

Multiple Sklerose – eine neuro-immunendokrine Erkrankung

Norbert Sommer

- 15.1 Einführung – 250
- 15.2 Verlauf – 250
- 15.3 Symptomatik – 251
- 15.4 Diagnostik – 253
- 15.5 Prognose – 253
- 15.6 Therapie – 254
- 15.7 Pathogenese – 255
 - 15.7.1 Genetik – 255
 - 15.7.2 Umweltfaktoren – 256
 - 15.7.3 Immunologie und histopathologische Heterogenität – 257
 - 15.7.4 Entzündung im Zentralnervensystem – nur Zerstörung oder auch Protektion? – 258
 - 15.7.5 Stress und Glukokortikoidstoffwechsel – 259
- 15.8 Geschlechtsspezifische Aspekte der Multiplen Sklerose – 260
 - 15.8.1 Schwangerschaft und Multiple Sklerose – 262
 - 15.8.2 Therapeutische Ansätze – 263
 - 15.8.3 Geschlechtsspezifische Symptome und deren Therapie – 264
 - 15.8.4 Weitere geschlechtsspezifische Aspekte – 264
- Literatur – 266



»Wir dürfen jedenfalls die praktische Folgerung daraus ziehen, dass wir uns da für berechtigt halten, die Schwangerschaft zu vermeiden, wo eine multiple Sklerose schon vorliegt. ... Ist das Leiden während einer Gravidität entstanden, oder hat es sich während einer solchen verschlimmert, so wird man die Möglichkeit eines artifiziiellen Aborts bzw. die Sterilisation denken müssen.«

(R. Beck 1913)

»Die Beobachtung, daß etwa bei 20% unserer Patientinnen die ersten Zeichen ihrer Multiplen Sklerose sich während oder nach ihrer Schwangerschaft entwickelt hatten, entspricht den in der Literatur niedergelegten Zahlen.«

(K. Kulig 1956)

»Insgesamt jedoch – so haben Untersuchungen gezeigt – haben Schwangerschaften und Entbindungen keinen ungünstigen Einfluss auf den Gesamtverlauf der MS. Nach neuesten Studien soll eine Schwangerschaft nach Ausbruch der MS den Verlauf sogar günstig beeinflussen.«

(U. Schäfer u. S. Poser 2002)

15.1 Einführung

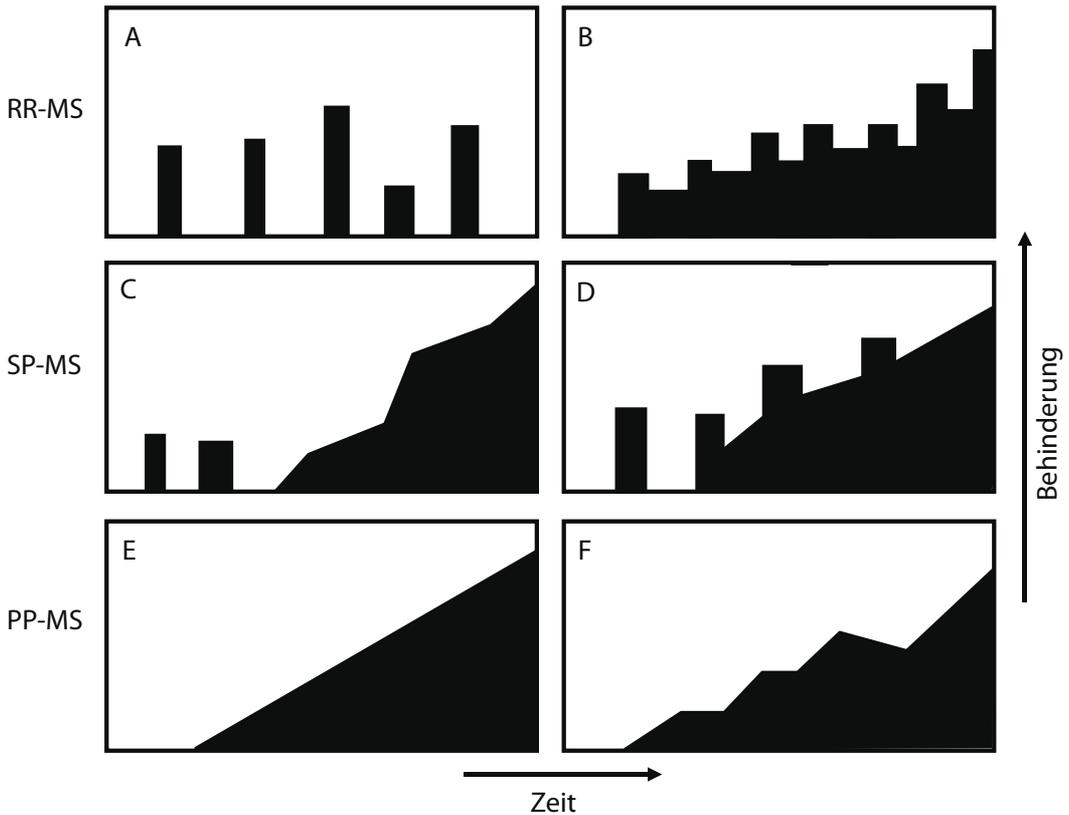
Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), betrifft also Gehirn und Rückenmark, wobei heute eine autoimmun-Ätiologie allgemein angenommen wird. Sie ist die häufigste Entmarkungserkrankung des ZNS in Nordeuropa und Nordamerika (Prävalenz 1:1000) und die häufigste chronisch-neurologische Erkrankung, die bei jungen Erwachsenen zu bleibender Behinderung führt.

Geschlechtsspezifische Elemente lassen sich bei der MS auf mehreren Ebenen nachweisen. Die Erkrankung ist bei Frauen etwa doppelt so häufig als bei Männern, wie dies für viele Autoimmunerkrankungen typisch ist, ohne dass eine genaue Ursache dafür bekannt wäre. Außerdem wird der Verlauf einer MS durch eine Schwangerschaft beeinflusst, was einen hormonellen Einfluss sehr wahrscheinlich macht. Schließlich haben bestimmte Krankheitssymptome und -folgen bei Frauen und Männern unterschiedliche Auswirkungen, was zu Unterschieden in Wahrnehmung, Diagnosestellung und Lösungsansätzen führt. Diese geschlechtsspezifischen Aspekte werden hier im Kontext einer allgemeinen Übersicht über die MS dargestellt.

15.2 Verlauf

Der Erkrankungsverlauf kann schubförmig oder chronisch-progredient, also mit schleichender neurologischer Verschlechterung einhergehen. Ein Erkrankungsschub ist eine neurologische Symptomatik, die über Tage bis wenige Wochen zunimmt und sich dann wiederum über einige Wochen langsam zurückbildet. Die formale Definition des Schubes beinhaltet, dass die Symptome mindestens 24 Stunden anhalten, mit einem Zeitintervall von mindestens 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (sog. Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

Bei den meisten Patienten (etwa 80%) beginnt die Erkrankung schubförmig, wobei sich anfangs die neurologischen Ausfälle oft vollständig zurückbilden. Im weiteren Verlauf sind die Remissionen häufig inkomplett. Der schubförmige Verlauf kann in eine chronisch-progrediente, also schleichende Verschlechterung übergehen (sekundär-progredient). Bei den restlichen Patienten verläuft die Erkrankung von Beginn an progredient (primär-progredient). Eine Einteilung der verschiedenen Verlaufsformen zeigt  Abb. 15.1.



■ **Abb. 15.1.** Verlaufstypen der Multiplen Sklerose. Bei etwa 80% der Patienten beginnt die Erkrankung schubförmig (RR-MS, relapsierend-remittierende MS) mit kompletten (A) oder inkompletten (B) Remissionen. In etwa 50% der Fälle ist der schubförmige Verlauf nach 10 Jahren in einen sekundär-progredienten (SP-MS) Verlauf ohne (C) oder mit weiteren Schüben (D) übergegangen. Bei etwa 15% der Patienten be-

steht von Anfang an eine schleichende Verschlechterung, also eine primär-progrediente MS (PP-MS) (E), bei der stabile Phasen und zeitweise leichte Verbesserungen (F) durchaus vorkommen können. Kommt es in seltenen Fällen bei einer PP-MS im späteren Verlauf erst zu einzelnen Schüben spricht man von einer relapsierend-progredienten MS (hier nicht dargestellt)

15.3 Symptomatik

Die Symptomatik der MS ist äußerst vielfältig, da praktisch jede Region des ZNS vom Krankheitsprozess betroffen sein kann. Besonders häufig sind Sehstörungen (z. B. bei einer isolierten Sehnerventzündung), Sensibilitätsstörungen, Paresen (Lähmungen), Koordinationsstörungen (z.B. bei Beteiligung des Kleinhirns), Blasen- und Sexualfunktionsstörungen (v. a. bei Rückenmarksbeteiligung). Häufige und typische Symptome sind in ■ Tab. 15.1 zusammengefasst (Poser et al. 1979).

Neben diesen, meist fokal gut lokalisierbaren Symptomen, kann es bei einer MS auch zu weniger spezifischen zerebralen Symptomen wie Depression, Abgeschlagenheit (sog. Fatigue) und kognitiven Störungen kommen (■ Tab. 15.2).

Depression. Eine Depression tritt bei MS-Patienten dreimal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei etwa 50% der MS-Patienten (Siegert u. Abernethy 2005; Haupts 2005). Auch wenn die Ursache der Depression bei MS-Kranken multifaktoriell ist, gibt es

■ Tab. 15.1. Häufige und typische (dabei nicht notwendigerweise häufige) Symptome der Multiplen Sklerose

Symptom	Als Erstmanifestation	Im Verlauf
Störungen der Sehkraft und der Augenbewegungen	100%	49%
Lähmungen	43%	88%
Gefühlsstörungen	41%	87%
Störungen der Bewegungskoordination	23%	82%
Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion	10%	63%

■ Tab. 15.2. Weitere typische Manifestationen der Multiplen Sklerose im Vergleich zur übrigen Bevölkerung

Symptom	Bei MS-Patienten im Erkrankungsverlauf	In der übrigen Bevölkerung
Trigeminusneuralgie	1–2%	0,01–0,02%
Epilepsie	3–5%	0,7%
Fatigue	75–90%	3–30%
Depression	40–60%	10–20%

15 doch Hinweise, dass der Erkrankungsprozess im Gehirn eine wichtige Rolle spielt und die Depression nicht einfach als adäquate Reaktion auf die körperliche Erkrankung zu erklären ist («Wenn ich MS hätte, wäre ich auch niedergeschlagen.«). So sind Depressionen bei MS-Patienten häufiger als bei Patienten mit anderen schweren neurologischen Erkrankungen, z. B. Rückenmarkserkrankungen oder Motoneuronerkrankungen. MS-Patienten mit vorwiegender Gehirnbeteiligung scheinen häufiger depressiv zu sein als solche mit überwiegend spinaler Symptomatik. Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit vorwiegend kortikalen Läsionen besonders gefährdet sind, eine Depression zu erleiden (Zarei 2006). Eine erhöhte Suizidrate wurde ebenfalls für MS-Patienten berichtet, wobei vor allem Männer unter 30 Jahren gefährdet waren (► Kap. 19). Das Suizidrisiko war innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung am größten, korrelierte also nicht mit dem Ausmaß der körperlichen Behinderung (Stenager et al. 1992).

Fatigue. Von einer Depression abzugrenzen ist die sog. Fatigue-Symptomatik. Diese abnorme Ermüdbarkeit bei leichten körperlichen Belastungen tritt

bei 75–90% der MS-Patienten auf, ist für 50–60% das schlimmste Symptom der MS und wahrscheinlich das Symptom, das am häufigsten zur vorzeitigen Berentung führt. Die Patienten berichten, dass sie das Gefühl haben, »tonnenschwere Sandsäcke an Armen und Beinen zu tragen«, oder dass sie auch nach einer Ruhepause »genauso müde wie zuvor« sind. Wie bei der Depression, ist auch die Ätiologie der Fatigue bei der MS nicht im Detail bekannt. Ein Zusammenhang mit Änderungen der Kortex-Erregbarkeit, Nachweis einer Hirnatrophie oder mit erhöhten Tumornekrosefaktor- α -Werten wurden berichtet (Flachenecker et al. 2004). Es besteht keine Assoziation der Fatigue-Symptomatik mit Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung oder der Lokalisation von zerebralen Läsionen und lediglich eine schwache Assoziation mit dem Auftreten einer Depression, dem Ausmaß der neurologischen Ausfälle oder dem MS-Verlaufstyp.

Kognitive Störungen. Kognitive Störungen, in der Regel als allgemeine Verlangsamung der Informationsverarbeitung, treten bei der MS nicht selten auf (65%), sind aber in der Regel nicht schwer ausgeprägt. Nur wenige MS-Patienten erleiden eine

ausgeprägte Demenz. Bei kognitiven Störungen, wie auch bei Aspekten der Krankheitsverarbeitung scheinen Geschlechtsunterschiede zu bestehen, die weiter unten im Kapitel ausgeführt sind.

15.4 Diagnostik

Die Diagnose der Multiplen Sklerose ist zunächst klinisch und stützt sich auf den Nachweis von **zeitlich und räumlich** disseminierten ZNS-Läsionen. Beispielsweise könnte ein typischer Patient eine Sehnerventzündung erleiden und dann nach Monaten bis Jahren einen zweiten Schub mit Schwäche und Sensibilitätsstörungen der Beine aufweisen. In diesem Fall wären die Diagnosekriterien der zeitlichen und räumlichen Dissemination im Sinne einer MS bereits ohne weitere apparative Zusatzuntersuchung erfüllt (vorausgesetzt relevante Differenzialdiagnosen würden ausgeschlossen).

Diagnostik der Multiplen Sklerose

- Kernspintomographie: Nachweis disseminierter Läsionen in Gehirn und Rückenmark
- Liquoruntersuchung: Nachweis von Entzündungsparametern, insbesondere sog. oligoklonaler Banden
- Neurophysiologische Untersuchungen, vor allem evozierte Potenziale mit Nachweis einer Leitungsverzögerung zentraler Nervenbahnen

Die in der Übersicht aufgeführten Untersuchungen bringen mit hoher Sensitivität (MRT und Liquor jeweils >90%) MS-typische Befunde zutage, die allerdings nicht an sich spezifisch für eine MS sind. So können bei verschiedenen infektiösen, entzündlichen, vaskulären oder tumorösen Erkrankungen zumindest gelegentlich ähnliche klinische, MRT- oder Liquorbefunde nachgewiesen werden. In Einzelfällen können dann invasivere diagnostische Maßnahmen, bis hin zur Hirngewebsbiopsie, notwendig sein.

Von Bedeutung für die praktische klinische Tätigkeit ist, dass 2001 neue Diagnosekriterien erarbeitet wurden, die 2005 aktualisiert und verein-

facht wurden (sog. **McDonald-Kriterien**, nach dem britischen MS-Forscher und Leiter der Arbeitsgruppe von 2001). Diese Kriterien nehmen wesentliche Punkte älterer Diagnoseklassifikationen auf, ergänzen diese aber durch Zuhilfenahme der heute weithin verfügbaren Kernspintomographie. Konkret besagen die McDonald-Kriterien, dass mit Hilfe genau definierter kernspintomographischer Befunde (Anzahl, Lokalisation, Art und zeitliches Auftreten der Läsionen) eine zeitliche und räumliche Dissemination von Läsionen und damit eine MS bereits früh (Minimum 30 Tage) nach einem ersten klinischen Schub festgestellt werden kann. Eine solch frühe Diagnosestellung wäre noch vor 15–20 Jahren für die meisten Neurologen überflüssig oder sogar verpönt gewesen (»der Patient wird beunruhigt, ohne dass ich etwas für ihn tun kann«). Heute wird in Anbetracht der ständig steigenden Zahl an Therapiemöglichkeiten (s. unten) eine frühzeitige Diagnosestellung und gegebenenfalls ein früher Therapiebeginn als Standard betrachtet.

15.5 Prognose

Ein wesentliches Charakteristikum der MS ist die **große Variabilität der Symptome und des Verlaufes**. Dies führt zu der, oft als bedrohlich empfundenen, fehlenden Vorhersagbarkeit der Erkrankung. Daten aus Zeiten vor Einführung der Immuntherapien zeigen, dass ein MS-Patient im Prinzip keine wesentlich reduzierte Lebenserwartung hat, aber nach etwa 15 Jahren mit einer dauerhaften **Beeinträchtigung seiner Gehfähigkeit** rechnen muss. Allerdings ist die Streubreite sehr groß und gute und schlechte Ausnahmen sind nicht selten. Ein Teil der MS-Patienten (weniger als 5%) erleiden einen sehr schweren Verlauf und versterben innerhalb weniger Jahre an Komplikationen der neurologischen Behinderung. Andererseits existiert ein signifikanter Anteil von Patienten (15–20%) mit gutartigem Verlauf, die über mehrere Jahrzehnte keine nennenswerte Beeinträchtigung ihrer neurologischen Funktionen und ihrer Berufstätigkeit hinnehmen müssen.

Prognoseparameter. Gute Prognoseparameter existieren nicht. Patienten mit rein sensiblen Symptomen oder Sehstörungen haben eher eine bes-

sere Prognose im Vergleich zu Patienten mit multifokaler Erstmanifestation, Kleinhirnsymptomen, oder motorischen Ausfällen. Für eine längerfristig eher gute Prognose spricht auch ein großer zeitlicher Abstand zwischen den ersten Schüben, ein gutartiger Verlauf innerhalb der ersten 5 Jahre und eine geringe Läsionslast in der MRT. Die neuen Therapien werden zweifelsohne eine grundsätzliche Verbesserung der Prognose und damit eine Änderung der öffentlichen Wahrnehmung dieser Erkrankung bringen.

15.6 Therapie

Regelmäßig überarbeitete Grundsätze der MS-Therapie sind über die Leitseiten der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (www.dgn.org) und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (www.dmsg.de) frei zugänglich. Die Therapiemöglichkeiten haben sich in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert, was insbesondere auf die Einführung von nachgewiesenermaßen wirksamen Langzeitimmuntherapien zurückzuführen ist. Als Therapien der ersten Wahl werden **Interferon-β** und

Glatirameracetat zur Reduktion der Schubrate und **Mitoxantron** zur Stabilisierung einer raschen Progredienz erfolgreich eingesetzt. Für sehr aktive MS-Fälle wurde im Jahr 2006 das hochwirksame **Natalizumab** zugelassen, dessen Handhabung aber zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen MS-Zentren vorbehalten ist. Es sei betont, dass sich eine sehr große Zahl neuer Immuntherapien bereits in der klinischen Prüfung befindet und es zu erwarten ist, dass ständig neue Therapien auf den Markt kommen werden. ■ Tab. 15.3 zeigt die in Deutschland zugelassenen Langzeitimmuntherapien für die Multiple Sklerose.

Neben den Langzeitimmuntherapien, die versuchen, den zugrunde liegenden Krankheitsprozess einzudämmen, stehen eine Reihe anderer Therapien in bestimmten Krankheitssituationen zur Verfügung. Akute Krankheitsschübe werden mit hochdosierten **Kortikosteroidinfusionen** behandelt, um eine schnellere und komplettere Rückbildung zu erreichen. Bei schweren Schüben steht zusätzlich die **Plasmapherese** zur Verfügung. Dies ist ein Verfahren, bei dem Blutplasma des Patienten abgefiltert und durch eiweiß- und elektrolythaltige Lösungen ersetzt wird.

■ Tab. 15.3. Immuntherapien der Multiplen Sklerose (Stand Ende 2006)

Präparat	Zulassung	Anwendung	Indikationen
Interferon-β1b (Betaferon)	1995	Subkutane Injektion jeden zweiten Tag	Schubförmige MS Sekundär-progrediente MS Erstes demyelinisierendes Ereignis verdächtig auf MS
Interferon-β1a (Avonex)	1997	Intramuskuläre Injektion wöchentlich	Schubförmige MS Sekundär-progrediente MS Erstes demyelinisierendes Ereignis verdächtig auf MS
Interferon-β1a (Rebif)	1998	Subkutane Injektion dreimal pro Woche	Schubförmige MS
Azathioprin (Imurek)	2000	Täglich oral	Schubförmige MS
Glatirameracetat (Copaxone)	2001	Tägliche subkutane Injektion	Schubförmige MS
Mitoxantron (Ralenova)	2003	Intravenöse Infusionen im Abstand von 3 Monaten	Aktive sekundär-progrediente MS
Natalizumab (Tysabri)	2006	Intravenöse Infusionen im Abstand von 4 Wochen	Hochaktive schubförmige MS

Daneben besteht die Langzeitbetreuung dieser chronisch Kranken in einer adäquaten **symptomatischen Therapie**. Diese besteht aus Physiotherapie, Ergotherapie und medikamentöse Therapien zur Besserung von Spastik, Schmerzen, Blasenstörungen, Sexualfunktionsstörungen, Koordinationsstörungen, Fatigue, Depression und kognitiven Störungen. Rehabilitationsmaßnahmen sind außerdem, in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium, prinzipiell sehr hilfreich, um eine langfristige physische und psychische Stabilisierung der Patienten zu unterstützen. Im Rahmen des großen finanziellen Drucks auf allen Ebenen des Gesundheitssystems ist es sehr zu begrüßen, dass auch diese nicht ursächlich, sondern rein symptomorientierten Therapieansätze in kontrollierten klinischen Studien untersucht werden, um die Wirksamkeit dieser zum Teil kostenintensiven Maßnahmen wissenschaftlich eindeutig zu belegen oder verwerfen zu können. Als Beispiel sei angeführt, dass Behandlungsmethoden der Physiotherapie und Rehabilitation, die bisher in der Regel aufgrund persönlicher Erfahrungen angewandt wurden, inzwischen in kontrollierten Studien eine deutlich bessere wissenschaftliche Fundament haben als noch vor wenigen Jahren (Liu et al. 2003, Craig et al. 2003).

15.7 Pathogenese

In den letzten Jahren, insbesondere seit Anfang der 1990er-Jahre ist eine enorme Fülle an pathogenetischen Daten zur Multiplen Sklerose zusammengetragen worden. Dennoch sind letztlich Ursache und genauer Entstehungsmechanismen nicht bekannt. Im Prinzip ist heute unbestritten, dass die MS eine

- entzündliche und degenerative (wahrscheinlich Autoimmun-) Erkrankung ist, bei der
- Umgebungsfaktoren bei der Manifestation eine wichtige Rolle spielen und
- eine eindeutige genetische Komponente vorliegt.

Hauptargumente für die Autoimmunhypothese sind:

- Entzündlich-demyelinisierende und degenerative histopathologische Veränderungen

- Ansprechen auf immunmodulatorische Therapien
- Ähnlichkeit zum Tiermodell der MS, der sog. experimentell autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE)

15.7.1 Genetik

Erbliche Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der MS. Die Tatsache, dass die MS familiär gehäuft auftreten kann, ist seit Ende des 19. Jahrhundert bekannt (Sommer et al. 1996). Die MS ist ein gutes Beispiel für die Untersuchung von komplexen Erbgängen (Beginn und klinischer Verlauf sehr variabel, unterschiedliche Penetranz). Dies führte zu einer Reihe von beispielhaften Untersuchungen einschließlich Zwillingsuntersuchungen, Untersuchungen an leiblichen und adoptierten Angehörigen, Versuche mit molekularen und immunologischen Methoden, Suszeptibilitätsgene (»Kandidatengene«) zu definieren und schließlich großen »Genom-Screens«. ■ Tab. 15.4 zeigt die Konkordanzrate (d. h. die Übereinstimmung des Merkmals MS) für unterschiedliche Verwandtschaftsgrade.

Carter-Effekt. Männer vererben die MS doppelt so häufig an ihre Kinder wie Frauen. Dieser Befund wurde kürzlich an über 200 Familien mit mehreren MS-Betroffenen reproduziert. Dieser sog Carter-Effekt (nach dem Englischen Genetiker Cedric O. Carter, 1917–1984), der typischerweise bei polygenen Erbgängen auftritt, wird damit erklärt, dass das weniger betroffene Geschlecht eine schwerere genetische Belastung tragen muss (»Männer sind resistenter gegen MS«), damit die Erkrankung überhaupt zum Ausbruch kommt. Dadurch werden die Nachkommen stärker genetisch belastet (Kantarci et al. 2006).

Kandidatengene. Die Gene, die die Suszeptibilität für die MS modulieren, sind kaum bekannt. Selbst große Genom-Screens, bei denen das gesamte Genom an großen, gut definierten Populationen mit Sonden nach Kandidaten-Loci abgesucht wurde, verliefen im Prinzip enttäuschend. Der einzige Genort, von dem unzweifelhaft eine Rolle in der Manifestation der MS nachgewiesen wurde, ist der

■ Tab. 15.4. Konkordanzrate für Multiple Sklerose

	Genetische Übereinstimmung	Konkordanzrate für MS
<i>Zwillingstudien</i>		
Eineiige (monozygote) Zwillinge	100%	21–31%
Zweieiige (dizygote) Zwillinge	50%	3–5%
<i>Familienuntersuchungen</i>		
Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder)	50%	3–5%
Verwandte 2. Grades (Geschwister der Eltern, Großeltern)	25%	2%
Verwandte 3. Grades (Vettern, Cousinsen)	12,5%	1–2%
<i>Untersuchungen mit adoptierten Angehörigen</i>		
Biologische Verwandte 1. Grades	50%	5%
Adoptierte Kinder oder Geschwister	Keine	0,1%*

*Häufigkeit somit wie in der Allgemeinbevölkerung

HLA (human leukocyte antigen)-Lokus. Dieser enthält Gene des Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC, major histocompatibility antigen), auch Transplantationsantigene genannt. Die resultierenden Proteine sind in der Zellmembran aller Körperzellen verankert und spielen eine Schlüsselrolle bei der immunologischen Erkennung von körpereigenen und körperfremden Strukturen (Selbst oder Nicht-Selbst) und somit auch bei Transplantationen. Für viele Autoimmunerkrankungen wurden Assoziationen mit bestimmten HLA-Typen nachgewiesen. In der nordeuropäischen und nordamerikanischen Bevölkerung ist die MS vor allem mit HLA-DR1501 assoziiert. Dieser Befund ist robust, allerdings quantitativ vergleichsweise gering. So tragen etwa 30% aller Nordeuropäer HLA-DR1501, unter den MS-Patienten ist dieser Anteil 60%, also um Faktor 2 erhöht.

Zusammengefasst spielen wahrscheinlich eine große Anzahl (möglicherweise 20–30) von Genen eine Rolle, die die Wahrscheinlichkeit, an einer MS zu erkranken, nach oben oder nach unten regulieren. Offensichtlich ist das Gewicht eines einzelnen Gens dabei gering und in unterschiedlichen Populationen verschieden ausgeprägt, was die Suche schwierig macht.

15.7.2 Umweltfaktoren

Umweltfaktoren spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Manifestation der MS. Auch hier ist es allerdings nicht gelungen, einen oder mehrere Umweltfaktoren mit entscheidender Rolle zu identifizieren. Die Prävalenz der MS ist in Nordeuropa, Nordamerika und Südaustralien am höchsten. Allein dieses Verteilungsmuster ist prinzipiell sowohl durch Umwelteinflüsse (ähnliches Klima, ähnliche Infektionen) als auch durch genetische Voraussetzungen (Abstammung von nordeuropäischen Auswanderern) erklärbar.

Migration. Als Hinweise für die Rolle von Umweltfaktoren werden vor allem »MS-Epidemien« und Migrationsstudien angeführt. In der Mitte des 20. Jahrhundert erregte ein scheinbar epidemisches Auftreten der MS auf nordeuropäischen Inseln, z. B. den Färöern, Aufsehen und wurde in Zusammenhang mit einer unbekanntem Infektion nach Stationierung britischer Truppen gebracht. Ein Beispiel für eine Migrationsstudie ist die Untersuchung der MS-Häufigkeit bei westindischen Einwanderern nach England in den 1950er-Jahren. Während die Einwanderungsgeneration selbst

noch einen gewissen »protektiven« Effekt ihres Herkunftslandes aufwies, ist die Inzidenz in der ersten, bereits in England geborenen Generation gleich der allgemeinen englischen Bevölkerung (Elian et al. 1990).

Virale und bakterielle Faktoren. In den vergangenen Jahrzehnten wurden wiederholt bestimmte Viren und Bakterien als Ursache (!) oder als Auslöser der MS beschuldigt, ohne dass für eine dieser Hypothesen bisher auch nur annähernd ausreichende Evidenz vorgelegt werden konnte. Als mögliche Erreger wurden u. a. diskutiert: Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-1-Virus, humanes Herpes-Virus 6, Zytomegalie-Virus, Corona-Virus, Parainfluenza-Virus und Chlamydien. Ein prinzipielles Konzept in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist hierbei das sog. **molekulare Mimikry**. Bei einer Infektion kommt es zu Abwehrreaktionen des Immunsystems. Falls eine zufällige Ähnlichkeit von Eiweißstrukturen des Erregers und körpereigenen Molekülen besteht, kann es zu einer immunologischen Kreuzreaktion und in deren Folge, wenn Kontrollmechanismen versagen, zu einer Autoimmunerkrankung kommen.

Epidemiologisch klar nachgewiesen ist inzwischen ein statistischer Zusammenhang zwischen MS-Schüben und vorausgehenden **unspezifischen Atemwegsinfektionen** (Marrie et al. 2000). Fragestellungen zu Infektion und MS fokussieren sich zurzeit vor allem auf das Epstein-Barr-Virus. Dieses Doppelstrang DNA-Virus aus der Gruppe der Herpes-Viren führt meist zu einer asymptomatischen Infektion, gelegentlich zur infektiösen Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber) und selten zu bösartigen Tumoren (v. a. B-Zell-Lymphomen). Neuere Untersuchungen zeigen, dass die EBV-Antikörpertiter im Serum von MS-Patienten höher als bei Kontrollpersonen sind. Praktisch alle MS-Patienten sind seropositiv, während 5–10% der allgemeinen Bevölkerung seronegativ sind. Kinder, bei denen bereits eine MS diagnostiziert wurde, haben im Vergleich mit Kontrollpersonen eine deutlich höhere Immunreaktivität gegen EBV, aber nicht gegen andere verbreitete Viren. MS-Patienten haben häufiger als Kontrollen eine infektiöse Mononukleose in der Vorgeschichte und bei MS-Patienten waren Immunreaktionen gegen einzelne

EBV-Proteine in Serum und Liquor höher als bei Kontrollen (Cepok et al. 2005).

15.7.3 Immunologie und histopathologische Heterogenität

Eine große Anzahl von immunologischen Untersuchungen bei der MS und insbesondere auch an ihrem Tiermodell der **experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis** (EAE), hat eine Fülle von wertvollen Einzeldaten erbracht, die allerdings noch nicht nahtlos in ein homogenes pathogenetisches Konzept passen. Bei der Schädigung des ZNS-Gewebes spielen neben **CD4-positiven T-Helferzellen** eine Reihe anderer Komponenten des Immunsystems eine Rolle, wie z. B. CD8⁺-T-Zellen, Autoantikörper, Komplementfaktoren und Bestandteile des unspezifischen Immunsystems. Allerdings scheint die Aktivierung von autoreaktiven CD4-positiven T-Helferzellen und ihre Differenzierung in einen sog. Th1-Phänotyp (definiert durch die Produktion von Th1-Zytokinen, v. a. Interferon- γ) und einen Th2-Phänotyp einer der entscheidenden Schritte bei der Entstehung des Autoimmunprozesses zu sein.

Die Unterscheidung von CD4-positiven T-Helferzellen in Th1- und Th2-Zellen ist eine relativ neue funktionelle Unterscheidung aufgrund von Zytokinmustern (Mosmann u. Coffman 1989). **Th1-Zellen** produzieren die Zytokine Interferon- γ , das Makrophagen aktiviert, und Interleukin (IL)-2, das eine T-Zellproliferation induziert. Th1-Zellen und ihre Zytokine induzieren also vornehmlich eine zellvermittelte Immunantwort. **Th2-Zellen** produzieren vor allem IL-4 und IL-5, was vor allem die Bildung von Antikörpern fördert. Diese Th1- versus Th2-Differenzierung beinhaltet ein positives Feedback-System: Th1-Zellen und -Zytokine beeinflussen eine Immunantwort in Richtung Th1 und hemmen eine Th2-Differenzierung. Umgekehrt kann eine Th2-Antwort sich selbst amplifizieren und eine Th1-Antwort hemmen (■ Abb. 15.3; ► Kap. 15.3 und 15.3.2).

Zielantigene. Eines der Hauptprobleme bei immunologischen Untersuchungen zur MS ist, dass ein eindeutiges Zielantigen im ZNS bisher nicht definiert werden konnte. Bisher untersucht wurden

vor allem die beiden quantitativ wichtigsten Proteine, das **basische Myelinprotein (MBP)** und das **Proteolipidprotein (PLP)**, die zusammen 80% des Myelinproteins ausmachen, aber auch seltene ZNS-Proteine wie Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), 2'-3'-zyklische Nukleotid 3'-Phosphodiesterase (CNPase) und noch einige andere. Stark vereinfacht kann man zusammenfassen, dass im Prinzip T-Zellreaktionen gegen diese Autoantigene bei MS-Patienten und bei Gesunden ohne wesentliche Unterschiede nachzuweisen sind. Die immunologische Spezifität der oligoklonalen Banden im Liquor, das klinische Hauptindiz für die ablaufende Immunreaktion, ist ebenfalls nicht eindeutig.

Histopathologische Klassifikation. Ein wesentlicher Befund der letzten Jahre ist, dass MS-Läsionen histopathologisch in verschiedene Muster unterteilt werden können. Hierbei scheint bei einem individuellen Patienten (in allen Läsionen) ein bestimmtes Muster vorzuherrschen. Nach Brück, Lassmann und Lucchinetti (Übersicht bei Brück u. Stadelmann 2005) können vier histopathologische Typen unterschieden werden (► Übersicht).

Histopathologische Typen der MS-Läsionen

- Typ 1: Die Läsion wird dominiert von T-Zellen und Makrophagen. Es kommt zu einer Demyelinisierung, allerdings mit nur geringem Oligodendrozytenverlust.
- Typ 2: Neben T-Zellen und Makrophagen sind auch Antikörper und Komplement in den Läsionen nachweisbar. Es kommt zur Zerstörung von reifen Oligodendrozyten mit nachfolgender Remyelinisierung.
- Typ 3: Es kommt zur Demyelinisierung zusammen mit einer Oligodendrozyten-dystrophie. Möglicherweise spielen Mechanismen, die nicht immunologisch bedingt sind hierbei eine Rolle.
- Typ 4: Es kommt zu einem primären Oligodendrozytentod mit sekundärer Entmarkung. Dieses Muster ist bisher nur bei einigen wenigen Patienten mit primär-progressiver MS gefunden worden.

Die ersten beiden Typen, bei denen die entzündliche Komponente im Vordergrund steht, sind deutlich häufiger, als die Typen 3 und 4, bei denen die degenerative Komponente dominiert. Die Datenlage, insbesondere im Hinblick auf eine Korrelation zum klinischen Verlauf ist aufgrund der niedrigen Biopsie- und Sektionsfrequenz hier noch nicht endgültig. Ein Hauptaugenmerk wird derzeit auf die Korrelation zwischen histopathologischen und kernspintomographischen Befunden gelegt, ohne dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt klinisch-praktisch verwertbare Ergebnisse vorzuweisen sind.

15.7.4 Entzündung im Zentralnervensystem – nur Zerstörung oder auch Protektion?

Die MS ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, bei der es durch die Entzündungsreaktion zur Demyelinisierung und somit zum Funktionsverlust kommt. Bereits früh im Verlauf ist aber auch eine degenerative Komponente in Form eines massiven axonalen Verlusts in frischen ZNS-Läsionen nachweisbar (Lassmann 2003).

Seit einiger Zeit gibt es auch Hinweise, dass autoimmune T-Zellen in verletzte ZNS-Areale einwandern können und eine Art Schadensbegrenzung vermitteln können (Moalem et al. 1999). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass humane T- und B-Zellen und Makrophagen in der Lage sind, den brain-derived neurotrophic factor (BDNF) zu produzieren. BDNF gehört neben nerve growth factor (NGF), Neurotrophin 3 (NT3) und Neurotrophin 4/5 (NT4/5) zu den klassischen **Neurotrophinen**. Diese kleinen endogenen Proteine haben antiapoptotische Effekte, die bei der Entwicklung des Nervensystems eine entscheidende Rolle spielen (Kerschensteiner et al. 2003).

Andererseits konnte durch eine Gabe von exogenem NGF die Entzündungsreaktion und die klinischen Symptome im Tiermodell der EAE abgeschwächt werden (Arredondo et al. 2001). Zusammengefasst ergeben sich also erste Hinweise, dass die Interaktion zwischen Immun- und Nervensystem nicht nur einseitig aus Schutz und konsekutiv Zerstörung des Nervensystems durch Bestandteile des Immunsystems besteht. Vielmehr sind die Wechsel-

wirkungen komplexer und das Immunsystem kann neurotrophe/protective Eigenschaften wahrnehmen, während das Nervensystem seinerseits immunmodulatorisch/suppressiv tätig werden kann.

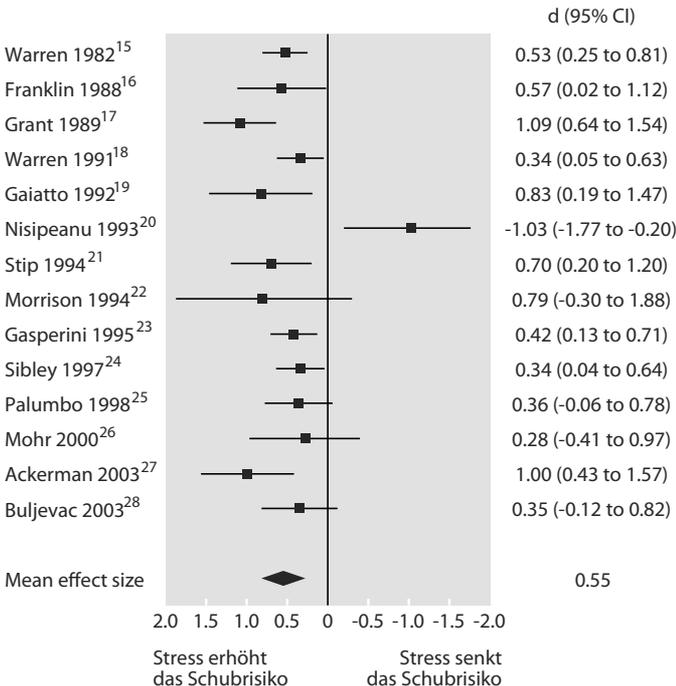
15.7.5 Stress und Glukokortikoidstoffwechsel

Stress wird landläufig für viele Krankheiten als Teilursache verantwortlich gemacht. Harte wissenschaftliche Befunde für eine solche Annahme, selbst für den scheinbar offensichtlichen Zusammenhang zwischen Stress und Herzerkrankungen, sind aber noch relativ spärlich. Bemerkenswerterweise haben sich in den letzten Jahren auch bei einer so heterogenen und variabel verlaufenden Erkrankung wie der MS interessante Befunde hinsichtlich Stress und endokrinen Veränderungen ergeben, die hier kurz ausgeführt werden.

Eine aktuelle Metaanalyse fasst zahlreiche, im Laufe der letzten Jahre erschienene, wenn auch sehr unterschiedlich konzipierte Studien zu Rolle von Stress als Auslöser von MS-Schüben zusammen

(Mohr et al. 2004, ■ Abb. 15.2). In der Tat besteht ein konsistenter Zusammenhang zwischen Stresssituationen und nachfolgenden MS-Schüben etwa in der Größenordnung von Faktor 2. Dieser Effekt ist in 13 der 14 ausgewählten Arbeiten in vergleichbarem Ausmaß nachweisbar. Einzig eine Studie aus Israel kommt zu einem gegenteiligen Effekt. Im Gegensatz zur Untersuchung von Alltagsstress in den anderen Studien untersucht diese Studie den Effekt einer traumatischen lang andauernden (>1 Monat) lebensbedrohlichen Erfahrung, nämlich die Zeit des Raketenangriffs auf Tel Aviv im Golfkrieg von 1991. Hierbei wird das Schubrisiko etwa um den Faktor 2 erniedrigt (Nisipeanu et al. 1993). Dieses Ergebnis zeigt, dass Art und Ausmaß des Stress eine Einfluss auf dessen biologischen Effekt hat. Passend dazu zeigen tierexperimentelle Untersuchungen, dass bei der EAE Stress unter bestimmten Bedingungen zu einer Stimulation von Kortikosteroiden und zur Schubreduktion führen kann, während in anderen Experimenten »milder« Stress eher zu einer Aktivierung der Erkrankung beiträgt.

Eine neue über zwei Jahre durchgeführte große prospektive Studie mit 101 MS-Patienten bestätigt,



■ **Abb. 15.2.** Effekt von Stress auf die Schubrate der Multiplen Sklerose. (Aus Mohr et al. 2004)

dass akute Stressereignisse, nicht aber chronische Probleme, einen Schub provozierten, und dass sich dies besonders bei Männern und Patienten mit niedrigem Behinderungsgrad auswirkt. Die Autoren sehen sich bezüglich einer **bidirektionalen Stresskrankheitshypothese** als *Circulus vitiosus* bestätigt: Stress löst Schübe aus, Schübe wiederum führen zu Stress (Brown et al. 2006).

Endokrine Untersuchungen zu biologischen Stressparametern zeigen, dass bei MS-Patienten, eine Veränderung des Steroidstoffwechsels gefunden wird, wie dies für Patienten mit Depression seit langem bekannt ist (Heuser et al. 1994). So fanden Grasser et al. (1996) bei 10 von 19 MS-Patienten eine **Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse**. Mittels des kombinierten Dexamethason-Suppression/Corticotropin-releasing-hormone-Stimulationstest (Dex-CRH-Test) zeigten die Autoren, dass die gefundenen Störungen heterogen waren. So fand sich bei sechs Patienten eine überschießende Kortisolantwort, bei vier Patienten dagegen überhaupt keine Stimulierbarkeit. Dieser Befund war unabhängig von vorausgehenden Steroid- oder Immuntherapien und vom psychopathologischen Befund und wird als Störung auf der Glukokortikoidrezeptor-Ebene interpretiert. Darauf aufbauend fanden Schumann et al. (2002), dass die Kortisolantwort im Dex/CRH-Test bei 53 MS-Patienten negativ mit der Anzahl an kontrastmittelaufnehmenden (also frischen aktiven) Läsionen im Kernspintomogramm, korrelierte. Dies könnte bedeuten, dass dieser endokrine Regulationsmechanismus eine wichtige Rolle bei der Kontrolle und Begrenzung der immunologischen Aktivität im ZNS spielt.

Zusammenfassend könnte Stressbegrenzung, sei es mittels verbesserter psychologischer Krankheitsverarbeitung (Coping) oder mit Hilfe biologisch-pharmakologischer Ansätze, ein wichtiger Aspekt für zukünftige Therapiestrategien sein.

15.8 Geschlechtsspezifische Aspekte der Multiplen Sklerose

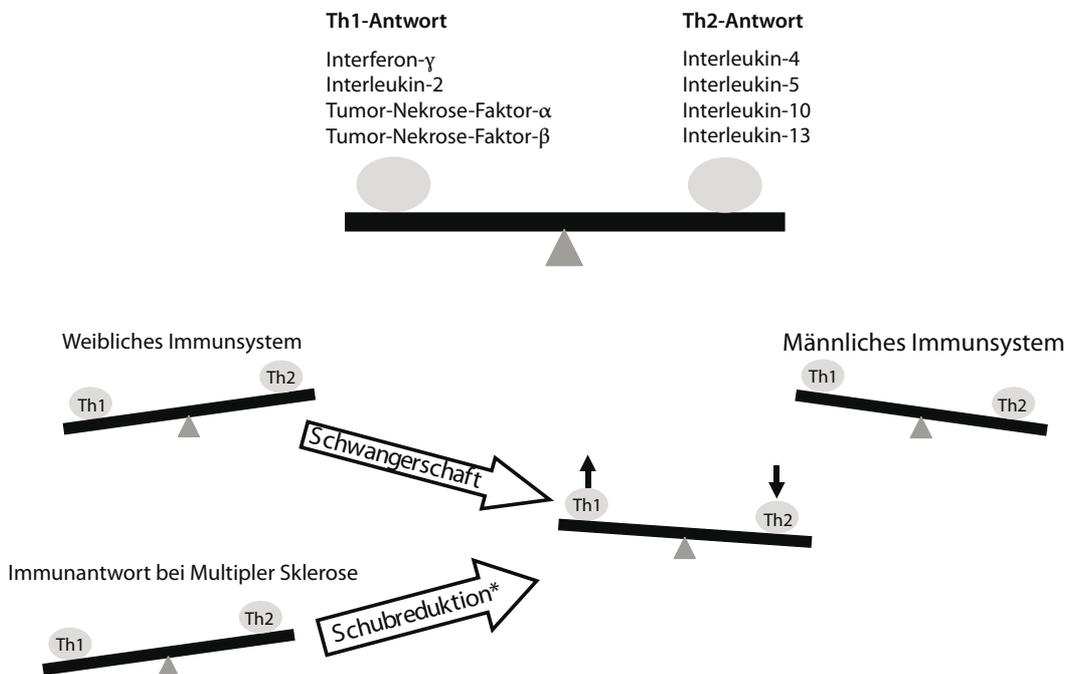
Die MS ist keine ausgesprochene Frauenerkrankung. Frauen sind jedoch häufiger betroffen als Männer, wie dies auch bei den meisten anderen

Autoimmunerkrankungen der Fall ist. Der Grund für die Geschlechtspräferenz bei Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt, nicht zuletzt, da dieses Phänomen noch kaum Gegenstand der Grundlagenforschung ist. Autoimmunerkrankungen sind häufig und betreffen mindestens 3% der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten. Prävalenz und Inzidenz einiger Autoimmunerkrankungen und deren Geschlechterverteilung sind in **Tab. 15.5** dargestellt. Die meisten Autoimmunerkrankungen treten bei Frauen im Alter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf, was einen hormonellen Einfluss bei der Entstehung nahe legt. Passend dazu ist bei MS und auch Myasthenia gravis die Geschlechterverteilung altersabhängig. Vor dem 40. Lebensjahr sind beide Erkrankungen bei Frauen häufiger, bei späterem Erkrankungsbeginn sind beide Geschlechter jeweils gleich häufig betroffen. Einige Befunde passen allerdings nicht in dieses einheitliche Bild. So gibt es Erkrankungen mit bisher unerklärter männlicher Dominanz, z. B. die Bechterew-Erkrankung und die Gruppe der chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuropathien (CIDP). Außerdem sind MS und einige andere untersuchte Autoimmunerkrankungen (z. B. Thyreoiditis) bereits im Kindesalter bei Mädchen häufiger als bei Jungen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede des Immunsystems wurden wiederholt postuliert, sind aber erst vor kurzem ins Blickfeld molekularer immunologischer Untersuchungen gerückt. Die allgemeine Feststellung, dass Frauen ein »stärkeres Immunsystem« als Männer haben, wird als Erklärung genutzt, um das häufigere Auftreten von Autoimmunerkrankungen, aber auch beispielsweise die höhere Lebenserwartung zu erklären (McCarthy 2000). Stark vereinfacht dargestellt wurde postuliert, dass Frauen eher eine Th1-Immunantwort mit Produktion von proinflammatorischen Zytokinen generieren, während die Immunantwort bei Männern etwas mehr in Richtung einer Th2-Antwort verschoben ist, was sich in stärkerer Produktion antiinflammatorischer Zytokine und Stimulation der Antikörperproduktion ausdrückt (**Abb. 15.3**). Während einer Schwangerschaft ist es notwendig, dass der Fötus, der immunologisch gewissermaßen ein Transplantat (mit der Hälfte der genetischen Materials vom Vater, also »halbfremd«) darstellt,

■ **Tab. 15.5.** Prävalenz, Inzidenz und Geschlechtsverteilung einiger ausgewählter Autoimmunerkrankungen (Näherungswerte nach verschiedenen Quellen)

	Prävalenz (pro 100.000)	Frauen : Männer	Inzidenz (pro 100.000 pro Jahr)	Frauen : Männer
Alle Autoimmunerkrankungen	3000	4:1	80	
<i>Neurologische Autoimmunerkrankungen</i>				
Multiple Sklerose – Erkrankungsbeginn <40 Jahren – Erkrankungsbeginn >40 Jahren	100	2:1	2–7	– 3:1 – 1:1
Myasthenia gravis – Erkrankungsbeginn <40 Jahren – Erkrankungsbeginn >40 Jahren	10	2:1	– 4 – 5–20	– 3:1 – 1:1
Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) und ihre Unterformen	? 10	1:4		
<i>Andere Autoimmunerkrankungen</i>				
Rheumatoide Arthritis	500	6:1		
Systemischer Lupus erythematoses	50	7:1	3–5	5:1
Morbus Bechterew	100	1:4	1,5	1:4



■ **Abb. 15.3.** Geschlechts- und schwangerschaftstypische Immunantworten

nicht abgestoßen wird. Hierfür wird das mütterliche Immunsystem in Richtung einer Th2-Immunantwort moduliert (Raghupathy 1997). Dies ermöglicht eine erfolgreiche Schwangerschaft und stabilisiert parallel dazu eine vorliegende Multiple Sklerose, die klassischerweise als Th1-Erkrankung gesehen wird (s. oben) und durch einen Th2-Shift abgeschwächt werden kann.

So plausibel und schlüssig diese Erklärungen klingen mögen, sollen sie nicht darüber hinweg täuschen, dass erst ein Teil davon durch konkrete molekulare Daten nachgewiesen ist und ein substantieller Anteil dieser Befunde in tierexperimentellen Modellen erhoben wurde.

15.8.1 Schwangerschaft und Multiple Sklerose

Noch mindestens bis in die 1950er-Jahre hinein wurde eine Multiple Sklerose als Kontraindikation für eine Schwangerschaft angesehen (s. oben). Heute ist es allgemein verbreiteter und gut fundierter Kenntnisstand, dass Schwangerschaften keinen ungünstigen Einfluss auf den Gesamtverlauf der Multiplen Sklerose haben. Diese auffallende Kehrtwende der Auffassungen ist nicht leicht zu erklären. Vermutlich hat das Auftreten von MS-Schüben nach Ende der (früher ohnehin häufigeren) Schwangerschaften dazu geführt, dass dieser Zusammenhang stärker wahrgenommen wurde, als das Ausbleiben von Schüben während einer Schwangerschaft.

Letztlich hat sich erst mit der Durchführung konkreter klinischer Studien die heute etablierte Auffassung durchgesetzt. Heute ist klar, dass das Schubrisiko im Laufe einer Schwangerschaft abnimmt und in den ersten drei Monaten postpartal vorübergehend zunimmt. Der Langzeitverlauf einer Multiplen Sklerose wird durch eine Schwangerschaft jedoch nicht beeinflusst.

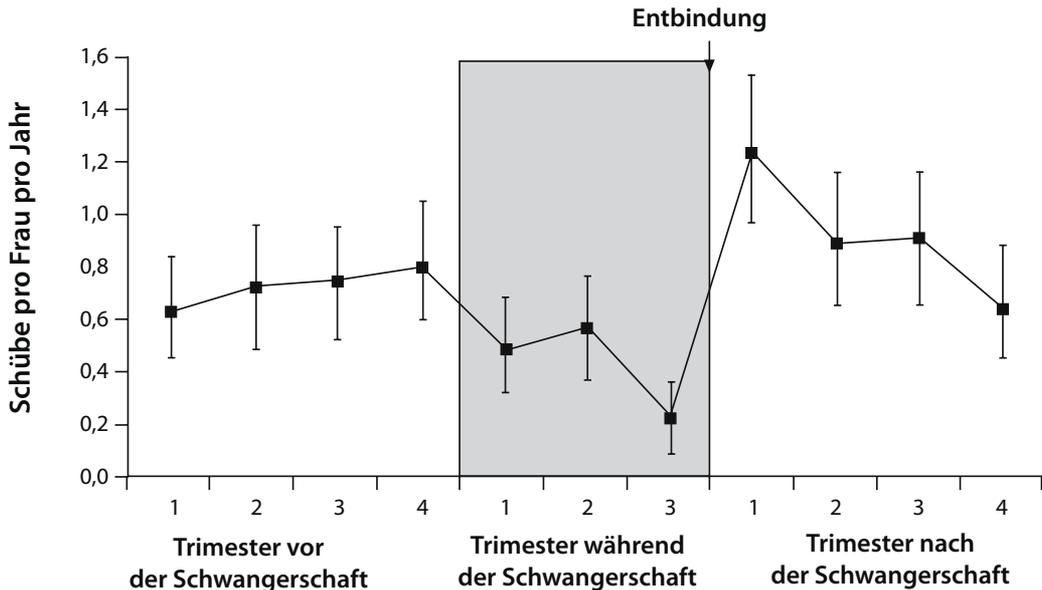
In einer der größten Studien wurden in 12 europäischen Ländern die Schubhäufigkeiten bei 254 Frauen mit MS vor, während und nach insgesamt 269 Schwangerschaften verglichen (Confavreux et al. 1998). Die durchschnittliche Schubrate im Jahr vor der Schwangerschaft war 0,7, fiel während der Schwangerschaft kontinuierlich ab und

erreichte im dritten Trimenon 0,2 (hochgerechnet pro Jahr) im Mittel. In den drei Monaten nach Ende der Schwangerschaft kam es zu einem vorübergehenden Anstieg der Schubhäufigkeit auf 1,2 mit anschließendem Abfall auf die Frequenz vor der Schwangerschaft (Abb. 15.4). Patientinnen, die stillten, hatten im Jahr nach der Entbindung eine leichte, aber statistisch signifikante Reduktion ihrer Schubrate. Die Schubrate im Gesamtverlauf der 33-monatigen Beobachtungszeit war durch die Schwangerschaft nicht verändert und ebenso fand sich kein Einfluss der Schwangerschaft auf die insgesamt langsam fortschreitende Behinderung. Ähnliche Ergebnisse wurden im Prinzip in allen neueren gut durchgeführten Studien gefunden, wobei ein Einfluss des Stillens in den meisten Studien nicht nachweisbar ist.

Eine schwedische Studie mit 153 Frauen zeigt darüber hinaus, dass bei Frauen, die geboren haben, ein niedrigeres MS-Erkrankungsrisiko besteht und dass im Falle des Auftretens einer MS, diese nach einer durchgemachten Schwangerschaft ein geringeres Progressionsrisiko hat als bei Nulliparae (Runmaker et al. 1995).

Untersuchungen zu **immunologischen Veränderungen bei Schwangerschaften**, mit oder ohne MS, sind bisher leider spärlich. Gesunde Frauen zeigen in einer Schwangerschaft einen Anstieg der Blutleukozyten, insbesondere der Population der T-Zellen, ohne dass sich wesentliche Unterschiede bei einzelnen Subpopulationen im Vergleich zu nicht schwangeren Kontrollpersonen nachweisen lassen. Bei MS-Patientinnen wurden in einer Studie eine Reduktion der CD8-positiven Lymphozyten und des CD4/CD8-Verhältnisses gefunden, ohne dass ein Zusammenhang mit der klinischen Krankheitsaktivität vorlag (Birk et al. 1990). Ob andere Schwangerschaftsproteine (z. B. α -Fetoprotein) einen relevanten immunologischen Einfluss haben, ist bisher ebenfalls noch kaum untersucht.

Zusammengefasst ist der messbare Einfluss einer Schwangerschaft auf die MS wissenschaftlich gut etabliert, und es wird MS-Patientinnen heute nicht mehr von einer geplanten Schwangerschaft abgeraten. Auf welchen immunologischen Veränderungen dies beruht, ist kaum untersucht, könnte aber von großer Bedeutung sein, da die



■ Abb. 15.4. Effekt einer Schwangerschaft auf die Schubrate. (Aus Confavreux et al. 1998)

geschilderte Schubreduktion in einer Schwangerschaft ein größerer »therapeutischer Effekt« ist, als der der meisten heute verfügbaren Immuntherapien!

15.8.2 Therapeutische Ansätze

Therapeutische Versuche mit **Östrogenen** wurden zunächst im Tiermodell durchgeführt. Die Gabe von Östriol oder Östradiol reduzieren die Erkrankungsschwere einer EAE und sind begleitet von einer sog. Immundeviation, also einem Shift von einer Th1- zu einer Th2-Antwort. Die in diesen Modellen verwendeten Dosierungen sind aber nicht auf die klinische Situation beim Menschen übertragbar. Niedrigere Dosierungen im Tiermodell hatten einen deutlich geringeren Effekt.

Die Frage, ob **hormonellen Kontrazeptiva** das Risiko, an einer MS zu erkranken, beeinflussen, wurde wiederholt diskutiert. Aus methodischen Gründen (große heterogene Populationen und Kontrollgruppen) kamen aber nur wenig verwertbare Daten zustande. Diese weisen nicht auf eine Änderung des MS-Risikos hin.

In einer Therapiestudie an 10 Patientinnen mit MS (sechs mit schubförmigem, vier mit sekundärprogredientem Verlauf) wurde das Schwangerschaftsöstrogen **Östriol** in einer Dosis von 8 mg/Tag oral über einen Zeitraum von sechs Monaten verabreicht. Unter dieser Therapie wurden Serumöstriolspiegel erreicht, wie sie im sechsten Schwangerschaftsmonat auftreten. Es kam zu einer Reduktion der zellulären Immunantwort (nachgewiesen mittels Hauttestung und Interferon- γ Produktion in der Zellkultur) und zu einer Reduktion der kernspintomographisch messbaren Krankheitsaktivität. Eine Änderung der Schubrate wurde nicht gefunden, was bei Phase-I/II-Studien dieser Größe praktisch kaum möglich ist (Sicotte et al. 2002).

Weitere klinische Studien mit diesem Ansatz sind sicherlich gerechtfertigt. Es darf aber nicht darüber hinweg gesehen werden, dass eine Langzeitanwendung von Östrogenen erhebliche Nebenwirkungen haben kann. Neben einem erhöhten Thromboserisiko wird auch die Entstehung hormonabhängiger Tumoren begünstigt. Durch Kombination der Östrogene mit Gestagenen sinkt zwar das Risiko eines Gebärmutter-schleimhaut

(Endometrium)-Karzinoms, demgegenüber steigt das Brustkrebsrisiko in Abhängigkeit von der Einnahmedauer.

15.8.3 Geschlechtsspezifische Symptome und deren Therapie

Trotz der eindeutigen Geschlechtspräferenz sind viele Themen, die Frauen betreffen, ungenügend untersucht. Hierzu gehören die Sicherheit der Immuntherapien während Schwangerschaft und Stillzeit, der Einfluss von Menstruationszyklus und Kontrazeption auf die Erkrankung und die Therapie geschlechtsspezifischer Symptome wie Blasen- und Sexualfunktionsstörungen, auf die hier eingegangen wird.

Blasenfunktionsstörungen. Blasenfunktionsstörungen sind selten eine Erstmanifestation einer MS (<3%), treten aber bei den meisten Patienten (60–90%, je nach Quelle) im Krankheitsverlauf auf und haben einen deutlich negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Das Vorhandensein von Blasenfunktionsstörungen korreliert mit spinalen Erkrankungsherden deutlich besser als mit zerebralen Herden, dem Ausmaß der Behinderung oder der Krankheitsdauer. In Einzelfällen können Komplikationen durch Infektionen sogar lebensbedrohlich sein. Die Manifestation der Blasenfunktionsstörungen ist komplex. Anfangs dominiert meist eine Dranginkontinenz, später besteht häufiger Harnverhalt oder Inkontinenz. Trotz zahlreicher Studien und vielfältigen praktischen Empfehlungen (Trinkmenge, Beckenbodentraining, Biofeedback, Medikamente, Katheterisierung) existieren kaum geschlechtsspezifische Untersuchungen. Die Kapitel über Blasenstörungen in Textbüchern, Monographien und Übersichtsartikeln zur MS sind fast durchgehend »neutral« gehalten und enthalten kaum diagnostisch oder therapeutisch geschlechtsspezifische Aussagen.

Sexualfunktionsstörungen. Sexualfunktionsstörungen sind ähnlich häufig wie Blasenstörungen und es besteht eine hohe Korrelation zwischen beiden. Bei Männern werden Sexualfunktionsstörungen häufiger (etwa 75%) als bei Frauen (etwa 50%)

berichtet. Frauen beklagen dabei am häufigsten Störungen der Orgasmusfähigkeit (37%), verminderte vaginale Lubrikation (36%) und verminderte Libido (31%). Bei Männern kommt es am häufigsten zu erektiler Dysfunktion (63%), Störungen der Ejakulation (50%) und verminderter Libido (40%) (Zorzon et al. 2001). Im Verlauf der Erkrankung scheint die Zunahme von Sexualfunktionsstörungen überproportional zuzunehmen

Die überwiegende Anzahl von Untersuchungen zur Therapie von Sexualfunktionsstörungen befasst sich mit **Erektionsstörungen** bei Männern. Grundsätzlich umfasst die Behandlung von Sexualfunktionsstörungen bei Menschen mit MS psychotherapeutische Verfahren, medikamentöse und (für Männer mit Erektionsstörungen) auch nicht-medikamentöse und invasive Therapien (Vakuumpumpen, Schwellkörperautoinjektion). Die medikamentösen Therapieverfahren sind seit der Einführung des Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil (Viagra) revolutioniert worden. Auch bei MS-Patienten wurde ein deutlicher Effekt auf die erektile Dysfunktion nachgewiesen. Während 24% eine Verbesserung mit Placebo berichteten, war dies bei 90% der Patienten mit Sildenafil der Fall.

Spezifische Therapien für **weibliche Sexualfunktionsstörungen** sind bisher nicht verfügbar. Immerhin wurde eine Studie zu Sildenafil bei Frauen mit MS publiziert und zeigte eine leichte Verbesserung der Lubrikation, ohne dass andere Parameter wie Orgasmusfähigkeit beeinflusst worden wären (DasGupta 2004). Daten zur Psychotherapie bei MS-Patienten mit Sexualfunktionsstörungen sind ebenfalls rar. Eine Pilotstudie untersuchte neun MS-Betroffene und ihre Partner und fand, dass zwölf psychologische Beratungssitzungen über drei Monate zu einer signifikanten Verbesserung der Störungen und der Paarkommunikation führte (Foley et al. 2001).

15.8.4 Weitere geschlechtsspezifische Aspekte

Kognitive Störungen. Kognitive Störungen können zu jedem Zeitpunkt des Erkrankungsverlaufes der MS auftreten. Sie sind selten schwer, allerdings sind leichte kognitive Störungen, speziell Gedäch-

nisstörungen – eher Störungen von Sprache und Aufmerksamkeit – bei MS-Patienten auch im frühen Verlauf der Erkrankung wiederholt berichtet worden. Überraschenderweise scheinen kognitive Einschränkungen bei Männern häufiger als bei Frauen zu sein (Beatty et al. 2002). Von 503 Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien einer italienischen Untersuchung, die mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht wurden, zeigten 56% kognitive Einschränkungen unterschiedlichen Ausmaßes. Von den 183 Männern hatten 53% leichte, 9% schwere kognitive Einschränkungen. Bei den 320 Frauen hatten 45% leichte, 8% schwere Einschränkungen. Bemerkenswert war darüber hinaus, dass bei Männern die neuropsychologischen Defekte mit der Erkrankungsdauer, -schwere, niedrigem Ausbildungsniveau und dem APOE-e4-Allel – einem Risikofaktor für Alzheimer-Erkrankung – korrelierten. Bei Frauen korrelierten die kognitiven Einschränkungen mit keiner der untersuchten Variablen (Savettieri et al. 2004).

Coping. Krankheitsverarbeitung ist ein aktuelles, intensiv diskutiertes Problem bei chronischen Krankheiten im Allgemeinen. Die Akzeptanz einer chronischen Krankheit ist mit einer besseren medizinischen Prognose und mit einer höheren Lebensqualität vergesellschaftet. Bei der MS erhöht eine angemessene Krankheitsverarbeitung und -akzeptanz die Kooperation (Compliance) in der Anwendung der modernen aufwändigen (meist parenteralen) Immuntherapien, die früh im Krankheitsverlauf wirksam sind, auch wenn die Betroffenen dann noch kaum subjektive Einschränkungen durch die MS haben.

Suizide können Ausdruck einer MS-bedingten Depression (s. oben), aber auch eines Coping-Problems sein. Suizide sind bei der MS häufiger als in der übrigen Bevölkerung. Eine Untersuchung an über 5000 MS-Patienten des dänischen MS-Registers zeigt, dass 1,4% der Männer und 0,7% der Frauen Suizid begehen. Die höchste Suizidrate findet sich bei Männern mit Symptombeginn vor dem 30. Lebensjahr und innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre, also in einer Zeit, in der die körperliche Behinderung durch die Erkrankung in der Regel gering, aber die emotionale Belastung und die Auswirkungen auf die Lebensplanung am

höchsten sind (Stenager et al. 1992). In diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung von Bedeutung, dass MS-betroffene Männer deutlich mehr von einer Ehe oder Partnerschaft profitierten als Frauen. Auch wenn in dieser Studie (Harrison et al. 2004) kein Zusammenhang zwischen Akzeptanz der Erkrankung und Grad der Behinderung bestand, waren bei Männern sowohl ein geistiger als auch ein körperlicher Gewinn aus einer Partnerschaft nachzuweisen. MS-betroffene Frauen profitierten nicht von einer Partnerschaft, stattdessen entwickelte sich eine zunehmende Krankheitsakzeptanz im Laufe der Zeit unabhängig von Familienstand oder Partnerschaft.

Fehldiagnosen. Ein weiterer bemerkenswerter Geschlechtsunterschied liegt schließlich noch bei der Diagnosestellung. Die MS mit ihren vielfältigen Manifestationsmöglichkeiten wurde bis in die 1990er-Jahre hinein im Durchschnitt erst fünf Jahre nach Beginn der ersten Symptome diagnostiziert. Eine Untersuchung aus Israel (Levin et al. 2003) beschäftigt sich mit der Häufigkeit und Art von Fehldiagnosen bei 50 Patienten, bei denen schließlich eine MS vorlag. Die Rate an anfänglichen Fehldiagnosen lag bei den 33 Frauen mit 64% deutlich höher als bei den 17 Männern (47%). Während die Fehldiagnosen bei den männlichen Patienten meist orthopädische Erkrankungen oder Infektionen waren, wurden bei den Patientinnen oft psychiatrische Probleme (u. a. Angststörung, Somatisierung oder Konversion) oder medizinisch nicht erklärbare Störungen diagnostiziert.

Dieses Phänomen erinnert stark an das 1991 erstmals beschriebene **Yentl-Syndrom** bei der koronaren Herzerkrankung. Frauen mit Herzinfarkt warten selbst länger zu, ihre Beschwerden werden ärztlicherseits oft als »atypisch« interpretiert und sie werden später therapiert. Auch wenn die MS, im Gegensatz zur »Männer- und Managerkrankheit« Herzinfarkt, eher eine Frauenkrankheit ist, finden sich zwischen beiden bemerkenswerte Parallelen. Der Terminus Yentl-Syndrom (Healy 1991) beruht auf einer Kurzgeschichte Isaac Singers und einem Film mit Barbra Streisand, in dem die junge osteuropäische Jüdin Yentl sich nicht mit ihrer Frauenrolle abfinden will, aber erst als Mann verkleidet auf eine Religionsschule gelassen wird.

Fazit

Die Multiple Sklerose ist eine chronische, entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems und die häufigste chronisch-neurologische Erkrankung, die bei jungen Erwachsenen zu bleibender Behinderung führt. Sowohl Erkrankungsmanifestation als auch Verlauf sind äußerst variabel, was die Einschätzung der Langzeitprognose im Einzelfall schwierig macht. Allerdings werden neue und laufend zunehmende Therapiemöglichkeiten ohne Zweifel das Bild der Erkrankung grundsätzlich verändern und ihre Prognose verbessern. In der Pathogenese der MS spielen sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle. Ein wesentlicher neuer Befund ist, dass MS-Läsionen histopathologisch in vier Muster unterteilt werden können. Bei zwei dieser Muster steht der entzündliche Prozess im Vordergrund, bei zwei weiteren Typen die degenerative Komponente. Es ist zu hoffen, dass eine Korrelation zwischen histopathologischen und kernspintomographischen bzw. klinischen Befunden zu individuellen Therapien führt. Geschlechtsspezifische Elemente betreffen zahlreiche Aspekte der Multiplen Sklerose. Frauen sind häufiger betroffen, wie dies bei vielen (aber keinesfalls allen) Autoimmunerkrankungen der

Fall ist. Hormonelle Einflüsse sind daher wiederholt postuliert worden, aber auf molekularer Ebene noch kaum konkret nachweisbar. Eindeutlich ist der Einfluss der Schwangerschaft auf die MS. In einer Schwangerschaft ist das Risiko für MS-Schübe deutlich reduziert; im letzten Drittel einer Schwangerschaft ist das Risiko sogar so gering, dass es die Effizienz der meisten heute verfügbaren immunmodulatorischen Therapie übertrifft. Eine gute (und zumindest durch Tiermodelle gestützte) Hypothese ist, dass es in der Schwangerschaft zu einer sog. Immundeviation, also einer Umstellung von einer Th1- zu einer Th2-Antwort, kommt, was sich günstig auf den Erkrankungsverlauf auswirkt. Ansätze, die mit Hilfe von Hormonen die Erkrankung abschwächen sollen, stecken allerdings erst in den Anfängen. Neben diesen molekularen Aspekten spielen aber auch eine Reihe allgemeiner klinischer Beobachtungen eine Rolle in der geschlechtsspezifischen Betreuung von MS-Patienten. So werden Sexualfunktionsstörungen bei Frauen deutlich weniger beachtet bzw. berichtet als bei Männern, wohingegen kognitive Einschränkungen und auch Suizide aufgrund einer MS-bedingten Depression bei Männern häufiger sind.

Literatur

- Arredondo LR, Deng C, Ratts RB, Lovett-Racke AE, Holtzman DM, Racke MK (2001) Role of nerve growth factor in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 31:625–633
- Beatty WW, Uppeler RL (2002) Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 16:472–480
- Beck R (1913) Multiple Sklerose, Schwangerschaft und Geburt. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde* 46:127–145
- Birk K, Ford C, Smeltzer S, Ryan D, Millar R, Rudick RA (1990) The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 47:738–742
- Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, Hodgkinson S, Dunn SM, Pollard JD (2006) Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: part I. Important features. *Multiple Sclerosis* 12:453–464
- Brück W, Stadelmann C (2005) The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Curr Opin Neurol* 18:221–224
- Cepok S, Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Stei S, Büssov K, Sommer N, Hemmer B (2005) Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 115:1352–1360
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cotinvis-Tournaire P, Moreau T (1998) Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Eng J Med* 339:285–291
- Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M (2003) A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1225–1230
- DasGupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, Fowler CJ (2004) Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol* 171:1189–1193
- Elian M, Nightingale S, Dean G (1990) Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:906–911

- Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P (2004) Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler* 10:165–169
- Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V (2001) Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 7:417–421
- Grasser A, Möller A, Backmund H, Yassouridis A, Holsboer F (1996) Heterogeneity of hypothalamic-pituitary-adrenal system response to a combined dexamethasone-CRH test in multiple sclerosis. *Exp Clin Endocrinol* 104:31–37
- Harrison T, Stuifbergen A, Adachi E, Becker H (2004) Marriage, imparment, and acceptance in persons with multiple sclerosis. *West J Nurs Res* 26:266–285
- Haupts M (2005) Depression. In: Henze, T (Hrsg) *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. Thieme, Stuttgart New York, S 105–112
- Healy B (1991) The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 325:274–276
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiat Res* 28:314–356
- Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, Ramsay PP, Lincoln R, Achenbach SJ, De Andrade M, Hauser SL, Weinshenker BG (2006) Men transmit MS more often to their children vs women. The Carter effect. *Neurology* 67:305–310
- Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfeld R (2003) Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: Implications for neurological diseases. *Ann Neurol* 53:292
- Kulig K (1956) Gestationsprozesse und Multiple Sklerose. *Dtsch Zeitschr f Nervenheilkunde* 174:460–468
- Lassmann H (2003) Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 74:695–697
- Levin N, Mor M, Ben-Hur T (2003) Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis. *Isr Med Assoc J* 5:489–490
- Liu C, Playford ED, Thompson AJ (2003) Does neurorehabilitation have a role in relapsing-remitting multiple sclerosis? *J Neurol* 250:1214–1218
- McCarthy M (2000) The »gender gap« in autoimmune disease. *Lancet* 356:1088
- Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M (1999) Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nature Med* 5:49–55
- Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D (2004) Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 328:731
- Mosmann TR, Coffman RL (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different function properties. *Annu Rev Immunol* 7:145–173
- Nisipeanu P, Korczyn AD (1993) Psychological stress as risk factor for exacerbations in multiple sclerosis. *Neurology* 43:1311–1312
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the »McDonald Criteria«. *Ann Neurol* 58:840–846
- Poser S, Wikstrom J, Bauer HJ (1979) Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with standardized documentation system. *J Neurol Sci* 40:159–168
- Raghupathy R (1997) Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol today* 18:478–482
- Runmaker B, Andersen O (1995) Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 118:253–261
- Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, et al. (2004) Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 251:1208–1214
- Schäfer U, Poser S (2002) Multiple Sklerose. Ein Leitfaden für Betroffene, 7. Aufl. Blackwell, Berlin, S 87f
- Schumann EM, Kümpfel T, Then Bergh F, Trenkwalder C, Holsboer F, Auer DP (2002) Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: correlations with Gadolinium-enhancing lesions and ventricular volume. *Ann Neurol* 51:763–767
- Sicotte NL, Liva SM, Klutch R et al. (2002) Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 52:421–428
- Siebert RJ, Abernethy DA (2005) Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:469–475
- Sommer N, Zipp F, Rösener M, Dichgans J, Martin R (1996) Der Einfluß genetischer Faktoren auf die multiple Sklerose. *Nervenarzt* 67:457–464
- Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al. (1992) Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:542–545
- Zarei M (2006) Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 245:53–58
- Zorzoni M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, Moretti R, De Masi R, Nasuelli D, Cazzato G (2001) Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci* 187:1–5