

„Syndrom“ multiple Sklerose

Komplexe genetische Beiträge zur offenen Pathogenese mit vielgestaltiger Klinik

MS ist die weltweit häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Allein in Deutschland sind 60–150 von 100.000 Einwohnern betroffen, und die Inzidenz scheint zuzunehmen. Daher muss den MS-Ursachen bei unterschiedlichen Verlaufsformen intensiv nachgespürt werden, sodass klinische Symptome gemildert bzw. Heilungschancen verbessert werden. Die neuroinflammatorischen und -degenerativen Prozesse führen bei MS letztendlich (■ **Abb. 1a**) zum Myelinscheidenabbau der Nervenzellen im ZNS und somit zu gestörter Signalweiterleitung; je nach betroffenem ZNS-Areal variieren daher die Symptome [4, 6].

Die MS-Prävalenz ist abhängig von der Verlaufsform, man unterscheidet im Wesentlichen 4 verschiedene Formen. Benigne MS ist als leichteste Verlaufsform selten; die Patienten erholen sich nach den Schüben vollständig. Das Geschlechterverhältnis ist etwa 4:1. 50% der MS-Patienten erkranken vor dem 30. Lebensjahr (LJ), 1/4 in der 4. Dekade und die restlichen Fälle ab dem 40. LJ. Juvenile MS kommt selten vor (<1% der Fälle). Unterschiede bestehen demnach in der Geschlechts- und Altersprävalenz sowie in der geografischen Verteilung. Das Risiko, an MS zu erkranken, steigt an, bevorzugt zwischen den 40. und 60. Breitengraden, je weiter man sich vom Äquator entfernt. Zudem ist von Bedeutung, wo man die ersten 10–15 Lebensjahre verbracht hat, denn das MS-Risiko für die jeweilige Person korreliert auch mit der Verweildauer am Ursprungsort. Entsprechende Umwelteinflüsse auf die

MS-Ausprägung sind nur schwer zu definieren: Ernährung, Infektionen, Toxizität von Substanzen, Feuchtigkeitsexposition sowie Dauer der Lichteinstrahlung mit einhergehender Vitamin-D₃-Produktion abhängig vom UV-B Anteil entsprechend der geografischen Breite.

Klinik der MS

Der MS-Verlauf ist im Einzelfall nur schwer vorhersagbar. Prinzipiell können alle Teile des Nervensystems betroffen sein, wobei typische Frühsymptome den Sehnerv, Gefühlsstörungen und motorische Symptome betreffen. Urogenitalfunktionen und Kognition sind selten im Frühstadium, sehr häufig aber bei fortgeschrittener Erkrankung betroffen [3]. 90% der Patienten zeigen anfangs einen schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf, 10% leiden an steter Verschlechterung ohne Schübe und werden als primär chronisch-progredient bezeichnet. Ein ursprünglich schubförmiger MS-Verlauf geht häufig in die sekundär chronisch-progrediente Form über, in 30–50% der unbehandelten MS-Patienten innerhalb von 10 Jahren [11]. Bei Übergangsformen besteht so hohe Krankheitsaktivität mit inkompletter Remission, dass diese als schubförmig progredient bezeichnet werden.

Als Schub definiert man nach Abschluss physiologischer Schwankungen akute, ohne assoziierte Infekte oder Fieber auftretende neurologische Ausfälle bzw. eine Verschlechterung vorbestehender

Symptome, die mindestens 24 h anhalten; alle innerhalb von 4 Wochen auftretenden Symptome werden zu demselben Schub gerechnet. Bei unbehandelter MS ist die Rate initial mit bis zu 1,8 Schüben/Jahr am höchsten und nimmt in den Folgejahren um bis zu 80% ab [3]. Verlässliche Prädiktoren, welche MS-Verlaufsform vorliegt, existieren noch nicht.

Diagnose und Therapie der MS

Für die Diagnose MS wurden früher mindestens 2 Schübe gefordert, die verschiedene Anteile des Nervensystems betreffen (Dissemination in Zeit und Raum). 2000–2005 wurden die Diagnosekriterien weiter verfeinert [7]. Diese vereinfachen die bisherige Nomenklatur und gewichten die Magnetresonanztomographie insofern, dass anstelle des 2. Schubs auch das Auftreten neuer Entzündungsherde nach einem Intervall von mindestens 4 Wochen als ausreichend für die Diagnosestellung MS gilt. Nach wie vor erfordert es Sorgfalt und ärztliche Erfahrung des diagnostizierenden Neurologen, andere chronisch-entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems auszuschließen. Die Liquordiagnostik und die evozierten Potenziale haben nur bei primär progredienter MS besondere diagnostische Bedeutung. Die auf der Liquorpunktion basierende Liquordiagnostik gewährt Einblicke in ein Kompartiment, welches direkt mit dem entzündeten Organ, dem Gehirn und Rückenmark, in Verbindung steht. Charakteristisch im Liquorbe-

fund bei MS-Patienten ist die autochthone Immunglobulin(Ig)G-Produktion, die intrathekal im Nervensystem abläuft. Der Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden erfolgt durch isoelektrische Fokussierung, die zur klinischen Routinediagnostik gehört (■ **Abb. 1b**).

Zusätzlich lässt sich im Reiber-Diagramm intrathekale Ig-Produktion feststellen. Alle Versuche, anhand der etablierten Liquorparameter prognostische Voraussagen zu treffen, waren erfolglos. Das Ausmaß der Ig-Produktion korreliert recht gut mit der periventrikulären Läsionslast. Bemühungen, die Spezifität der gebildeten Ig zu identifizieren, führten mit neuen molekularen Methoden wie Phagenbibliotheken zur Identifizierung viraler Antigene, u. a. für Epstein-Barr-Virus. Inwieweit es sich hier um den Ausdruck einer eher unspezifischen polyklonalen Aktivierung handelt oder um eine kausalpathogenetische Notwendigkeit mit Rekrutierung angeborener Immunitätsmechanismen, kann nicht abschließend beurteilt werden. Bei fast allen MS-Patienten findet sich intrathekale Ig-Produktion gegen Masern, Röteln und Varizellen (MRZ-Reaktion).

Im Rahmen der klinischen Routine werden im neurophysiologischen Labor afferent evozierte Potenzialmessungen (z.B. visuell evozierte Potenziale, VEP) zur Hilfsuntersuchung angewandt, womit vormals nicht direkt darstellbare stumme Läsionen nachgewiesen werden. Efferent evozierte motorische Potenziale (MEP) werden heute durch magnetische Stimulation erzeugt: Bedeutsame Zusatzinformation liefern VEP. Recht häufig finden sich ohne klinisches Korrelat verzögerte Latenzen der P100-Reizantwort, pathophysiologisch einer abgelaufenen Demyelinisierung und Remyelinisierung entsprechend meist mit begleitender axonaler Schädigung (■ **Abb. 1d**). Die übrigen evozierten Potenziale können z. B. als Verlaufparameter für spinale Schädigung bei chronisch-progredienter MS eingesetzt werden. Ein außerordentlich sensitives Verfahren ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Für diagnostische Zwecke hat sich die Darstellung des T₂-gewichteten MRT besonders bewährt mit typisch para-/periventrikulär

sowie im Marklager gelegenen Läsionen (■ **Abb. 1c**).

T₁-gewichtete Untersuchungsfrequenzen begünstigen unter der Gabe von Gadolinium als paramagnetischem Kontrastmittel die Darstellung frischer entzündlicher Läsionen bis zu 4 Wochen lang. In der klinischen Routine wird das MRT v. a. bei Neubeginn oder Umstellung einer Immuntherapie (s. unten) zunächst engmaschig bis zu 2-mal/Jahr eingesetzt, bei stabilem Verlauf dann mit deutlich weiteren Intervallen mit Bevorzugung des kranialen MRT für spinale Untersuchungen zur Verlaufskontrolle.

Durch die MS-Therapie-Konsensusgruppe [5] wurden Therapiealgorithmen standardisiert. Die Behandlung akuter schubförmiger Verschlechterungen erfolgt heute typischerweise durch Kortisonpuls-therapie für 3 Tage. Bei ausbleibender Besserung wird die Behandlung wiederholt und kann bei schweren Ausfällen durch Plasmapherese (PE) eskaliert werden, welche B-Zell-vermittelte Schübe verhindert.

In den 1990er Jahren wurden mit Interferon- (IFN-) und Glatiramerazetat neue Medikamente bei schubförmiger MS erprobt, die auf immunmodulatorischer Ebene angreifen, d. h. nicht nur die Bildung der Immunzellen, sondern auch deren Wechselwirkungen untereinander vorrangig beeinflussen. Nach 10-jähriger Zulassung lassen sich reduzierte Schubraten um etwa 30% sowie mildere Schübe nachweisen. Durch frühen Einsatz nach den ersten Schüben (CHAMPS- und BENEFIT-Studien) können auch langfristig befriedigende Ergebnisse erzielt werden. Langzeitfolgen der Therapie sind nicht bekannt (■ **Abb. 2**).

Mit der Blockade des Adhäsionsmoleküls VLA-4 mittels monoklonalem Antikörper Natalizumab begann 2006 die 2. Phase moderner Immuntherapie. Hierbei lassen sich 65%ige Schubreduktion sowie Entzündungsreduktion im MRT nachweisen. Für progrediente Krankheitsverläufe gibt es zusätzlich zur regelmäßigen Kortisonpuls-therapie sowie Mitoxantron bei rascher Progredienz leider keine etablierte Therapie. Im eigentlichen Sinn maßgeschneiderte Therapieansätze fehlen aber in Ermangelung entsprechender Biomarker und Prädiktoren.

medgen 2007 · 19:342–345
DOI 10.1007/s11825-007-0031-5
© Springer Medizin Verlag 2007

D.A. Akkad · J.T. Epplen · R. Gold
**„Syndrom“ multiple Sklerose.
Komplexe genetische Beiträge
zur offenen Pathogenese
mit vielgestaltiger Klinik**

Zusammenfassung

Manifestation und Verlauf der multifaktoriell bedingten Erkrankung multiple Sklerose (MS) als häufigster neuroinflammatorischer/-degenerativer Erkrankung des Nervensystems unterliegen mannigfaltigen genetischen und Umwelteinflüssen. Differenzialdiagnostik und (symptomorientierte) Therapie bedürfen neben modernen technischen Hilfsmitteln des erfahrenen Neurologen, um andere chronische entzündlich-degenerative Prozesse auszuschließen bzw. die Behandlung optimal anzupassen. Bemühungen, den komplexen genetischen MS-Beitrag aufzuklären, zeigen Teilerfolge in vertiefter Kooperation zwischen Klinik und Grundlagenforschung.

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose · Multifaktoriell · Komplexe Klinik · Komplexe Genetik · Grundlagenforschung

**Multiple sclerosis syndrome .
Complex genetic components
of open pathogenesis with
widespread clinical symptoms**

Abstract

The manifestation and disease progress of multiple sclerosis (MS), the most common multifactorial neuroinflammatory and degenerative disease, is based on manifold genetic and environmental influences. Diagnostics and symptom-oriented therapies necessitate experienced neurologists and modern technological measures in order to exclude other chronic inflammatory degenerative processes and to optimize treatment. Through devoted cooperation of clinical and basic research, efforts to elucidate the complex genetic components of MS have begun to show some success.

Keywords

Multiple sclerosis · Multifactorial · Complex clinics · Complex genetics · Basic research

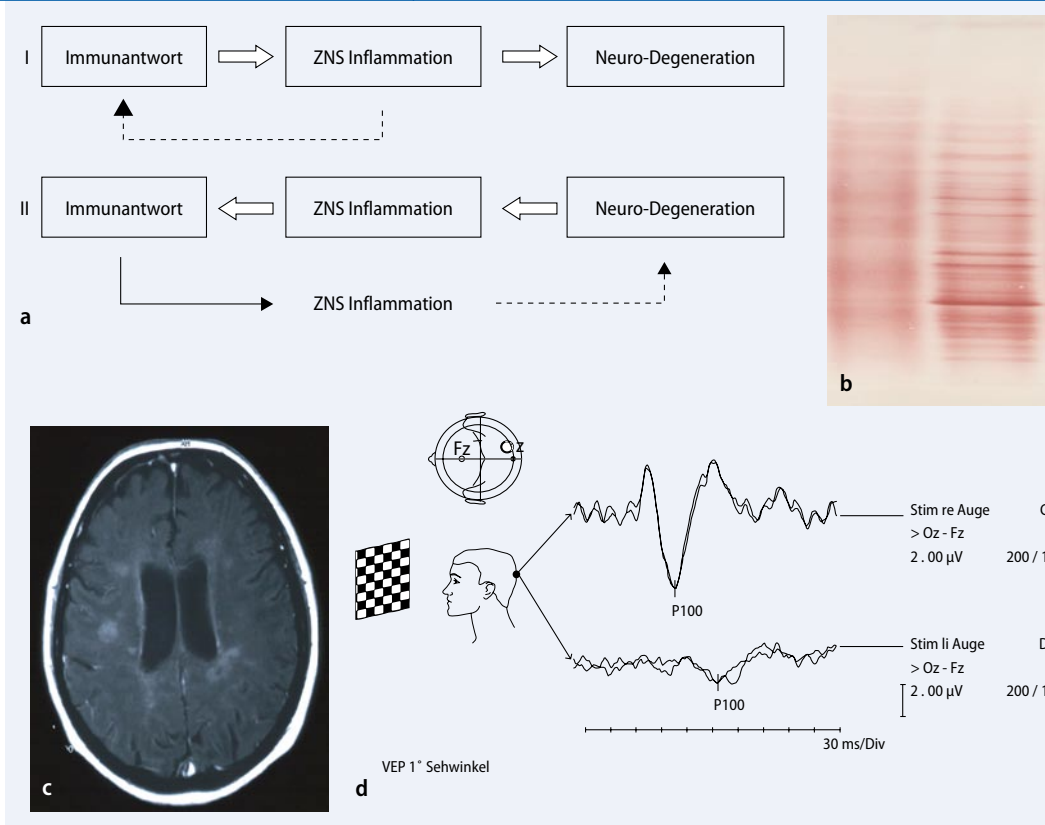


Abb. 1 ◀ Pathomechanismen der MS und Diagnostik in der Erkrankung, **a** unterschiedliche Pathomechanismen. (Mod. nach [4]). **b** Intrathekale IgG-Synthese mit diskreten Bandenintensitäten im Liquor cerebrospinalis (*rechts*) fehlen im Serum (*links*), **c** T2-gewichtetes MRT, **d** verzögerte (und niederamplitudige) VEP-Reizantwort auf dem linken Auge (*untere Spur*)

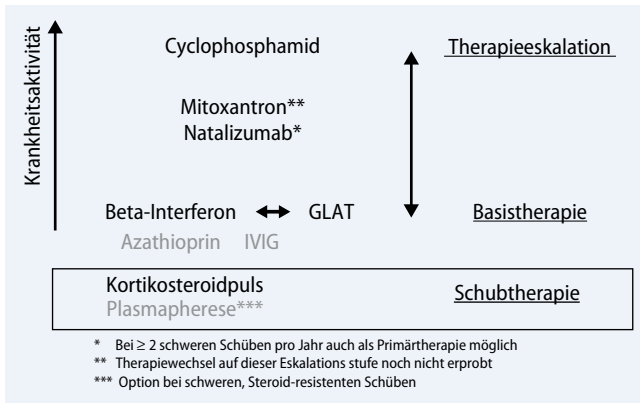


Abb. 2 ◀ Immunmodulatorische Stufen-therapie der MS. (Nach [2])

* Bei ≥ 2 schweren Schüben pro Jahr auch als Primärtherapie möglich
 ** Therapiewechsel auf dieser Eskalationsstufe noch nicht erprobt
 *** Option bei schweren, Steroid-resistenten Schüben

Zu ätiologischen Aspekten: Genetik

Neben der breit gefächerten klinischen MS-Symptomatik sowie zahlreichen potenziellen Umweltfaktoren werden genetisch prädisponierende MS-Faktoren zunehmend intensiv untersucht. Klassische Triostudien ergaben bisher für Geschwister im Vergleich zur Bevölkerung ein 20- bis 40-fach erhöhtes Risiko, MS zu entwickeln. In Zwillingsstudien wurde je nach geografischer Breite eine Konkordanzrate für eineiige Zwillinge von 20–40% im Vergleich zu 2–5% bei zweieiigen Zwillingen gefunden. Zusammengefasst deuten diese

Faktoren auf genetische MS-Komponenten. Genetische Beiträge müssen jedoch immer im komplexen Wechselspiel mit der Umwelt gesehen werden.

Metaanalysen genomweiter Koppelungsuntersuchungen zeigten mindestens 6 Genregionen, die mit MS assoziiert sind, jedoch nicht in jeder Studie bzw. Population reproduziert werden konnten. Diese Regionen befinden sich auf den Chromosomen 2p14, 10p15, 11ptr, 16p13, 17q21 und 22q13. Im März 2005 erschien eine Pressemitteilung einer renommierten Pharmafirma, dass mittels 100k-SNP-Chips 80 Gene identifiziert wurden, die an entzündlichen und neurodegenerativen Ab-

läufen bei MS beteiligt sind. Die für 2006 angekündigte Gesamtgenomanalyse zur MS-Assoziation mittels 500k-SNP-Chips in denselben großen Patienten- und Kontrollkohorten wurde noch nicht publiziert. Neben den bisherigen klassischen und teilweise genomweiten Assoziationsstudien [9] werden auch Ansätze zur Lokalisation von assoziierten Genvariationen angewendet, die bei Krankheiten mit unterschiedlicher Häufigkeit von Risikoallelen in verschiedenen Populationen die zunehmende Durchmischung des Erbguts nutzen („admixture mapping“). So konnte in einer Population von Afroamerikanern ein MS-Locus auf Chromosom 1 nachgewiesen werden [8].

Die zahlreich durchgeführten Assoziationsstudien, basierend auf der Untersuchung von Einzelbasenaustauschen oder Mikrosatellitenmarkern, haben bisher für die europäische Bevölkerung nur die HLA-Region auf Chromosom 6p21.3 mit den Haplotypen HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 der Klasse II DR2 reproduzierbar signifikant mit MS assoziiert. Neben der Betrachtung einzelner Allele werden bei Assoziationsuntersuchungen vermehrt Allelkombinationen

berücksichtigt. So spielen bei den *HLA-DRB1*-Allelen die Kombinationen eine (mit-)entscheidende Rolle [1]. Träger von Allelkombinationen *DRB1*15/X*, insbesondere *DRB1*15/15* und *DRB1*15/08*, haben erhöhte MS-Risiken im Vergleich zu Personen, die keinerlei *DRB1*15*-Moleküle exprimieren. Ausnahme bildet die Allelkombination *DRB1*15/14*, welche als protektiv eingestuft wird. Neben Kombinationen an einem Locus können selbstverständlich auch bestimmte Konstellationen an verschiedenen Loci die Entwicklung einer komplexen Krankheit beeinflussen, insbesondere bei Genen, deren Produkte in die gleiche Stoffwechselsignalkaskade eingreifen.

Bei derart umfangreichen molekulargenetischen Untersuchungen kann die Bildung von Subkohorten sinnvoll sein. Diese können u. a. über klinische Parameter wie Verlaufsform, Krankheitsdauer, Alter zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns und Geschlecht definiert werden, wenngleich verantwortliche Mechanismen noch unbekannt sind. Möglicherweise spielen z. B. unterschiedliche Geschlechtshormonspiegel eine Rolle. Diese können über regulatorische Mechanismen auf nachgeschaltete Gene divergierende Effekte ausüben. Geschlechtsspezifische Unterschiede im Expressionsprofil gesunder Kontrollpopulationen lassen sich anhand von Proteinmessungen nachweisen und wurden u. a. für das *NGFB*-Gen gezeigt. *NGFB* weist im Nagermodell für MS (experimentelle Autoimmunenzephalomyelitis, EAE) neuroprotektive Eigenschaften auf. Eigene Untersuchungen deuten im Kontext der *NGFB*-Expression auf geschlechtsabhängige Unterschiede bei bestimmten MS-Verlaufsformen hin (eigene unveröffentlichte Ergebnisse).

Neben diesen Einflüssen ist v. a. auch die ethnische und geografische Herkunft von Interesse. Verschiedene ethnische Gruppen weisen neben der bekannten Heterogenität kodierender Sequenzen auch Variationen in Genexpressionsprofilen auf [10]. Unterschiedliche Expressionsprofile sind durch Sequenzvariationen in regulatorischen Elementen in verschiedenen ethnischen Gruppen erklärbar. Derartige Unterschiede der Verteilungen sind offensichtlich nicht zufällig entstanden, sondern mögen im entspre-

chenden Kontext Selektionsvorteile für entsprechende Populationen erbracht haben [2]. Daher erscheint es plausibel, dass Loci nur in bestimmten ethnischen Gruppen mit MS assoziiert vorliegen. Die assoziierten Variationen könnten nur unter bestimmten Umständen und Kombinationen einen für MS prädisponierenden Risikofaktor darstellen.

Bei der Fülle von möglichen Prädispositions-faktoren können konzeptionell immunologische und neuroprotektive Faktoren hervorgehoben werden. Immunrelevante Gene betreffen u. a. die im HLA-Komplex befindlichen Oberflächenmarker sowie Immunantwort regulierende Instanzen wie TNF- α , IFN- γ und Interleukine. Unter neuroprotektive/degenerative Faktoren lassen sich z. B. *NGFB*, *BDNF*, *CNTF* oder die *BCL*-Familie fassen. Beide Genkategorien verdeutlichen moderne Konzepte zu verschiedenen MS-Pathomechanismen. In praxi lassen sich die Abbauprodukte der Nervenzellen und verstärkte inflammatorische Stimuli nachweisen. Die geregelte Erkennung körperfremder Stoffe und somit das Erkennen der körpereigenen Myelinscheiden scheinen gestört, was dazu führt, dass Letztere angegriffen werden. Folge dieser entzündlichen Prozesse ist Neurodegeneration. Ein anderer Erklärungsansatz hat die initiale Fehlregulation von Nervenzellen bzw. endo- oder exotoxische Ereignisse im Focus, die letztendlich zur Degeneration der Zellen führen und Inflammation der betroffenen ZNS-Areale hervorrufen. Beide Hypothesen können als ineinander fließend übergehend gesehen werden.

Fazit

Die Heterogenität der klinischen MS-Bilder erschwert die exakte Definition tatsächlich kausalpathogenetisch relevanter Komponenten. Für die MS-Forschung ist entscheidend, Kooperationen zwischen Klinik und Grundlagenforschung effizienter zu nutzen und gezielt auszubauen. Genetische Assoziationsergebnisse anhand einzelner Kandidatengene oder in Kombination können dank genau klassifizierter Kohorten für die entsprechenden Fragestellungen funktionell im jeweiligen Kontext weiter analysiert werden. Viel versprechende Kandi-

datengenprodukte werden in Zellkultursystemen bzw. experimentellen Autoimmunenzephalomyelitisnagermodellen charakterisiert. Der letztendlich besseren Interpretation der pathogenetischen Zusammenhänge bei MS wird es zu danken sein, wenn Teilergebnisse aus der Grundlagenforschung auf eine nächste Ebene gehoben werden können, sodass ein möglicher Nutzen im Sinne translationaler Medizin für die Patienten in der klinischen Routine erlangt werden kann.

Korrespondenzadresse

D.A. Akkad

Humangenetik,
International Graduate School of Neuroscience,
Ruhr-Universität Bochum,
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum
amer.akkad@rub.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP et al. (2006) Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 15: 2813–2824
2. Gibson G (2003) Population genomics: finding the variants of mass disruption. *Curr Biol* 13: R901–R903
3. Gold R, Rieckmann P (2004) Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose. Unimed, Bremen
4. Hauser SL, Oksenberg JR (2006) The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 52: 61–76
5. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P (2006) Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis: Update (September 2006). *Nervenarzt* 77: 1506–1518
6. Oksenberg JR, Barcellos LF (2005) Multiple sclerosis genetics: leaving no stone unturned. *Genes Immun* 6: 375–387
7. 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
8. Reich D, Patterson N, De Jager PL et al. (2005) A whole-genome admixture scan finds a candidate locus for multiple sclerosis susceptibility. *Nat Genet* 37: 1113–1118
9. Sawcer S (2006) A new era in the genetic analysis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 19: 237–241
10. Spielman RS, Bastone LA, Burdick JT et al. (2007) Common genetic variants account for differences in gene expression among ethnic groups. *Nat Genet* 39: 226–231
11. Weinschenker BG, Bass B, Rice GPA et al. (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112: 1419–1428