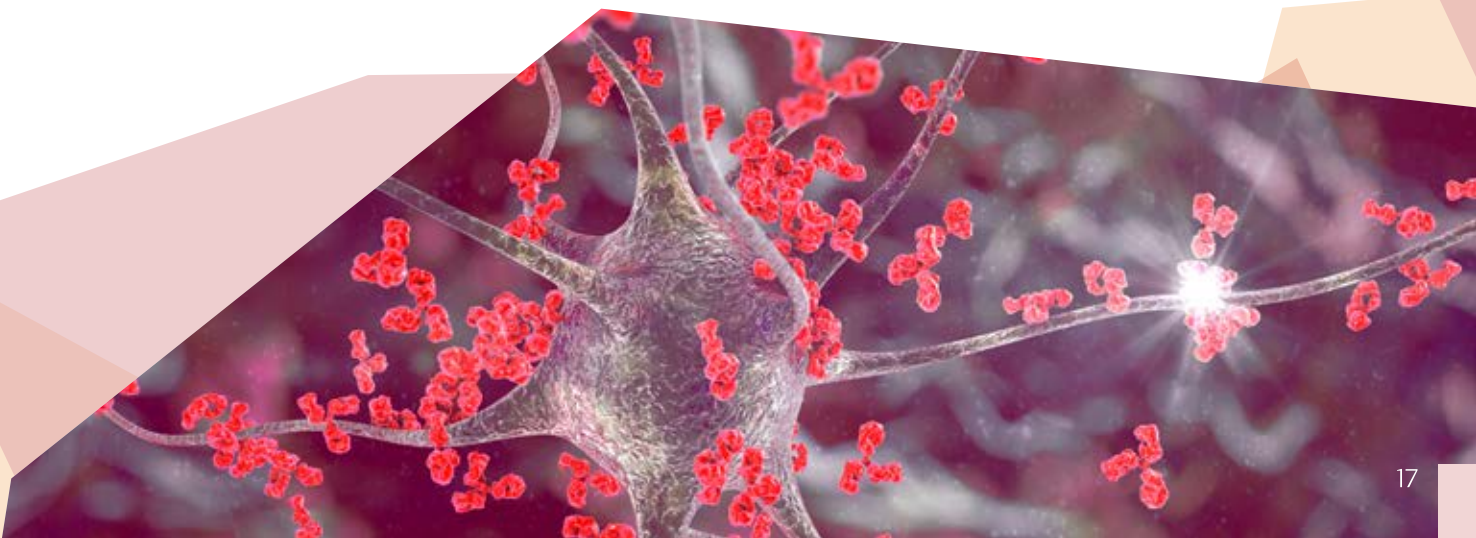
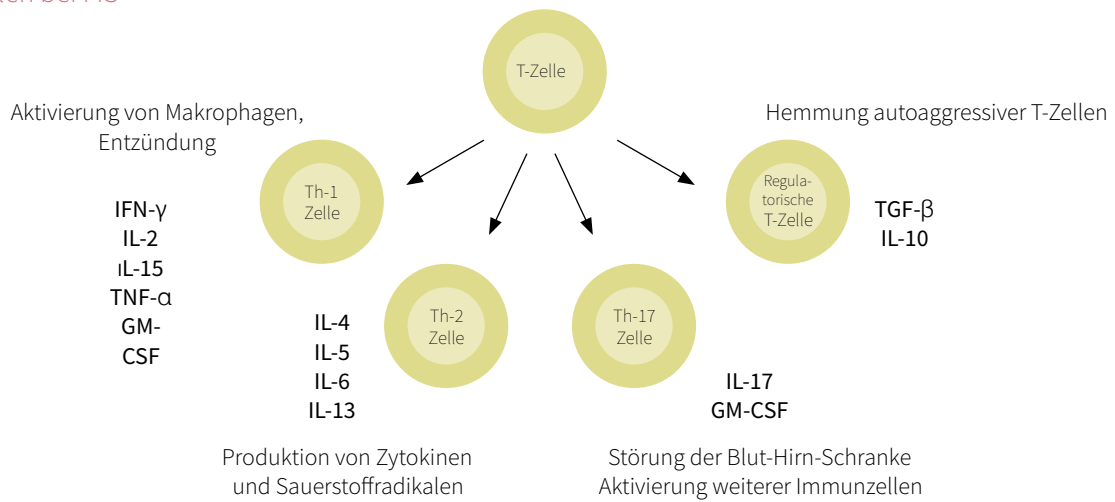
Vermutlich spielen Antikörper, die gegen Bestandteile von Nervenzellen oder Myelin gerichtet sind, eine direkte Rolle in Krankheitsentstehung und Verlauf. Die Bedeutung dieses Mechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.<sup>51</sup>

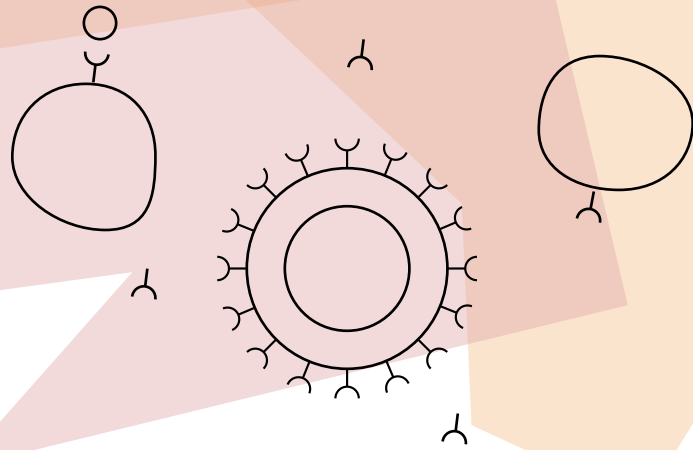


## B-Zellen bei MS



## T-Zellen bei MS





## B- UND T-ZELLEN: KOOPERATIONSPARTNER IM ENTZÜNDUNGSGESCHEHEN

Immunzellen, die aus der Peripherie (also aus dem Blut) in das zentrale Nervensystem einwandern, sind die eigentlichen Treiber der MS. Dies lässt sich auch an der Wirksamkeit von Medikamenten ablesen, die Lymphozyten daran hindern, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten und ins ZNS einzudringen.<sup>25</sup>

Somit richtete sich die Therapieforschung bei der MS mehr und mehr darauf, möglichst genau diejenigen Immunzellen zu identifizieren, die hier die Hauptrolle spielen und deren Wechselspiel mit den Zellen und Strukturen des zentralen Nervensystems und des übrigen Immunsystems zu erforschen.

Die therapeutischen Anti-CD20-Antikörper wirken stärker gegen B-Zellen, die Antigene präsentieren und weniger gegen diejenigen, die Antikörper produzieren.<sup>52</sup> Dies legt nahe, dass ihre direkte Kommunikation mit T-Zellen eine wichtige Rolle bei der MS spielt. Und zwar vor allem in der erhöhten Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen, der gegenseitigen Stimulation und der Präsentation von Antigenen gegenüber anderen Immunzellen.<sup>53</sup>

Solche Mechanismen könnten durch das Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren begünstigt werden. Zum Beispiel kommen antigenpräsentierende Moleküle (MHC-Klasse II) auf B-Zellen in der Bevölkerung in mehreren Varianten vor. Manche dieser Varianten erhöhen das Risiko, an einer MS zu erkranken.<sup>54</sup> Genetische Varianten, die in den vergangenen Jahrzehnten identifiziert wurden, scheinen zudem die Aktivierung von B-Zellen und T-Helferzellen zu verstärken.<sup>55</sup>

Gegenwärtig geht die neuroimmunologische Forschung davon aus, dass die Transmigration von bestimmten Lymphozyten-Subtypen in das ZNS die akuten Verschlechterungen (Schübe) verursacht, während beim allmählichen Fortschreiten der

Behinderung (Progression) auch Lymphozyten beteiligt sind, die sich bereits dauerhaft innerhalb des zentralen Nervensystems angesiedelt haben.<sup>56</sup> Man nimmt allerdings an, dass die anfangs entscheidende Bedeutung antigenspezifischer Lymphozyten im Erkrankungsverlauf sinkt und in späteren Stadien vor allem Bestandteile des angeborenen Immunsystems einen schleichenden Entzündungsprozess vorantreiben.<sup>57,58</sup> Dies ist eine der möglichen Erklärungen dafür, warum mit den derzeitigen Medikamenten spätere Erkrankungsstadien therapeutisch deutlich schwieriger zu beeinflussen sind als das frühe schubförmige Stadium.<sup>59</sup>

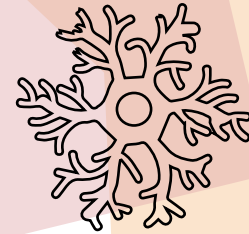
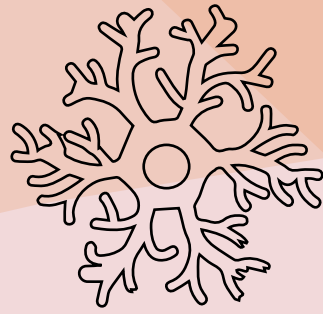
Es besteht ein gut bewiesener Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Krankheitsaktivität (klinische Schübe und im MRT nachweisbare entzündliche Läsionen) im Frühstadium der MS und dem Schweregrad der Behinderungsprogression später im Verlauf.<sup>60</sup> Daher ist es von entscheidender Bedeutung zu verstehen, was Immunzellen dazu veranlasst, in das ZNS einzudringen und wie sie bei Menschen mit MS entzündliche Läsionen und diffuse Entzündungsaktivität verursachen.

- T-Zellen wirken entweder direkt zytotoxisch (sie greifen z. B. myelinbildende Oligodendrozyten direkt an) oder sie stimulieren als Helferzellen andere Immunzellen, darunter B-Zellen sowie Mikroglia und Makrophagen als Fresszellen des angeborenen Immunsystems.<sup>61</sup>
- B-Zellen sind zentral für die Aktivierung von T-Zellen und fördern darüber hinaus die Angriffe auf ZNS-Strukturen über die Produktion von Antikörpern, etwa gegen Myelin. Diese Antikörper lösen komplementabhängige Zellzerstörungen oder Myelinabbau durch die im ZNS residenten Mikroglia und aus dem Blut eingewanderte Makrophagen aus.<sup>62,63</sup>



### GENAUER HINSEHEN!

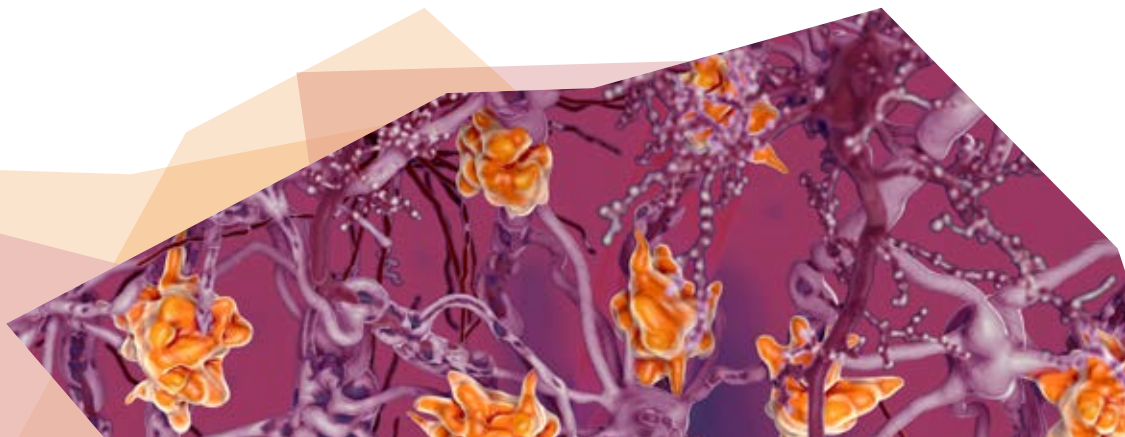
Eine Reihe von wirksamen MS-Therapien führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Verarmung der B-Gedächtniszellen oder hemmt ihren Übergang in das ZNS – während experimentelle Immuntherapien, die B-Gedächtniszellen stimulieren, in Studien den Verlauf einer MS verschlechterten. Dies ist ein starker Hinweis auf eine zentrale Rolle von B-Gedächtniszellen im Erkrankungsmechanismus der MS.<sup>64</sup>



# MIKROGLIA – AMOKLAUF DER IMMUNPATROUILLE IM GEHIRN

Das Gehirn verfügt mit den Mikrogliazellen über eigene spezialisierte Immunzellen, die sich selbstständig fortbewegen und im ZNS patrouillieren. Sie werden von eingewanderten T- und B-Zellen sowie deren Signalsubstanzen aktiviert und greifen dann gesundes Nervengewebe an.

Mikrogliazellen sind offenbar maßgeblich für die diffusen Schädigungen im Hirngewebe verantwortlich, die sich in der weißen Substanz, aber auch in der Hirnrinde abspielen.<sup>65</sup> Diese nicht herdförmig begrenzten Prozesse nehmen im Verlauf der Erkrankung zu und sind eine wichtige Ursache für die gegenüber Gesunden beschleunigte Abnahme des Hirnvolumens bei MS-Patienten.





# IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI MS

Der Nachweis von abnormen Antikörpern im Liquor ist nach wie vor ein wichtiges Element der MS-Diagnostik. Bei Patienten, die wegen des Verdachts einer Multiplen Sklerose ärztlich untersucht werden, finden sich in der Laboranalyse des Liquors abnorme Antikörper, die sich als sogenannte „oligoklonale Banden“ aus Immunglobulin G zeigen.<sup>66</sup>

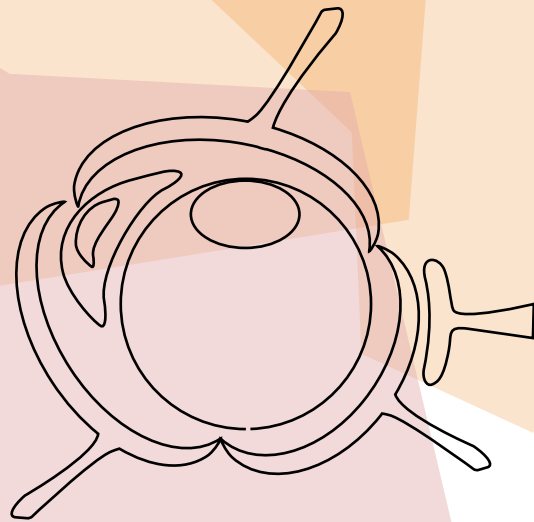
Diese Auffälligkeit im Liquorbefund stützt den Verdacht auf eine MS, kann jedoch auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS auftreten. Fehlen die oligoklonalen Banden, ist eine MS unwahrscheinlicher, jedoch gerade im Frühstadium keineswegs ausgeschlossen. Auch eine erhöhte Gesamtmenge von Immunglobulinen im Liquor, die auf Synthese von Antikörpern im ZNS hinweisen, gehört zum typischen Bild.<sup>67</sup> Immunzellen können bei MS gehäuft im Liquor vorhanden sein (normal  $< 5/\mu\text{l}$ ), eine zu hohe Zellzahl ( $> 50/\mu\text{l}$ ) spricht jedoch gegen eine MS.<sup>68</sup> Während die bislang genannten Messgrößen bei einer Reihe entzündlicher Erkrankungen auffällig sein können, gibt es einen Parameter, der sich in Untersuchungen als sehr MS-spezifisch erwies, nämlich die sogenannte MRZ-Reaktion.<sup>69</sup> Man bezeichnet damit die intrathekale Bildung von IgG-Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus, dem Erreger der Windpocken. Man geht hierbei von einer unspezifischen Immunaktivierung aus, die sich so nicht bei anderen entzündlichen Erkrankungen als der MS findet. Die MRZ-Reaktion kann deshalb differenzialdiagnostisch sehr hilfreich sein.

Um den Immunstatus bei MS-Patienten unter Therapie zu überwachen, wird unter den meisten Therapien

regelmäßig die Lymphozytenzahl im Blut bestimmt.<sup>70</sup> Auch die wiederholte Bestimmung von B- und T-Zellen kann je nach Therapie sinnvoll sein. In selteneren Fällen werden auch Subtypen dieser Zellarten untersucht.<sup>70</sup>

Unter Therapie mit Natalizumab müssen regelmäßig Antikörper gegen das JC-Virus, den Erreger der PML, bestimmt werden, um Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko zu erkennen und rechtzeitig auf eine andere Therapie umstellen zu können.<sup>70</sup>

Gegenwärtig in zahlreichen Studien untersucht werden sogenannte Neurofilament-Leichtketten (NfL), die im Blut mit neuen, hochempfindlichen immunologischen Methoden nachgewiesen werden können.<sup>71</sup> NfL werden bei einer akuten Zerstörung von Nervenzellen im ZNS unabhängig vom Grund der Zerstörung freigesetzt und gelangen zum Teil ins Blut. Momentan wird noch untersucht, ob und wie sich dieser Marker außerhalb von Studien in der klinischen Praxis nutzen lässt, um Aussagen über die Krankheitsaktivität im einzelnen Menschen zu treffen.<sup>72</sup> Eines der Probleme ist dabei, dass die NfL-Blutspiegel von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich sind und eine Festlegung nützlicher Normgrenzen deshalb schwierig ist, auch steigen die NfL-Blutspiegel mit zunehmendem Alter an.



## WIRKPRINZIPIEN IMMUNOLOGISCHER THERAPIEN BEI MS

Lange Zeit standen zur Therapie der MS lediglich, nach heutigen Maßstäben schlecht untersuchte, unspezifische Immunsuppressiva zur Verfügung, die zudem für die Behandlung der MS nicht zugelassen waren. In den letzten 30 Jahren konnten dann, mit wachsendem Verständnis der immunologischen Prozesse, insgesamt etwa ein Dutzend verlaufsmodifizierende Medikamente entwickelt und seit 1995 nach und nach zugelassen werden.<sup>73</sup> Diese Medikamente ermöglichen eine effektive Kontrolle der autoaggressiven Immunprozesse bei MS. Sie lassen sich nach den Mechanismen ihrer Wirkung auf Immunzelle und Immunprozesse in vier Gruppen einteilen.<sup>74</sup>

## Zelldepletion

Depletierende Therapien (von lat. deplere, ausleeren) greifen bestimmte Leukozyten an und beseitigen sie aus dem Gesamtpool der Immunzellen. Ihre Wirkung beruht bei MS vermutlich vor allem auf der Depletion von Gedächtniszellen.<sup>48</sup>

Hierzu gehören Anti-CD20-Antikörper, die Untergruppen von B-Zellen angreifen, vor allem aktivierte B-Zellen und B-Gedächtniszellen. Ausgenommen sind B-Stammzellen und B-Vorläuferzellen, auch Plasmazellen als Produzenten löslicher Antikörper, die weiterhin existieren. So bleiben wichtige Teile des Immungedächtnisses erhalten.

Kleinmolekulare depletierende Therapeutika reduzieren die Anzahl von B- und T-Lymphozyten, indem sie durch Einbau in die Erbsubstanz gezielt deren DNA-Synthese hemmen.<sup>75</sup>

Etwas weniger gezielt ist die Wirkung von Anti-CD52-Antikörpern. Diese wirken langanhaltend nicht nur gegen Lymphozyten, sondern weniger lang auch gegen andere Leukozyten wie Monozyten und NK-Zellen.<sup>76</sup>

## Migrationshemmung

Die Fähigkeit von Lymphozyten zu migrieren, d. h. in Gewebe einzuwandern und aus Immunorganen auszuwandern, spielt eine wesentliche Rolle für ihre krankheitsfördernde und normale Funktion. Migrationshemmer verhindern das Auswandern von Lymphozyten aus lymphatischen Geweben, u. a. den Lymphknoten. Damit werden sie auch vom zentralen

Nervensystem ferngehalten.<sup>77</sup> Ein weiterer molekularer Angriffspunkt ist die Blockade von sogenannten Adhäsionsmolekülen,<sup>78</sup> die sich vor allem auf T-Helferzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten finden und deren Einwanderung in Entzündungsherde des ZNS ermöglichen.

## Proliferationshemmung

Proliferationshemmer behindern die Zellteilung von Lymphozyten z. B. über die Hemmung von Enzymen, die für die Herstellung von DNA-Bausteinen unverzichtbar ist.<sup>79</sup>

Der Effekt ist eine selektive Immunsuppression: Die Anzahl von Lymphozyten, die für die MS-typische Invasion ins ZNS zur Verfügung stehen wird reduziert.

## Immunmodulation

Die Wirkmechanismen der injizierbaren Immunmodulatoren sind nicht vollständig bekannt und sehr wahrscheinlich vielfältig.<sup>80</sup> Sie imitieren körpereigene Myelinbestandteile oder Signalmoleküle, hemmen

antigenpräsentierende Zellen, stimulieren regulatorische T-Zellen und können entzündungshemmende Effekte haben.

## Ein kleiner Selbsttest

Die folgenden 16 Fragen dienen der Kontrolle des neu erworbenen Wissens. Nur jeweils eine Antwort ist richtig. Viel Erfolg!



### RICHTIG ODER FALSCH

#### 1. DIE MULTIPLE SKLEROSE IST ...

- A** ... eine immunvermittelte Erkrankung.
- B** ... eine Autoimmunerkrankung mit definierten Autoantigenen.
- C** ... Ausdruck einer übertragbaren chronischen Virusinfektion.

#### 2. WELCHER WIRKMECHANISMUS WIRD VON AKTUELL ZUGELASSENEN MS-MEDIKAMENTEN NICHT GENUTZT?

- A** Zelldepletion
- B** Immunzell-Adhäsionsblockade
- C** Nervenfasern-Neubildung (Neuroregeneration)

#### 3. WELCHER IMMUNOLOGISCHE LABORBEFUND FINDET SICH BEI MS AM HÄUFIGSTEN?

- A** Identische oligoklonale Banden in Serum und Liquor
- B** Oligoklonale Banden nur im Liquor, nicht jedoch im Serum
- C** Oligoklonale Banden nur im Serum, nicht jedoch im Liquor

#### 4. WELCHE FAKTOREN WERDEN ALS AUSLÖSER DER MS DISKUTIERT?

- A** Virusinfektionen
- B** Allergien
- C** Anorexie

#### 5. DIE BLUT-HIRN-SCHRANKE ...

- A** ... ist in akut entzündeten MS-Läsionen durchlässiger für Immunzellen.
- B** ... verhindert den Zutritt von Mikrogliazellen ins ZNS.
- C** ... kann in ihrer Funktion kernspintomographisch nicht untersucht werden.

#### 6. KONSEQUENZEN DER ENTZÜNDUNGSAKTIVITÄT BEI MS SIND ...

- A** Demyelinisierung und Axonuntergang
- B** Verlust an Konnektivität
- C** Antwort 1 und 2 sind beide richtig.

#### 7. MIKROGLIAZELLEN...

- A** ... dichten die Blut-Hirn-Schranke ab.
- B** ... sind gehirneigene Fresszellen, die bei MS Schäden verursachen können.
- C** ... hindern T-Zellen an der Aktivierung von B-Zellen.



8. DIE SOGENANNTEN MRZ-REAKTIONEN ...

- A** ... ist Ausdruck einer aktiven Infektion mit Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus.
- B** ... ist spezifischer für die Multiple Sklerose als die sogenannten oligoklonalen Banden.
- C** ... ist Ausdruck des Unbehagens gegenüber maschinenlesbaren Ausweisdokumenten.

9. WELCHER DER FOLGENDEN MECHANISMEN WIRD IN DER MS-THERAPIE NICHT GENUTZT?

- A** Stimulation regulatorischer T-Zellen
- B** Hemmung antigenpräsentierender Zellen
- C** Spezifische Depletion von Mikrogliazellen

10. NEUROPLASTIZITÄT ERMÖGLICHT ...

- A** ... die exakte Wiederherstellung neuronaler Verschaltungen.
- B** ... die Kompensation von Schäden an neuronalen Netzen durch Umbau und Neuverschaltung.
- C** ... die flexible Verformung von Hirngewebe bei entzündungsbedingter Schwellung.

11. MS-ENTZÜNDUNGSAKTIVITÄT ...

- A** ... betrifft ausschließlich die weiße Substanz.
- B** ... ist stets lokal begrenzt.
- C** ... schädigt häufig auch die graue Substanz.

12. B-ZELLEN KÖNNEN BEI DER MS ...

- A** ... Antigene präsentieren, T-Zellen aktivieren, Antikörper produzieren.
- B** ... T-Zellen abtöten.
- C** ... Mikrogliazellen bei der Einwanderung in entzündliche Zonen hemmen.

13. DIE IMMUNOLOGISCHEN PROZESSE BEI SCHUBFÖRMIGER UND PROGREDIENTER MS ...

- A** ... sind grundlegend verschieden.
- B** ... überlappen sich.
- C** ... lassen sich bisher therapeutisch nicht beeinflussen.

14. „NEUROINFLAMMATION“ ...

- A** ... bezeichnet Entzündungen, die im Nervengewebe stattfinden.
- B** ... ist die Reaktion von Nervengewebe auf Verbrennungen.
- C** ... schließt Entzündungen in der grauen Substanz aus.

15. DIE KONTRASTMITTELAUFNAHME EINER LÄSION IM MRT-BILD ...

- A** ... zeigt einen lokalen Verlust an Myelin an.
- B** ... ist ein Zeichen für die entzündungsbedingte Undichtigkeit der Blut-Hirn-Schranke.
- C** ... findet sich bei chronisch-progredienten Verläufen grundsätzlich nicht (mehr).

16. EINE FRÜHE WIRKSAME KONTROLLE DER ENTZÜNDUNGSAKTIVITÄT ...

- A** ... bringt die MS zur Abheilung.
- B** ... kann den langfristigen Verlauf der MS günstig beeinflussen.
- C** ... ist als Therapieprinzip verlassen worden.

Die Auflösung hält Ihr Novartis-Außendienstmitarbeiter für Sie bereit.



## Abkürzungen

	Abkürzung
BLUT-HIRN-SCHRANKE	BHS
CLUSTER OF DIFFERENTIATION	CD
DESOXYRIBONUKLEINSÄURE	DNA
EPSTEIN-BARR-VIRUS	EBV
HAUPTHISTOKOMPATIBILITÄTSKOMPLEXMOLEKÜLE	MHC
JOHN-CUNNINGHAM-VIRUS	JCV
MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE	MRT
MASERN-, RÖTELN- UND VARIZELLA-ZOSTER-VIRUS	MRZ
MULTIPLE SKLEROSE	MS
NEUROFILAMENT-LEICHTKETTEN	NfL
PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKOENZEPHALOPATHIE	PML
ZENTRALES NERVENSYSTEM	ZNS



### Treten Sie mit uns in Kontakt

Haben Sie **medizinische Fragen** zu Novartis-Produkten oder Ihrer Erkrankung, die mit Novartis-Produkten behandelt wird, dann kontaktieren Sie uns, den medizinischen InfoService der Novartis Pharma, gerne unter:

- ☎ Telefon: 0911 - 273 12 100\*
- Fax: 0911 - 273 12 160
- E-Mail: [infoservice.novartis@novartis.com](mailto:infoservice.novartis@novartis.com)
- Internet: [www.infoservice.novartis.de](http://www.infoservice.novartis.de)
- Live-Chat: [www.chat.novartis.de](http://www.chat.novartis.de)

\*Mo. – Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr

### Das MS und Ich-Servicecenter erreichen Sie unter:

- ☎ Telefon: 0 800 - 987 00 08\*\*
- E-Mail: [info@msundich.de](mailto:info@msundich.de)
- Internet: [www.msundich.de](http://www.msundich.de)

\*\*gebührenfrei Mo. – Fr. von 10:00 bis 17:00 Uhr



Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
[www.novartis.de](http://www.novartis.de)

# NOVARTIS