

## Neuroinflammatorische Erkrankungen mit Schwerpunkt Multiple Sklerose – ein Überblick

R. Hohlfeld<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Klinische Neuroimmunologie, Klinikum der Universität München

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS). Das Konzept der MS als einer Autoimmunerkrankung des ZNS basiert auf verschiedenen, voneinander unabhängigen Beobachtungen und Befunden. Zum Beispiel können sowohl der klinische Verlauf als auch die neuropathologischen Veränderungen der MS in verschiedenen autoimmunen Tiermodellen simuliert werden. Das klassische Tiermodell der MS ist die aktiv induzierte, experimentell autoimmune Encephalomyelitis (EAE). Hierbei wird durch aktive Immunisierung mit Myelin-Autoantigenen die Selbsttoleranz des Immunsystems durchbrochen. Bei der neuesten Generation von EAE-Modellen entwickeln sich die Krankheitszeichen spontan, d. h. ohne jegliche externe Manipulation (spontane EAE) [1]. Transgene Mäuse, deren T-Lymphozyten Myelin-spezifische Antigenrezeptoren exprimieren, entwickeln spontane „Schübe“, die den Schüben der menschlichen MS frappierend ähnlich sind [2].

Bei EAE und MS wandern autoreaktive T-Lymphozyten in das ZNS ein, um dort entweder als Effektor-T-Lymphozyten direkt Schaden anzurichten oder als regulierende Immunzellen indirekt die Gewebeschädigung zu beeinflussen. Zusätzlich sind u. a. Autoantikörper und B-Lymphozyten an der komplexen Autoimmunreaktion beteiligt. Gerade die Antikörpervermittelten Autoimmunreaktionen haben große Bedeutung erlangt als mögliche Biomarker. Ein spektakuläres Beispiel sind Autoantikörper gegen Aquaporin-4, ein für Wassermoleküle durchlässiges Kanalprotein, das im ZNS vor allem auf Astrozyten exprimiert wird. Der Nachweis solcher anti-Aquaporin-4-Antikörper erlaubt die Abgrenzung einer Gruppe neuroinflammatorischer Erkrankungen, der sogenannten „Neuromyelitis-optica-(NMO)-Spektrum“-Erkrankungen, die im Vergleich zur MS klinische Besonderheiten aufweisen [3]. Diese Abgrenzung hat vor allem auch therapeutische Konsequenzen, weil sich die immunmodulierende Therapie der MS und der NMO-Spektrum Erkrankungen fundamental unterscheidet. Bei einigen MS-Patienten lassen sich ebenfalls Autoantikörper nachweisen, die z. B. gegen Myelinantigene, neuronale Antigene oder Astrozyten-Antigene gerichtet sind [4]. Allerdings können diese potentiellen Biomarker bisher noch nicht mit einem klinischen Phänotyp verknüpft werden. Genetische Untersuchungen sprechen ebenfalls für eine Autoimmunpathogenese der MS. So sind aus genomweiten Assoziations-Studien (GWAS) inzwischen mehr als 50 Gene bekannt, die zum MS-Erkrankungsrisiko beitragen [5]. Den quantitativ größten Beitrag zum genetischen MS-Risiko leistet das HLA (MHC) Klasse II-Molekül HLA-DR15 (DRB1\*15:1). Auch die meisten anderen identifizierten Risikoallele spielen

interessanterweise ebenfalls eine Rolle in der Antigenerkennung und Aktivierung von T-Lymphozyten, wie man es aufgrund der aus tierexperimentellen Befunden abgeleiteten pathogenetischen Konzepte auch erwarten würde.

Aus der Autoimmunpathogenese der MS lassen sich die therapeutischen Strategien ableiten. Allerdings basierte die Interferon-Therapie, mit der vor etwa 20 Jahren die moderne Ära der MS-Therapie begonnen hatte, ursprünglich auf der (vermutlich) irrtümlichen Annahme einer chronischen Virusinfektion als Ursache der MS. Erst später stellte sich heraus, dass Interferon-beta vielfältige Effekte auf verschiedene Immunfunktionen ausübt, und dass somit der therapeutische Effekt von Interferon-beta mit der Autoimmunpathogenese in Einklang steht. In einer ganzen Reihe von – insgesamt sehr konsistenten – Therapiestudien zeigte sich, dass Interferon-beta den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen kann, d. h. insbesondere die Schubfrequenz und auch die kernspintomografischen Aktivitätszeichen reduziert. Im Anschluss an die Einführung des ersten Interferon-beta-Präparats (Betaferon, Schering) wurden in den folgenden Jahren weitere MS-Therapien zugelassen. Derzeit umfasst die Liste der für die Therapie der schubförmigen MS zur Verfügung stehenden Medikamente neben verschiedenen Interferon-beta-Präparaten das Glatirameracetat (Peptidgemisch mit immunmodulierenden Eigenschaften), Natalizumab (anti-Alpha-4-Integrin monoklonaler Antikörper), und Fingolimod (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator) [6]. Voraussichtlich noch in 2013 werden weitere Präparate in Europa auf den Markt kommen (u. a. Dimethylfumarat (Fumarsäureester; eine ähnliche Substanz wird bereits für die Therapie der Psoriasis eingesetzt), Teriflunomid (De-novo-Pyrimidin-Synthese-Blocker), und Alemtuzumab (Leukozyten-depletierender, anti-CD52 monoklonaler Antikörper) [6]. Die erwiesene Wirksamkeit einer ganzen Reihe von immunsuppressiven und immunmodulierenden Substanzen mit völlig unterschiedlichem Wirkungsmechanismus liefert ein weiteres überzeugendes Argument für die Autoimmunpathogenese der MS.

Die genannten immunmodulierenden Therapien sind ausschließlich, oder zumindest ganz überwiegend, nur bei der schubförmigen MS, nicht jedoch bei der sekundär oder primär progredienten MS geprüft bzw. wirksam. Tierexperimentelle Befunde und neuropathologische Untersuchungen beim Menschen sprechen dafür, dass bei der progredienten MS nicht mehr die entzündliche Demyelinisierung im Vordergrund steht, sondern die sekundäre Degeneration von Neuronen und Axonen. Diese „neurodegenerative Komponente“ der MS setzt vermutlich bereits sehr früh im Krankheitsverlauf ein und dominiert im späteren Verlauf. Eines der vorrangigen Ziele der aktuellen Therapieforschung ist daher die Entwicklung neuroprotektiver Therapien. Hierbei gibt es nahe liegende Synergien mit anderen Bereichen der Neurologie, insbesondere den primär neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Alzheimer und M. Parkinson.

**Interessenkonflikt:** Beratertätigkeit und Forschungsunterstützung: Bayer, Genzyme, Sanofi-Aventis, Merck, Teva, Novartis, Biogen Idec.

**Literatur**

- 1 Wekerle H, Flügel A, Fugger L, Schett G, Serreze D. Autoimmunity's next top models. *Nat Med* 2012; 18: 66–70
- 2 Pöllinger B, Krishnamoorthy G, Berer K, Lassmann H, Bösl MR, Dunn R, Domingues HS, Holz A, Kurschus FC, Wekerle H. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med.* 2009; 206: 1303–1316
- 3 Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112
- 4 Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 613–623
- 5 International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476: 214–219
- 6 Haghikia A, Hohlfeld R, Gold R, Fugger L. Therapies for multiple sclerosis: translational achievements and outstanding needs. *Trends Mol Med* 2013; 19: 309–319

**Bibliografie**

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1346704>  
Drug Res 2013; 63, Suppl. 1: S3–S4  
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 2194-9379