



Simon Hametner

Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Über die Rolle von Eisen bei multipler Sklerose

Einleitung

In den letzten Jahren wurde dem Eisen im Gehirn und seiner Rolle in der multiplen Sklerose (MS), einer chronisch-entzündlichen Erkrankung mit zentralnervösen Entmarkungsläsionen, in der Forschung verstärkt Aufmerksamkeit geschenkt. Dies ist vor allem den Fortschritten in der Magnetresonanztomographie (MRT) geschuldet. Aber auch im Bereich der Neuropathologie, also der Untersuchung des postmortalen Gehirns mithilfe histologischer Techniken, wurden neue Methoden der Eisendarstellungen angewandt, auf Basis derer eine bessere histologische Charakterisierung des Eisens in der multiplen Sklerose möglich wurde. Diese Untersuchungen zeigen, dass das Eisen im Gehirn von MS-Patienten sowohl diagnostisch genutzt werden kann als auch pathogenetische Relevanz hat und unser Verständnis für die Erkrankung vertieft.

Eisen im Gehirn – notwendig, aber potenziell toxisch

Wie alle Organe benötigt auch das Gehirn für seine Funktionen Eisen. Auf zellulärer Ebene ist Eisen in der Atmungskette von Mitochondrien essenziell, die im Gehirn besonders zahlreich in Nervenzellen und deren Fortsätzen sowie Oligodendrozyten, die das zentralnervöse Myelin bilden, anzutreffen sind. Zudem wird Eisen für eine Reihe metabolischer Prozesse, beispielsweise für die Bildung der Myelinscheiden sowie für die Synthese des Dopamins durch das Enzym Tyrosin-Hydroxylase von den Zellen eingesetzt. Grundlage dieser vielfältigen Funktionen ist die Fähigkeit zur Elektronenaufnah-

me und -abgabe des Übergangsmetalls Eisen. Diese Eigenschaften begründen auch seine potenzielle Toxizität, wobei es in ungebundener, freier Form die Bildung von Sauerstoffradikalen katalysieren kann und so zu sogenanntem oxidativem Schaden führt, für den das Gehirn aufgrund seines hohen Lipidgehalts und seiner Abhängigkeit von oxidativ bereitgestellter Energie durch die Mitochondrien besonders vulnerabel ist.

So sind denn auch eine Reihe von Schutzmechanismen vor eiseninduziertem Radikalschaden im Gehirn aktiv, die jedoch durch die Krankheitsprozesse bei der MS teils unterbunden werden. Ein antioxidativer Schutzmechanismus ist die Speicherung von Eisen im Protein Ferritin, das solcherart im Gehirn besonders im Myelin und in den myelinbildenden Oligodendrozyten sicher gelagert ist. Nun führt die Erkrankung MS zu vergleichsweise selektiver immunvermittelter Destruktion von Myelin und Oligodendrozyten. Wiewohl beschädigtes Myelin gerade in der MS mit hoher Effizienz und Schnelligkeit von Fresszellen, den Makrophagen, aufgenommen und abgeräumt wird, lassen sich geringe Mengen an zweiwertigem, prooxidativem Eisen im Extrazellulärraum, also dort, wo es Schaden anrichten kann, in neu entstehenden, aktiven MS-Herden histologisch nachweisen. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass die Akuität der Prozesse bei der Entstehung neuer MS-Herde zu einer unkontrollierten Freisetzung zumindest geringer Mengen an Eisen führt, was teilweise den beobachtbaren oxidativen Schaden in MS-Herden erklärt.

Multiple Sklerose – transiente versus persistente MS-Läsionen

Neu entstandene MS-Läsionen heilen zu einem Teil innerhalb weniger Tage oder Wochen ab – es kommt zur sogenannten Remyelinisierung, also Wiederherstellung der Myelinscheiden rund um die Nervenfortsätze in den Läsionen. Der andere Teil neu entstandener Läsionen bleibt jedoch bestehen. Die Entzündung, die im Frühstadium im gesamten Läsionsareal zu finden war, verlagert sich hierbei an die Ränder der solcherart über Jahre chronifizierenden Läsion. Nun lassen sich mehrere Vorgänge beobachten: Einerseits verbleiben die Nervenfortsätze, auch Axone genannt, im Zentrum der Läsion für Monate oder Jahre ohne das sie schützende Myelin. Dies führt zu einem schleichenden Untergang von einigen dieser Axone und trägt zu der bei MS nachgewiesenen etwas akzelerierten Hirnatrophie bei. Andererseits führt die an den Rand verlagerte Entzündung zu einem kontinuierlichen, langsamen Abbau des Myelins und somit zu einer langsamen Expansion der Läsion. Schließlich akkumuliert am entzündlich aktiven Rand von etwa der Hälfte dieser Läsionen Eisen in Fresszellen, also in den vorhin schon erwähnten Makrophagen.

Eisen am Rand persistenter, langsam expandierender MS-Läsionen

Nun haben Forschungen von uns und anderen Kolleginnen und Kollegen gezeigt, dass dieses in Zellen akkumulierte Eisen durch seine paramagnetischen Eigenschaften sehr gut durch eisensensitive MRT-Sequenzen nachweisbar ist [1–3].

Dies ist insbesondere bei MRT-Geräten mit hohen Feldstärken, etwa 7 Tesla, der Fall. Aber auch die breiter zugänglichen 3-Tesla-Geräte besitzen genug Feldstärke, um dieses Eisen ausreichend sensitiv darzustellen [4]. Die besagten eisen-sensitiven Sequenzen, so etwa die jüngste Entwicklung der „quantitativen Suszeptibilitätsbildgebung“ (QSM) [5], vereinen hierbei eine hohe Sensitivität für Eisen mit einer sehr guten strukturellen Auflösung, die durch ein hohes Signal-zu-Rauschen-Verhältnis der MRT-Sequenzen ermöglicht wird. In einer über sieben Jahre laufenden Longitudinalstudie an MS-Patienten, die an der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wurde, haben wir Daten von 33 MS-Patienten gesammelt [6]. Hierbei konnten wir die langsame Expansion der Eisenringläsionen erstmals nachweisen [7]. Dabei machten wir uns die hohe Genauigkeit der Definierung des eigentlichen Läsionsrands durch den Eisenring im MRT zunutze. Die Expansion der MS-Läsionen ist jedoch nicht nur langsam, sondern auch transient und begrenzt. Nach mehreren Jahren schwächt sich nämlich das Eisenringensignal rund um die Läsionen ab, und die Expansion der Läsionen kommt zum Erliegen. Des Weiteren konnten wir in begleitenden histologischen Untersuchungen zeigen, dass die Eisenringläsionen keine Anzeichen einer Remyelinisierung zeigen. Umgekehrt akkumulieren remyelinisierte Läsionen am Rand keine auch nur geringen Mengen von Eisen. Dies erlaubt den Schluss, dass der Eisenring sehr spezifisch das Fehlen der Remyelinisierung anzeigt. Ob das Eisen hierfür auch pathogenetisch ursächlich eine Rolle spielt, etwa über den Einfluss auf die entzündlichen Eigenschaften der eisenspeichernden Makrophagen, wird in laufenden Untersuchungen geklärt.

Die verschiedenen Stadien der MS

Die MS begleitet als chronisch-entzündliche Erkrankung die betroffenen Personen ein ganzes Leben lang. Hierbei lassen sich unterschiedliche Stadien der Erkrankung feststellen: Die Erkrankung beginnt meist schubförmig, bei Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, bei Män-

nern im Schnitt um etwa 10 Lebensjahre später. Nach mehreren Krankheitsjahren geht bei einer Mehrzahl der Personen mit schubförmiger MS die Erkrankung in ein chronisches Stadium über, das Stadium der sogenannten progressiven MS. Hierbei werden die Krankheits-schübe seltener, jedoch lassen sich in dieser Phase schleichend voranschreitende motorische und kognitive Beeinträchtigungen beobachten.

Bei etwa 10% der Personen mit MS verläuft die Erkrankung von Beginn an progredient. Während die MS-Schübe aktuell durch eine Vielzahl an immunmodulierenden Therapien sehr wirkungsvoll verhindert oder abgemildert werden können, ist diese progrediente Verschlechterung im Bereich der Motorik und Kognition nur sehr eingeschränkt therapierbar. Aber auch hier gibt es mittlerweile wirksame medikamentöse Entwicklungen, die entweder in den letzten Jahren untersucht wurden [8] oder sich gerade in klinischer Überprüfung befinden [9]. Wichtig ist dabei für die Behandlung der Krankheit das zeitliche Erfassen des Übergangs von der schubförmigen hin zur progredienten MS. Dieser Übergang erfolgt selbst oft schleichend und überlappend, das heißt, der Beginn der progredienten MS wird oftmals noch von Schüben begleitet.

» Patienten mit weniger als vier Eisenringläsionen haben einen etwas günstigeren Verlauf

Eisenringläsionen entstehen bereits früh in der Erkrankung

Hinsichtlich der verschiedenen Stadien der MS und der jeweiligen unterschiedlichen optimalen therapeutischen Herangehensweisen kommen nun die Eisenringe wieder ins Spiel: Diese sind sowohl bei schubförmiger als auch progredienter MS zu beobachten. Die Untersuchungen von uns und von Kollegen aus Barcelona [10] und Mannheim [11] ergaben, dass Eisenringläsionen bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten und vor allem auch zur Erhärtung der Diagnose MS herangezogen werden können. Meh-

psychopraxis. neuropraxis 2021 · 24: 106–109
<https://doi.org/10.1007/s00739-021-00707-2>
 © Der/die Autor(en) 2021

S. Hametner

Über die Rolle von Eisen bei multipler Sklerose

Zusammenfassung

In den letzten Jahren kam es zu einer vermehrten Beforschung von Eisen im Gehirn von Personen mit multipler Sklerose (MS). Neue Techniken der Magnetresonanztomographie ermöglichen eine hochauflösende, sensitive und nichtinvasive Eisendarstellung des Gehirns. Deren Anwendung in Kombination mit histologischer Eisendarstellung führte zur Entdeckung von ringförmigen Eisenablagerungen am Rand von MS-Läsionen. Diese Eisenringe zeigen ein Fehlen von Reparaturmechanismen in chronischen MS-Läsionen an. Das Fehlen von solchen Eisenringläsionen in manchen Personen mit MS könnte auf einen etwas günstigeren Krankheitsverlauf hinweisen.

Schlüsselwörter

Eisenringläsionen · Magnetresonanztomographie · Suszeptibilität · Progredient · Zentralvene

The Role of Iron in Multiple Sclerosis

Abstract

Recent years have witnessed a surge in research on iron in the brain of multiple sclerosis (MS) patients. Novel magnetic resonance imaging techniques enable us to noninvasively visualize brain iron with high sensitivity and resolution. The application of these techniques in combination with histological iron detection has led to the characterization of ring-like iron accumulation at the edges of MS lesions. These iron rims indicate a lack of repair mechanisms in these chronic MS lesions. The absence of iron rim lesions in a subset of patients might point towards a slightly more favorable disease course.

Keywords

Iron rim lesions · Magnetic resonance imaging · Susceptibility · Disease progression · Central vein

rere Arbeiten konnten zeigen, dass Eisenringläsionen sehr spezifisch für MS-Läsionen sind und bei anderen Erkrankungen, die zu ähnlichen Läsionsbildern im MRT führen können, nicht auftreten. Hierin begründet sich auch der am besten belegte direkte Nutzen der Eisenringmorphologie für Personen mit MS: Sie kann für die Diagnosestellung MS genutzt werden. Dies erfolgt sinnigerweise in Zusammenschau mit dem sogenannten „central vein sign“, das mit denselben eisensensitiven Sequenzen gleich miterfasst werden kann. Hierbei macht man sich zunutze, dass MS-Herde rund um Venen entstehen und diese Venen durch das sauerstoffarme Blut in der Eisensequenz sehr gut im MRT sichtbar sind. Typischerweise enthält also ein MS-Herd eine oder mehrere – je nach Herdgröße – solcher zentraler Venen [10].

Andererseits bleiben Eisenringläsionen über mehrere Jahre bestehen und sind auch in Personen mit progredienter MS weiterhin nachweisbar, wenn auch nach Daten von uns und anderen Forschungsgruppen weniger häufig und ausgeprägt als in der schubförmigen Phase der Erkrankung.

Die Befunde verdichten sich, dass ein vermehrtes Auftreten von Eisenringläsionen in der schubförmigen MS einen baldigen Übergang in die progrediente Phase der Erkrankung anzeigen könnte. Hierfür spricht auch der Befund US-amerikanischer Kolleginnen und Kollegen, die zeigen konnten, dass Patienten mit 3 oder weniger bis gar keinen solcher Eisenringläsionen einen etwas günstigeren Verlauf haben als solche mit 4 oder mehr [4]. Der günstigere Verlauf ist beispielsweise durch weniger Schübe oder auch einen späteren Beginn oder gar Ausbleiben der progredienten Phase der Erkrankung gekennzeichnet. Für die Personen mit MS bringen die Eisenringe als bildmorphologisches MRT-Merkmal in Zukunft somit den eventuellen Vorteil einer hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschter Wirkungen maßgeschneiderter Therapie mit sich. Für definitive und sichere Aussagen hierzu sind jedoch noch weiterführende Studien mit größeren Patientenkohorten notwendig.

Gibt es entsprechende Empfehlungen bezüglich der Ernährung bei MS?

Wenn nun Eisenringläsionen diese geschilderte Bedeutung haben, ist es dann möglich, dass Personen mit MS ihre Gesundheit mit einer eisenreduzierten Ernährung fördern können? Für eine definitive Beantwortung dieser Frage haben wir bislang nicht genügend Erkenntnisse. Auf alle Fälle ist eine Eisenmangelanämie auch im Kontext der MS unbedingt zu vermeiden. Es liegen Fallberichte aus Südafrika vor [12], die zeigen, dass zum Beispiel die Behandlung eines Eisenmangels mit wohldosierter Eisensubstitution in Personen mit MS die Krankheit günstig beeinflussen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass ein Eisenmangel die MS keinesfalls abmildert und somit nicht angestrebt werden darf. Allerdings kann man wohl jetzt schon sagen, dass von unüberlegter Einnahme von Eisenpräparaten, insbesondere ohne ärztliche Verschreibung oder ohne Vorliegen einer Eisenmangelanämie, abgeraten werden muss.

» Von der unüberlegten Einnahme von Eisenpräparaten muss abgeraten werden

Dies trifft jedoch auch auf Personen zu, die nicht an MS erkrankt sind. Jedemfalls kann bei der MS eine ausgewogene Ernährung, bei der eisenreiche tierische Nahrungsmittel (rotes Fleisch, Blutwurst, Leber) nur gelegentlich und mit Bedacht verzehrt werden, sehr empfohlen werden.

Fazit für die Praxis

- Eisen akkumuliert rund um persistierende, langsam expandierende chronisch aktive Läsionen im Gehirn von Personen mit MS.
- Diese Eisenringläsionen können mit dem MRT sichtbar gemacht werden.
- Eisenringläsionen sind spezifisch für die MS und erlauben eine Diagnosestellung mittels MRT.
- Personen mit MS, die keine Eisenringläsionen haben, haben laut vorläufigen Daten einen etwas günstigeren Krankheitsverlauf.

- Personen mit MS sollten Eisensubstitutionspräparate nur nach ärztlicher Verschreibung und gründlicher Indikationsstellung (Eisenmangel) einnehmen.
- Personen mit MS sollten eisenreiche Nahrungsmittel (rotes Fleisch, Leber, Blutwurst etc.) nur mit Bedacht und in Maßen verzehren.

Korrespondenzadresse



Dr. Simon Hametner
Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie,
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
simon.hametner@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Hametner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Absinta M, Sati P, Schindler M, Leibovitch EC, Ohayon J, Wu T et al (2016) Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest* 126(7):2597–2609
2. Bagnato F, Hametner S, Yao B, Gelderen P van, Merkle H, Cantor FK et al (2011) Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain* 134(Pt 12):3602–3615
3. Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, Morris E, Yao Y, Pandya S et al (2019) Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain* 142(1):133–145
4. Absinta M, Sati P, Masuzzo F et al (2019) Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol* 76(12):1474–1483. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2399>
5. Schweser F, Raffaini Duarte Martins AL, Hagemeyer J, Lin F, Hanspach J, Weinstock-Guttman B et al (2018) Mapping of thalamic magnetic susceptibility in multiple sclerosis indicates decreasing iron with disease duration: a proposed mechanistic relationship between inflammation and oligodendrocyte vitality. *Neuroimage* 167:438–452
6. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Kornek B, Kasprian G et al (2021) Long-term evolution of multiple sclerosis iron rim lesions in 7 T MRI. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa436>. Online ahead of print. PMID: 33484118
7. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Hoftberger R, Berger T et al (2017) Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol* 133(1):25–42
8. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F (2021) Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 8:1–25. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10362-z>
9. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A et al (2020) Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology* 96(3):e376–e386. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011275>
10. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, Arrambide G, Alberich M, Crescenzo F et al (2020) Value of 3T susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 41(6):1001–1008
11. Eisele P, Fischer K, Szabo K, Platten M, Gass A (2019) Characterization of contrast-enhancing and non-contrast-enhancing multiple sclerosis lesions using susceptibility-weighted imaging. *Front Neurol* 10:1082
12. Rensburg SJ van, Kotze MJ, Toorn R van (2012) The conundrum of iron in multiple sclerosis—time for an individualised approach. *Metab Brain Dis* 27(3):239–253

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.