

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Multiple Sklerose

Stephanie Knippenberg, Jan Damoiseaux, Raymond Hupperts

übersetzt und geringfügig geändert von Thomas Berger

1 Einleitung

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, potentiell zur Behinderung führende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), charakterisiert durch fokale Entzündung, Demyelinisierung und Axonverlust im ZNS. Die Entzündung verursacht Narben, die dieser Erkrankung letztlich ihren Namen geben: multiple Narben (Sklerosen). Die Genese der Entzündung wird als autoimmun angenommen. Bei MS können Lymphozyten die Bluthirnschranke überwinden und ins ZNS eindringen. Diese Lymphozyten, gemeinsam mit aktivierter Mikroglia, sezernieren lösliche Faktoren, die dann Entzündung, Demyelinisierung und Axonverlust medieren [1].

Aus klinischer Sicht verursacht die genannte Entzündung eine Vielzahl neurologischer Symptome, die natürlich von der Topographie der Entzündung abhängen. Muskelschwäche und Gefühlsstörungen gehören gemeinsam mit der Optikusneuritis zu den häufigsten Erstsymptomen bei MS (Tabelle 1) [2]. In der Regel manifestiert sich MS schubförmig-remittierend (relapsing-remitting, RRMS), über viele Jahre kann sich dann aus dem schubförmigen ein progredienter Krankheitsverlauf entwickeln, gekennzeichnet durch eine zunehmend progrediente neurologische

Tabelle 1. Typische Symptome der Erstmanifestation von MS.

Symptom	Häufigkeit
motorische Schwäche (Extremitäten)	43–46 %
Sensibilitätsstörungen	41–49 %
Optikusneuritis	22,5–36 %
Doppelbilder	13–19 %
Ataxie	8 %
Blasenfunktionsstörung	1,25 %
Hirnnervenbeteiligung	1,25 %

Verschlechterung und Behinderung. Diese Phase wird als sekundär chronisch progrediente MS (SPMS) bezeichnet. Einige wenige Patienten weisen von Anfang an einen chronisch progredienten Verlauf ohne Krankheitsschübe auf, dieser Verlauf wird dann primär chronisch progrediente MS (PPMS) genannt [1].

MS hat eine globale Inzidenz von 2,5 pro 100 000 (mit einer geographischen Variation von 1,1–4,0/100 000) und eine Prävalenz von 30 pro 100 000 (mit einer geographischen Variation von 5–80). MS ist grundsätzlich häufiger in Ländern mit zunehmend nördlicher Entfernung vom Äquator. Frauen sind (mit steigender Tendenz) zumindest doppelt so häufig gegenüber Männern betroffen. Das Manifestationsalter einer MS ist typischerweise zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr, seltener bei Kindern und Jugendlichen bzw. älteren Menschen [3].

2 Fachärztliche Diagnostik

Bei Erstmanifestation einer MS kann die Diagnose aufgrund der heterogenen neurologischen Symptome schwierig sein. Die Diagnose beruht auf dem Nachweis zeitlich und örtlich disseminiert aufgetretener neurologischer Symptome. Zur Unterstützung und Standardisierung der diagnostischen Abklärung wurden diagnostische Kriterien definiert. In der Vergangenheit wurden die Schumacher und Poser Kriterien verwendet, die derzeit gültigen sind aber die McDonalds Kriterien. Die McDonalds diagnostischen Kriterien wurden 2001 etabliert und ermöglichen die Diagnose bereits zum Zeitpunkt der MS Erstmanifestation. Die McDonalds Kriterien, 2005 und zuletzt 2010 aktualisiert, fordern den Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination von MS Läsionen anhand von klinischen und radiologischen Parametern (Tabelle 2).

Tabelle 2. Diagnosekriterien nach McDonalds 2010.

Klinische Symptomatik (Schübe)	Objektive klinische Evidenz (MRT Läsionen)	Zusätzliche Parameter zur Diagnosesicherung
zwei oder mehr	zwei oder mehr oder objektive klinische Evidenz einer Läsion mit der anamnestischen Evidenz einer anderen früheren Attacke	keine

Klinische Symptomatik (Schübe)	Objektive klinische Evidenz (MRT Läsionen)	Zusätzliche Parameter zur Diagnosesicherung
zwei oder mehr	eine	räumliche Dissemination – verifiziert durch MRT ^a oder – verifiziert durch einen zweiten Schub mit neuer klinischer Symptomatik
ein	zwei oder mehr	zeitliche Dissemination – verifiziert durch MRT ^a oder – verifiziert durch einen zweiten Schub
ein	eine	räumliche Dissemination – verifiziert durch MRT ^a oder – verifiziert durch einen zweiten Schub mit neuer klinischer Symptomatik und zeitliche Dissemination – verifiziert durch MRT ^a oder – verifiziert durch einen zweiten Schub
progressive Symptome mit Verdacht auf PPMS		Progression neurologischer Symptome über ein Jahr (retrospektiv oder prospektiv) und zwei aus den folgenden Punkten: – Evidenz räumlicher Dissemination, basierend auf > 1 zerebralen MRT Läsionen ^a – Evidenz räumlicher Dissemination, basierend auf > 2 spinalen MRT Läsionen ^a – positive Liquordiagnostik ^b

^a entsprechend spezifischer MRT Kriterien

^b die Liquordiagnostik wird als positiv gewertet, wenn oligoklonale Banden oder eine intrathekale Immunglobulinsynthese nachgewiesen ist
 Abkürzungen: CSF, cerebrospinal fluid; CNS, central nervous system; MS, multiple sclerosis; MRI, magnetic resonance imaging; PPMS, primary progressive multiple sclerosis.

Klinisch gesehen reicht der Nachweis zweier unabhängig aufgetretener Episoden neurologischer Beschwerden, für deren Ursache zwei unterschiedliche entzündlich-demyelinisierende ZNS Läsionen angenommen werden und die zumindest jeweils 24 Stunden objektiv angehalten haben, für die Diagnose einer MS [4]. Nachdem aber viele Patienten bereits zum Zeitpunkt des Erstschubs neurologisch vorstellig werden, sind zusätzliche Untersuchungen speziell für diesen Zeitpunkt notwendig. Die wesentlichen Untersuchungsmethoden sind die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Liquordiagnostik. Die MRT des Gehirns oder Rückenmarks zeigt dann typische entzündlich-demyelinisierende MS Läsionen (Abb. 1). Kontrastmittel (Gadolinium) wird appliziert um aktive (mit Kontrastmittelanreicherung) von inaktiven, älteren (ohne Kontrastmittelanreicherung) Entzündungsherden abzugrenzen. Die Sensitivität der MRT Kriterien für MS rangiert zwischen 35–100 %, die Spezifität zwischen 36–92 %. Die Untersuchung des Liquors mittels Lumbalpunktion beweist die ZNS Entzündungsreaktion, im speziellen durch den Nachweis von IgG oligoklonalen Banden. Der Goldstandard zur Bestimmung dieser oligoklonalen Banden ist die isoelektrische Fokussierung. Oligoklonale Banden sind bei 75–85 % der MS Patienten nachweisbar. Die Kombination aus MRT und Liquordiagnostik erhöht die diagnostische Sensitivität (56–100 %) und Spezifität (53–96 %) [4, 5]. Die durch Demyelinisierung bedingte verminderte Stimulierung des Nervus opticus bzw. sensibler und motorischer Bahnen wird in der Untersuchung visuell, somatosensorisch und motorisch evozierter Potentiale genutzt [4].

3 Anforderungen an den Hausarzt

MS Patienten leiden mitunter an einer Vielzahl quantitativ und qualitativ unterschiedlicher Symptome und Beschwerden, die prinzipiell jedes neurologische Funktionssystem betreffen können. Neben den häufigen motorischen Symptomen können Gefühls-, Visus- und Gleichgewichtsstörungen auftreten, ebenso Störungen der Blasen-, Mastdarm und Sexualfunktion. Nicht selten kommen auch kognitive Beeinträchtigungen unterschiedlichen Ausmaßes, sowie psychische Beschwerden wie Depression und Gemütsveränderungen vor. Im Laufe ihrer MS klagen 92 % der Patienten über Müdigkeit und schnelle Ermüdung (Fatigue). Typischerweise konsultieren Patienten mit erstmaliger motorischer Schwäche, Gefühlsstörung oder Optikusneuritis zuerst ihren Allgemeinmediziner, um dann zur spezifischen neurologischen Abklärung weitergeleitet zu werden. Oft berichten Patienten zu diesem Zeitpunkt über bereits früher aufgetretene neurologische Beschwerden, die durchaus im Zusammenhang mit der Verdachtsdiagnose MS stehen könnten. Nach diesen früheren Episoden muss im Zuge der Anamneseerhebung detailliert gefragt werden. Stellt sich nun der Verdacht auf MS, dann muss der Patient zu weiteren neurologischen Untersuchungen überwiesen werden. Dies ist zur Vermeidung von Unsicherheiten und Ängsten zu bestehenden

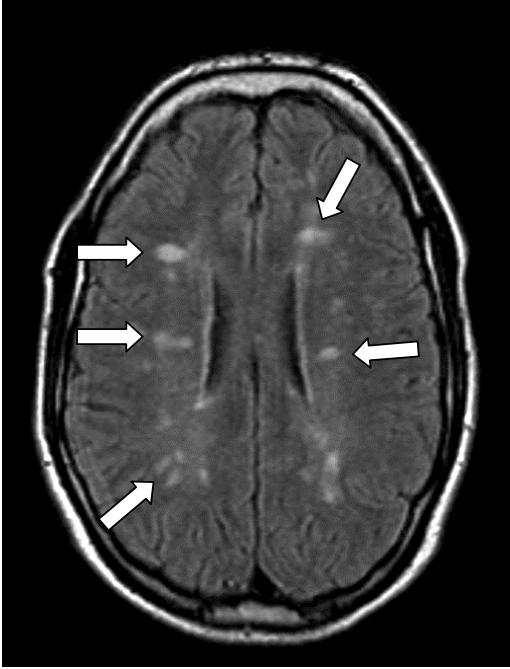


Abbildung 1. Das zerebrale MRT zeigt multiple periventrikuläre Läsionen in der weißen Substanz, ein typischer Befund bei MS.

Symptomen und natürlich zur Sicherung der Diagnose notwendig, aber auch um gegebenenfalls eine frühzeitige MS Therapie zu beginnen. Der Nachweis von zwei unabhängigen Krankheitsschüben und von zwei oder mehr MRT Läsionen bestätigt die Diagnose MS anhand der McDonalds Kriterien. Wenn das nicht der Fall ist, dann muss die zeitliche und örtliche Dissemination entweder durch die MRT oder durch einen zweiten Krankheitsschub bestätigt werden [4].

4 Verlauf

Klinischer Verlauf

Bei Patienten mit RRMS kommt es zu Episoden mit Neu- oder Wiederauftreten von neurologischen Symptomen, diese Episoden werden als Schübe bezeichnet. Vor allem in den ersten Krankheitsjahren kommt es durchschnittlich zu 1,5 Schüben pro Jahr. Das Auftreten dieser Schübe ist nicht vorhersagbar. Patienten mit chronisch progredientem Verlauf (SPMS und PPMS) leiden unter einer stetigen Verschlechterung ihrer neurologischen Beschwerden, bei SPMS manchmal auch

noch unter superponierten Schüben. Das Ausmaß der neurologischen Behinderung wird anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtze festgestellt. Die EDSS basiert auf der neurologischen Untersuchung und Bewertung von 7 Funktionssystemen des ZNS: Pyramidenbahn (Motorik), Kleinhirn (Koordination), Hirnstamm (Sprechen und Schlucken), Sensorik (sensible Funktionen), Mastdarm und Blase, visuelles System und mentale Funktionen (Stimmung, Fatigue). Die EDSS ist eine ordinale Skala mit einer Unterteilung von 0,5 Punkteschritten von 0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10 (Tod durch MS).

Prognose

MS ist eine chronische und derzeit unheilbare Erkrankung. Die Lebenserwartung ist gegenüber der Normalbevölkerung um durchschnittlich 5 Jahre verringert, die mediane Überlebenszeit nach Erstmanifestation beträgt etwa 30 Jahre. Die Prognose hängt stark von der Verlaufsform, den initialen Symptomen und dem Geschlecht ab. Frauen mit schubförmigem Verlauf und Optikusneuritis als Erstschub haben eine deutlich bessere Prognose [3].

Laboruntersuchungen

Es gibt keine spezifischen Laboruntersuchungen zum Monitoring der MS Krankheitsaktivität.

5 Therapie

Nachdem es derzeit keine Heilung bei MS gibt, ist das Ziel der gegenwärtigen kausalen Therapie Krankheitsschübe und Krankheitsprogression zu verhindern. Akute Krankheitsschübe werden mit hochdosiertem Methylprednisolon intravenös behandelt. Die zugelassenen Intervalltherapien sind entweder immunmodulierende oder immunsuppressive Substanzen. Zu den Basistherapien gehören Betainterferon Präparate und Glatiramerazetat. Diese Therapien werden subkutan oder intramuskulär (eines der Interferon- β 1a Präparate) verabreicht. Die Injektionsfrequenzen sind je nach Präparat einmal wöchentlich i. m. bis zu täglich s. c. Diese Standardtherapien sind Immunmodulatoren, die die Balance der pro-inflammatorischen und anti-inflammatorische Immunantwort zugunsten der anti-inflammatorischen verschieben. Die Betainterferon Präparate und Glatiramerazetat reduzieren die Zahl der Schübe um etwa 30 %. Häufige Nebenwirkungen sind injektionsbedingte Hautreaktionen und Grippe-ähnliche Symptome bei den Betaferon Präparaten.

Patienten, die auf eine dieser Standardtherapien nicht adäquat ansprechen, benötigen eine Eskalationstherapie. Das früher hierfür eingesetzte Immunsuppressivum Mitoxantron wird zunehmend weniger verwendet, einerseits aufgrund seiner potentiellen Toxizität (Kardiomyopathie, akute Leukämie), andererseits weil

effizientere Eskalationstherapien zur Verfügung stehen, nämlich die selektiven Immunsuppressiva Natalizumab und Fingolimod. Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der primär gegen bestimmte Adhäsionsmoleküle auf Lymphozyten gerichtet ist und somit die Migration von Lymphozyten ins ZNS verhindert. Natalizumab wird als Infusion einmal monatlich verabreicht. Natalizumab zeigt eine deutliche Verringerung der Schubfrequenz und Verminderung der Krankheitsprogression. Die Langzeitwirkungen sind noch nicht ausreichend bekannt und Natalizumab ist mit dem sehr seltenen Risiko einer JC-Virus bedingten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie assoziiert, weshalb zur Risikostratifizierung ein Test auf Antikörper gegen das JC Virus vor Therapiebeginn durchgeführt. Fingolimod ist ein Sphingosinphosphat-Rezeptor Modulator, der das Austreten Lymphozyten aus Lymphknoten und somit auch die Migration von Lymphozyten ins ZNS verhindert. Fingolimod wird einmal täglich oral eingenommen. Die Wirksamkeit in Bezug auf Reduktion von Krankheitsschüben und Krankheitsprogression liegt für Fingolimod zwischen Natalizumab und den Basistherapien. Auch für Fingolimod sind noch keine Langzeitdaten verfügbar. Aufgrund potentieller kardiovaskulärer Nebenwirkungen muss zum Zeitpunkt der ersten Einnahme ein sechsstündiges EKG Monitoring durchgeführt werden. Außerdem besteht bei Fingolimod ein potentiell teratogenes Risiko. Gegenwärtig werden zahlreiche weitere Medikamente zur Therapie der MS untersucht [1].

6 Diagnostische Tests

Der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor galt lange als das entscheidende Kriterium für die Diagnose MS. Der Begriff „oligoklonal“ stammt aus der Observanz, dass eine beschränkte Zahl von B-Zellen zur Produktion von Immunglobulinen der IgG-Klasse angeregt werden. IgG haben eine limitierte Wanderungstendenz in einem elektrischen Feld, was bei der isoelektrischen Fokussierung methodisch genutzt wird. Die isoelektrische Fokussierung separiert Moleküle aufgrund ihrer unterschiedlichen isoelektrischen Punkte. Die Ladung eines Proteins hängt von der Summe seiner ionisierbaren sauren bzw. basischen Aminosäuren ab. Wird nun das Protein auf einem Gel mit einem linearen pH-Gradienten aufgetragen und einem elektrischen Feld ausgesetzt, wird es sich zunächst nach der Elektrode mit der gegensätzlichen Ladung ausrichten. Die nachfolgende Migration durch wechselnde pH-Milieus führt dazu, dass das Protein Protonen aufnimmt bzw. abgibt, wodurch sich eine Änderung der elektrischen Ladung ergibt. Bei Erreichen des isoelektrischen Punktes erfolgt keine weitere Migration des Proteins. Nach dieser isoelektrischen Fokussierung werden die derart separierten Proteine passiv auf eine Nitrozellulosemembran transferiert. Diese Membran wird mit einem anti-humanen IgG Serum als primärem Antikörper und dann einem weiteren IgG Peroxidasekonjugat als sekundärem Antikörper inkubiert. Die IgG Banden abschließend durch eine Silberfärbung visualisiert. Die IgG Banden sind bei gesun-

den Menschen im Liquor und Serum identisch bzw. im Liquor nicht nachweisbar. Bei Patienten mit MS finden sich hingegen IgG Banden im Liquor, die im Serum nicht nachweisbar sind (Abb. 2).

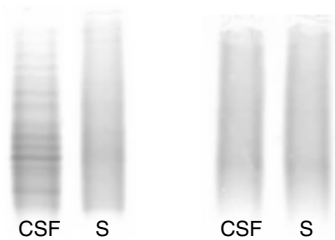


Abbildung 2. Isoelektrische Fokussierung: Bandenspektrum bei gepaarter Serum (S) und Liquor (CSF) Untersuchung. Gezeigt sind ein Patient mit Multipler Sklerose (links) gegenüber einer gesunden Kontrolle (rechts).

7 Testmethoden

Der große Nutzen der Liquordiagnostik und der McDonalds Kriterien zeigt sich heute in der Möglichkeit der frühzeitigen MS Diagnose, wodurch sich auch die Option der frühzeitigen Therapie eröffnet. Zusätzlich wertvoll für Patienten wäre die Entwicklung von Biomarkern, die eine individuelle Prognose und Therapiestratifizierung erlauben. An solch Entwicklungen wird gegenwärtig intensiv geforscht.

Literatur

- [1] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–17.
- [2] Sanders JAM, Beenakker CIM. *Multiple Sclerosis Manual*. 3rd ed. The Netherlands: Academic Pharmaceutical Productions bv, 2010
- [3] W.H.O. Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008 (Accessed Nov 22, 2011, at http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf)
- [4] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- [5] Schäffler N, Köpke S, Winkler L, et al. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis — a systematic review. *Acta Neurol Scand*, 2011; 124: 151–64.