

Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Sarah Hoffmann¹, Karin Vitzthum¹, Stefanie Mache¹, Michael Spallek², David Quarcoo¹, David A. Groneberg¹ und Stefanie Uibel¹

1 Institut für Arbeitsmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin & Humboldt-Universität zu Berlin, Thielallee 69-73, 14195 Berlin

2 Gesundheitsschutz Volkswagen AG, Postfach 15 99, 38436 Wolfsburg

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und die häufigste zu anhaltender Behinderung führende neurologische Krankheit im jungen Erwachsenenalter. Die Erkrankung ist von erheblicher arbeits- und sozialmedizinischer Bedeutung, da sie hauptsächlich junge, berufstätige und gesellschaftlich aktive Menschen betrifft. Die Ätiologie der MS bleibt trotz intensiver Forschungsarbeiten bislang ungeklärt. Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, die ein Zusammenspiel von Suszeptibilitätsgenen und bisher nicht identifizierten Umweltfaktoren inkludiert. Gemeinsam lösen diese Faktoren eine Kaskade von Entzündung, De- und Remyelinisierung, Axonverlust, Gliose und Neurodegeneration aus, deren klinische Korrelate Phasen von Schüben und Remissionen sind. Der individuelle Verlauf variiert stark und ist nur schwer vorherzusehen. Derzeit gibt es keine kausale Therapie für die MS. Aktuelle Behandlungsziele bleiben daher, die Frequenz und Dauer von Schüben zu reduzieren, die Remissionen zu beschleunigen, bleibende Schäden zu verhindern sowie einer Behinderung durch Krankheitsprogression vorzubeugen. Die Hälfte aller MS-Patienten entwickelt in den ersten 15 Jahren der Erkrankung schwere Behinderungen, die zum Verlust der Arbeitsfähigkeit führen. Aufgrund moderner Therapieverfahren stehen jedoch auch immer mehr MS-Patienten als chronisch Erkrankte in der Arbeitswelt. Aus diesen Gründen soll der vorliegende Übersichtsartikel praktisch tätigen Arbeitsmedizinerinnen und Arbeitsmedizinern einen Überblick bezüglich Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der MS verschaffen.

Schlagwörter: Multiple Sklerose, MS, disseminierte Sklerose, demyelinisierende Autoimmunerkrankung des ZNS, inflammatorische Erkrankung des ZNS, Verlust von Axonen, schubförmige Erkrankung, chronisch progressive Erkrankung.

Epidemiologie

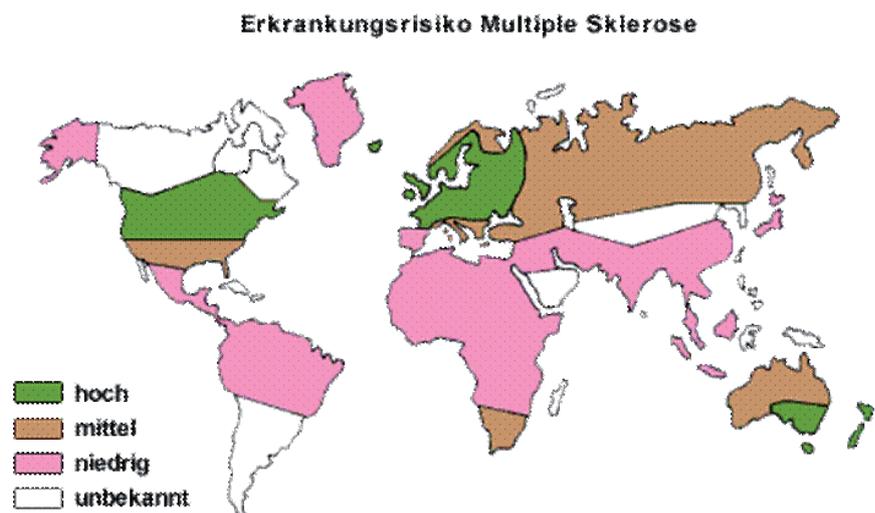
Da die MS keine meldepflichtige Erkrankung ist, stehen in Deutschland nur Schätzungen über die Zahl der Erkrankungen zur Verfügung. Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) geht von etwa 122.000 Erkrankten in Deutschland aus [1]. Die Angaben zur Anzahl der Erkrankungen weltweit schwanken zwischen 1 und 2,5 Millionen [2, 3].

Die Prävalenz der MS zeigt beeindruckende geographische Unterschiede (siehe Abbildung 1). Kurzzeit klassifizierte Regionen gemäß ihrer Prävalenz: Eine niedrige Prävalenz ist definiert als <5 Fälle/100.000 Personen, eine mittlere Prävalenz als 5-30/100.000 und eine hohe Prävalenz ab 30/100.000 [4]. Demnach sind Europa, Nordamerika und Australien Regionen hoher Prävalenz [5]. Gebiete mittleren Erkrankungsrisikos sind Nordafrika, der südliche Teil der USA und der mittlere Osten. Die niedrigsten Prävalenzen weisen Japan, China, Zentralafrika und Südamerika auf. Somit finden sich sehr selten Fälle in äquatornahen Gegenden, während die Prävalenz auf beiden Hemisphären polwärts zunimmt. Die Gründe für diese Beobachtungen sind bisher nicht zufriedenstellend geklärt. Eine interessante Hypothese lautet, dass die Erkrankungshäufigkeit in den Gebieten höher ist, die die Wikinger im Mittelalter befahren haben, wobei sie Suszeptibilitätsgene verbreitet haben sollen [6]. Es ist nicht auszuschließen, dass die geographische Verteilung einem genetischen Verteilungsmus-

ter entspricht. Wahrscheinlicher erscheint es jedoch, dass Umweltfaktoren ursächlich ausschlaggebend sind.

Das Prädilektionsalter für die Erkrankung an Multipler Sklerose ist die Zeit zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, mit einem Gipfel um das 30. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen ist etwas geringer. Eine Erstmanifestation jenseits des 60. Lebensjahres ist selten, jedoch bis in die 8. Lebensdekade möglich. In nur etwa 7% der Fälle beginnt die Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr, dabei selten im Kleinkindalter [7]. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die Vermutung, dass dies auf die längere Überlebenswahrscheinlichkeit des weiblichen Geschlechts zurückzuführen sei, hat sich in zahlreichen Studien zu den Todesursachen von MS-Patienten nicht bestätigt [8]. Der Verlauf der Krankheit erstreckt sich über mehrere Dekaden. In zwei Drittel der Fälle ist die Todesursache auf ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei Infektionskrankheiten, vor allem des Urogenital- und Respirationstraktes, zurückzuführen. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei etwa 30 Jahren nach Erstmanifestation, was einer Einschränkung der durchschnittlichen Lebenserwartung von 5-10 Jahren entspricht [9]. Weltweit ist die Sterblichkeit insbesondere in Staaten mit guter medizinischer Versorgung rückläufig, was auf die verbesserten symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen sein dürfte.

Abbildung 1: Demographische Verteilung der MS, aktualisiert nach [10]



Ätiologie

Die Ätiologie der Multiplen Sklerose ist trotz intensiver Forschungsarbeiten bislang nicht geklärt. Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Das Konzept der multifaktoriellen Erkrankung definiert eine Erkrankung als von verschiedenen genetischen sowie Umweltfaktoren abhängig.

Genetische Faktoren

Die Multiple Sklerose ist, unabhängig vom betrachteten Kontinent, in der weißen Bevölkerung, insbesondere der nordeuropäischstämmigen, deutlich häufiger anzutreffen als in anderen ethnischen Gruppen [11]. Neben mehrheitlich sporadisch auftretenden MS-Fällen konnte eine familiäre Häufung von Erkrankungen inzwischen gesichert werden. Dies ist bei etwa 20% der MS-Patienten der Fall [12]. Dabei ist das Erkrankungsrisiko abhängig vom Verwandtschaftsgrad. Bei Verwandten ersten Grades war das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung um etwa 4% erhöht, während der Wert bei entfernten Verwandten bei ca. 2% lag [13]. Ob die MS von mütterlicher oder väterlicher Seite vererbt wird, hat keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko, was einen X-chromosomalen Erbgang ausschließt. Adoptivkinder haben das gleiche Erkrankungsrisiko wie die Normalbevölkerung. Die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen beträgt etwa 26% gegenüber ca. 3,5% bei dizygoten Zwillingen und Geschwistern [14]. Die Zahlen zeigen, dass die MS keine klassische Erbkrankheit ist, die den Mendelschen Regeln folgt. Derzeit wird basierend auf Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien übereinstimmend von einer polygenetischen Vererbung der MS ausgegangen [15, 16]. Daneben konnte belegt werden, dass verschiedene Risikogene in unterschiedlichen Populationen – möglicherweise auch in Abhängigkeit von Umweltfaktoren – variieren (Heterogenität). Aufgrund der komplexen Prädisposition für die Erkrankung blieben Versuche einer Identifikation der krankheitsbestimmenden Gene bisher weitgehend erfolglos oder führten zu mehrdeutigen Ergebnissen. Bisher wurde lediglich eine Assoziation mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-DR 2 reproduzierbar nachgewiesen [17]. Das Vorhandensein dieses auf Chromosom 6 lokalisierten „Markers“ soll das individuelle Risiko um den Faktor 3-5 steigern.

Der Umweltfaktor

Gegen rein genetische Einflussfaktoren sprechen die relativ geringe Konkordanz bei monozygoten Zwillingen sowie der Fakt, dass sich Prävalenz und Inzidenz in der zweiten Generation von Immigranten ändern [18]. Diese Annahme wird durch Migrationsstudien gestützt. Wird das Erkrankungsrisiko unabhängig vom Alter bestimmt, in dem die Migration erfolgte, so entspricht es weitgehend dem Risiko des Herkunftslandes [19, 20]. Bei Berücksichtigung des Migrationsalters ergibt sich jedoch

ein anderes Muster. So wird das Erkrankungsrisiko des Herkunftslandes beibehalten, wenn die Migration im Erwachsenenalter erfolgt. Dagegen wird das Risiko des Gastlandes erworben, wenn die Migration vor dem 15. Lebensjahr stattfindet [21, 22]. Somit scheint die Zeit vor der Pubertät das kritische Alter zu sein, in welchem die geographische Position für die Erkrankungswahrscheinlichkeit relevant ist. Daraus kann gefolgert werden, dass das Erkrankungsrisiko bereits einige Jahre vor der klinischen Erstmanifestation der MS bestimmt wird.

Immer wieder werden Infektionen als putative kausale Ursache diskutiert, insbesondere virale Infektionskrankheiten des Kindesalters. Zahlreiche seroepidemiologische Studien kamen zu oft widersprüchlichen Ergebnissen. Ein Nachweis erhöhter Masern-Antikörper-Titer in Serum und Liquor von MS-Patienten [23] war in Studien mit strengem Design und Doppelverblindung nicht reproduzierbar [24-26]. Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse ergab die Untersuchung einer Assoziation von MS mit Röteln [27-32]. Studien zu Mumps und Varizellen zeigen übereinstimmend keinen Zusammenhang zwischen Infektion und MS. Ebenso erscheinen die Hypothesen, dass das neurotrophe humane Herpesvirus-6 (HHV-6) oder das Bakterium Chlamydia pneumoniae ätiologisch relevant seien, widerlegt [33-38]. Die Rolle des Epstein-Barr-Virus als infektiöses Agens ist von besonderem Interesse. Zahlreiche Studien fanden eine erhöhte Antikörper Seroprävalenz bzw. Serumtiter bei MS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen [28]. EBV-Bestandteile reagierten mit oligoklonalen Banden aus dem Liquor bei MS-Patienten, was für eine erhöhte Immunantwort gegen EBV spricht [39]. Eine möglicherweise Kreuzreaktionen auslösende molekulare Ähnlichkeit zwischen EBV und basischem Myelinprotein ist beschrieben [40]. Es gibt Hinweise, dass MS-Patienten klassische infektiöse Kinderkrankheiten erst im Jugend- bzw. Erwachsenenalter durchgemacht haben [32]. Dies führte zur sog. Hygiene-Hypothese, welche postuliert, dass es bei Individuen, die sich aufgrund einer sauberen Umgebung erst im Jugendalter mit Kinderinfektionen anstecken, zu aberranten Immunreaktionen kommt [12].

Neben Infektionen werden auch andere Umweltfaktoren als Trigger diskutiert, unter ihnen geringe Sonnenexposition, Vitamin-D-Mangel, Toxine, Zigarettenkonsum sowie physischer und psychischer Stress [41-47].

Pathogenese

Die MS-Pathologie ist sowohl durch entzündliche Veränderungen, vornehmlich der weißen Substanz, als auch durch neurodegenerative Veränderungen in Form axonaler Schädigungen gekennzeichnet [48]. Derzeitige Auf-

fassung ist, dass es bei genetisch suszeptiblen Personen nach Kontakt mit einem bisher nicht identifizierten Agens zu einer überwiegend T-Zell-vermittelten Immunreaktion kommt, die im Verlauf eine Kaskade aus entzündlichen und neurodegenerativen Veränderungen hervorruft.

Pathophysiologisches Modell

Neuropathologisches Hauptmerkmal sind demyelinisierte Plaques mit einer disseminierten Verteilung im gesamten ZNS. Entgegen früheren Vorstellungen handelt es sich bei der MS nicht um eine rein demyelinisierende Erkrankung. Bereits in frühen Krankheitsstadien kommt es zu akuten axonalen Schädigungen, die nicht nur mit der Entzündungsreaktion, sondern auch mit der klinischen Behinderung korrelieren [49]. Durch die Demyelinisierung ist eine saltatorische Erregungsleitung nicht mehr möglich und es kommt zu einer langsamen, kontinuierlichen Erregungsausbreitung mit Auftreten von Verlustströmen. Eine dauerhafte Leitungsunterbrechung wird durch axonale Schädigung bedingt.

Nach derzeitiger Auffassung wird die erste demyelinisierende Episode durch eine Aktivierung autoreaktiver T-Zellen in der Peripherie initiiert. Wie es zu der Aktivierung der auch bei gesunden Menschen vorkommenden Zellen kommt, ist unklar. Diskutiert wird eine Präsentation von aus dem ZNS stammenden Antigenen durch Makrophagen [50] und eine Kreuzreaktivität mit viralen oder bakteriellen Proteinen (molecular mimicry) [51]. Im Anschluss kommt es zu einer Transmigration der aktivierten, myelinreaktiven T-Lymphozyten ins ZNS durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) [52]. Der Mechanismus für diese im Schub vermehrte Einwanderung ist unbekannt. Die Einwanderung wird vermittelt durch Adhäsionsmoleküle wie das Intracellulär Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), seinen Liganden das Very Late Antigen-4 (VLA-4), das Intracellulär Adhesion Molecule-3 (ICAM-3), seinen Bindungspartner das Leukocyt Function Antigen-1 (LFA-1) sowie das Vascular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) und andere, sich momentan noch in der Forschung befindliche Oberflächenproteine [53-55]. Die im Hirnparenchym oder Liquorraum befindlichen T-Zellen müssen erneut aktiviert werden, um im Anschluss Entzündungsmediatoren produzieren zu können. Dies geschieht durch antigenpräsentierende Zellen wie Makrophagen, Dendritische Zellen, Mikroglia und Astrozyten, die nach Phagozytose und Fragmentation von Antigenen Bruchstücke derselben zusammen mit dem MHC-Komplex auf der Zelloberfläche präsentieren. Die Lymphozyten reagieren aufgrund einer Degeneration in der Antigenerkennung mit einem trimolekularen Komplex bestehend aus T-Zell-Rezeptor, Antigen und MHC-Molekül und werden so erneut aktiviert. Zu den mutmaßlichen MS-Antigenen gehören das basische Myelinprotein (MBP), das Mye-

lin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), das Proteolipidprotein (PLP), das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG), das S-100 Protein sowie das α B-Crystallin (heat shock-protein) und die Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase (CNPase) [5]. Nach der erneuten T-Lymphozytenaktivierung kommt es zu einer klonalen Proliferation der T-Zellen, wodurch eine Entzündungskaskade ausgelöst wird, an der Lymphozyten, weitere Zellen des Makrophagen-Monozyten-Systems sowie Antikörper und Zytokine beteiligt sind.

CD4-positive T-Helferzellen (CD4+) produzieren proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-2 (IL-2), Interferon- γ (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). TNF- α führt zur Apoptose von Oligodendrozyten [56]. Makrophagen wirken durch Freisetzung toxischer Substanzen sowie Phagozytose von Myelinbestandteilen neurodestruktiv. Zytotoxische CD8-positive T-Lymphozyten (CD8+) führen wahrscheinlich direkt zum Untergang von Neuronen und Oligodendrozyten. Des Weiteren sind die antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität und die Antikörper-Komplement-vermittelte Demyelinisierung wichtige Mechanismen [57]. Auch könnten nicht-immunologische Faktoren wie Stickoxid (NO), Glutamat und Sauerstoffradikale an der Zerstörung des Myelins und der Oligodendrozyten beteiligt sein [58].

Diese entzündlichen Veränderungen werden von einer Astrozytenproliferation begleitet, die nach Abklingen der Entzündung als Gliose zu der Verhärtung (Sklerose) des Gewebes führt. Parallel kommt es auch zu einer Aktivierung antiinflammatorischer Mechanismen, z. B. durch die Sekretion von IL-4, IL-10 oder Transforming growth factor- β (TGF- β) durch T-Helfer 2 (Th2)-Zellen. Dies wirkt der Entzündungsreaktion entgegen und spiegelt sich klinisch in einer Besserung der neurologischen Symptomatik wider. Es könnte aber auch ein Grund dafür sein, dass die bisherigen Therapien mit Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und Entzündungshemmern nicht den gewünschten Erfolg bringen [59].

Histopathologische Subtypen

Formal wurde die Multiple Sklerose bislang zu den Autoimmunerkrankungen gezählt, doch zeigen neuere Untersuchungen, dass es sich möglicherweise nicht um eine einzelne Erkrankung, sondern um verschiedene Entitäten mit ähnlicher klinischer Manifestation handelt. Diese Annahme wird durch paraklinische und histopathologische Befunde gestützt. So zeigt die Liquorzytologie bei MS-Patienten große interindividuelle Unterschiede [60]. Ebenso weist die Histopathologie der MS-Plaques eine große Heterogenität auf. Man unterscheidet vier histopathologische Muster, die sich in der Oligodendrozytenpathologie, dem Phänotyp der Immunreaktion und dem Ausmaß der Demyelinisierung unterscheiden [48, 61].

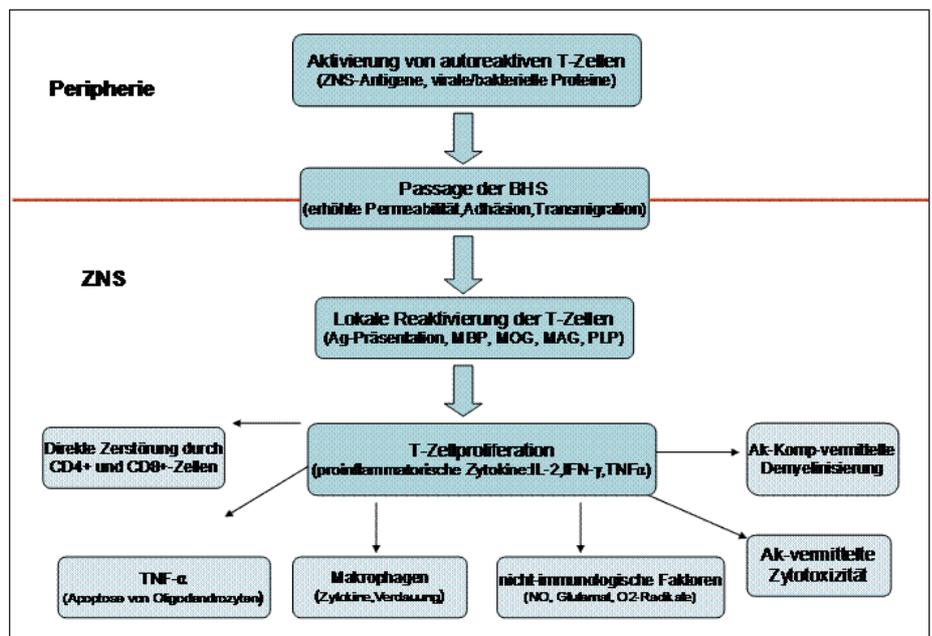


Abbildung 2:
 Pathophysiologisches Modell der Multiplen Sklerose
 Ak: Antikörper, Komp: Komplement, NO: Stickoxid, O₂: Sauerstoff, IFN: Interferon, IL: Interleukin, TNF: Tumornekrosefaktor CD4+: CD4-positive T-Helferzellen, CD8+: zytotoxische CD8-positive T-Zellen

Muster I: Makrophagenvermittelt

Demyelinisierung durch Makrophagentoxine wie TNF- α , IFN- γ ist der vermutete pathogenetische Prozess dieses Modells. Die Aktivierung der Makrophagen und Mikroglia erfolgt T-Zell-vermittelt.

Muster II: Antikörpervermittelt

Ein Charakteristikum sind vermutlich aus B-Zellen stammende Antikörper an zerstörten Myelinscheiden und Oligodendrozyten sowie durch das Komplementsystem vermittelte Zerstörung des Myelins, bedingt durch eine T-Zell-vermittelte Aktivierung von Makrophagen, Mikroglia und der gesamten Komplementsystemkaskade.

Muster III: Distale Oligodendroglieopathie

Die Läsion ist gekennzeichnet durch einen frühzeitigen und erheblichen Verlust von Myelin-assoziiertem Glykoprotein (MAG), der charakteristisch für einen distalen Oligodendrozytenuntergang ist. Ursächlicher Pathomechanismus könnte eine T-Zell-vermittelte Vasculitis der kleinen Gefäße mit sekundärer ischämischer Schädigung der weißen Substanz sein.

Muster IV: Primäre Oligodendrozytendystrophie mit sekundärer Demyelinisierung

Seltener Subtyp, der bisher nur in vereinzelten Fällen von primär chronisch progredienter MS identifiziert werden konnte. Hauptmerkmal dieses Musters ist eine nicht-apoptosevermittelte Degeneration von Oligodendrozyten in einem kleinen Randstück weißer Substanz,

die sich unmittelbar an die scharf definierte Läsionsgrenze anschließt. Dieser T-Zell-vermittelte primäre Oligodendrozytenuntergang findet sich insbesondere bei metabolisch vorgeschädigten Zellen.

Individuell findet sich zu einem Zeitpunkt in allen Läsionen eines Patienten dasselbe Muster. Unklar ist, ob sich das Muster im Laufe der Zeit ändert. Die pathogenetische Heterogenität könnte fundamentale Auswirkungen auf Diagnose und Therapie haben. Einen ersten therapeutischen Ansatz könnte die Erkenntnis bieten, dass Patienten mit Muster II in der Akutphase stärker von einer Behandlung mit Plasmapherese profitieren als Patienten mit Muster I und III [62].

Klinik der Multiplen Sklerose

Symptome

Die Multiple Sklerose ist phänotypisch sehr vielgestaltig. Sie kann grundsätzlich sämtliche, aus Läsionen im ZNS begründbaren, neurologischen Ausfälle verursachen. Die Variabilität der Symptome begründet sich durch die unterschiedliche Lage der Entmarkungsherde in der weißen Substanz. Prinzipiell können die Herde im Bereich des gesamten ZNS auftreten. Prädilektionsstellen sind jedoch die Sehnerven, das periventrikuläre Marklager, das Kleinhirn und das Zervikalmark. Erstsymptome der Krankheit sind oft Gefühls- und Sehstörungen, Schwäche der Extremitäten und Gleichgewichtsstörungen. Anfangs treten die Symptome häufig isoliert (monosymptoma-

tisch) auf, Symptomkombinationen sind aber von Beginn an möglich.

Die oft nur sehr schwach ausgeprägten und passager auftretenden Initialsymptome einer MS sind vielen Patienten in der Regel nicht mehr erinnerlich, wodurch unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit von Erstsymptomen in der Literatur zu erklären sind.

Zu den häufig auftretenden Symptomen zählen spastische Paresen mit kloniformen Reflexen und positivem Babinski-Reflex, Parästhesien, Hypästhesien oder Störungen des Lageempfindens. Alterationen des visuellen Systems manifestieren sich oft in Form einer Retrobulbärneuritis, internukleären Ophthalmoplegie oder Blickparesen mit Nystagmus. Des Weiteren sind zerebelläre Symptome wie Gang- oder Standataxie, Intentionstremor, Dysdiadochokinese und skandierende Sprache häufig. Als „Charcot-Trias“ wird die nach ihrem Erstbeschreiber Jean Martin Charcot benannte Symptomenkombination von Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache bezeichnet.

Vegetative Symptome äußern sich in Form von Blasenentleerungsstörungen, Stuhlinkontinenz und Sexualstörungen. Im weiteren Krankheitsverlauf kann es zu Hirnleistungsstörungen sehr unterschiedlicher Art kommen, z. B. Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit und der Auffassungsgabe.

Als charakteristisch für die MS gelten das „Lhermitte-Zeichen“ und das Uhthoff-Phänomen: Beim Lhermitte-Zeichen kommt es bei forciertem Vorbeugen des Kopfes für die Dauer von wenigen Sekunden zu Parästhesien im Rücken oder in den Extremitäten. Das Uhthoff-Phänomen beschreibt die vorübergehende Verschlechterung neurologischer Symptome bei Erhöhung der Körpertemperatur.

Für die Quantifizierung der Ausfälle sind verschiedene Skalen etabliert worden, wobei dem EDSS (Expanded disability status scale) nach J.F. Kurtzke in der Klinik eine vorrangige Bedeutung zukommt [64]. Anhand der Definition und Untersuchung von acht funktionellen Systemen (pyramidale, zerebelläre, sensorische und visuelle Funktion, Hirnstammfunktion, Darm- und Blasenfunktion, mentale oder zerebrale Funktion, andere Funktionen) kann das Ausmaß der Einschränkung aufgrund neurologischer Ausfälle bewertet werden. Hierbei wird der Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigungen in den einzelnen Funktionssystemen des ZNS in Schritten von je 0,5 Punkten bewertet. Ausgehend von den Ergebnissen, die in den funktionellen Systemen erreicht wurden, wird die Behinderung auf einer Skala von 0 (neurologischer Normalbefund) bis 10 (Tod infolge MS) ausgedrückt.

| <u>Symptome</u> | <u>Erstmanifestation in %</u> | <u>Verlauf in %</u> |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Paresen | 44 | 81 |
| Spastik, pathologischer Babinski-Reflex | 28 | 79 |
| Sensibilitätsstörungen | 42 | 83 |
| N. Optikus-Störungen | 33 | 60 |
| Eingeschränkte Augenmotilität | 14 | 34 |
| Gleichgewichts-, Koordinationsprobleme | 24 | 75 |
| Funktionsstörungen von Blase, Darm, Sexualorganen | 9 | 57 |
| Störungen des Affekts und anderer Hirnleistungen | 4 | 39 |

Tabelle 1:
Häufigkeit verschiedener Symptome bei Erstmanifestation und im Verlauf einer MS-Erkrankung, modifiziert nach [63]

Verlaufsformen

Ein Charakteristikum der MS ist das Vorkommen der Symptome in Schüben sowie deren Rückbildung (Remission). Dabei ist der Schub definiert als das Auftreten neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender Symptome mit einer Mindestdauer von 24 Stunden ohne das Auftreten von Fieber [65]. Diese Schübe müssen von „Pseudoschüben“ oder Exazerbationen abgegrenzt werden, wie sie leicht im Rahmen eines durch Fieber begleiteten Infektes auftreten können. Etwa 80% der Erkrankungen beginnen mit Schüben, wobei mit zunehmender Krankheitsdauer die Häufigkeit von Schüben abnimmt.

Der zeitlichen Abfolge und Art und Weise des Auftretens der Symptome nach wird die Multiple Sklerose in verschiedene Verlaufsformen eingeteilt [66]. Man unterscheidet (siehe Abbildung 3):

- den schubförmigen Verlauf (3a)
- den schubförmig-progredienten Verlauf (3b)
- den primär progredienten Verlauf (3c)
- den sekundär progredienten Verlauf (3d)

Ca. 68-85% der Patienten weisen zu Beginn einen schubförmig-remittierenden Verlauf auf. Patienten mit einem primär schubförmigen Krankheitsverlauf entwickeln nach 11-15-jähriger Krankheitsdauer zu 58% und nach über

25-jähriger Krankheitsdauer zu 89% eine sekundär progrediente Verlaufsform [67]. Nur 10-20% der Betroffenen leiden unter einem primär progredienten Verlauf. Die Patienten haben hierbei ein höheres Erkrankungsalter und die Behinderung schreitet schneller fort. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig an der schubförmig-remittierenden Verlaufsform wie Männer, aber gleich häufig an primär progredienter MS. Wegen dieser Besonderheiten wird die primär progrediente Verlaufsform von manchen Autoren als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet.

Darüber hinaus zählt man zum Formenkreis der Multiplen Sklerose einen schweren akuten Verlauf, der innerhalb von Wochen oder Monaten zum Tode führt und nach dem Erstbeschreiber als „MARBURG-Typ“ bezeichnet wird [68], die Neuomyelitis optica DEVIC, die konzentrische Sklerose BALÓ, die myelinoklastische Sklerose SCHILDER sowie die akute disseminierte Enzephalomyelitis [69]. MS-Patienten mit über zehn Jahren Krankheitsdauer und einem EDSS ≤ 3, werden als „benigne“ Verläufe beschrieben [70].

Prognose

Aufgrund der ausgeprägten Variabilität des Verlaufs der MS ist eine konkrete prognostische Aussage im Einzelfall kaum möglich.

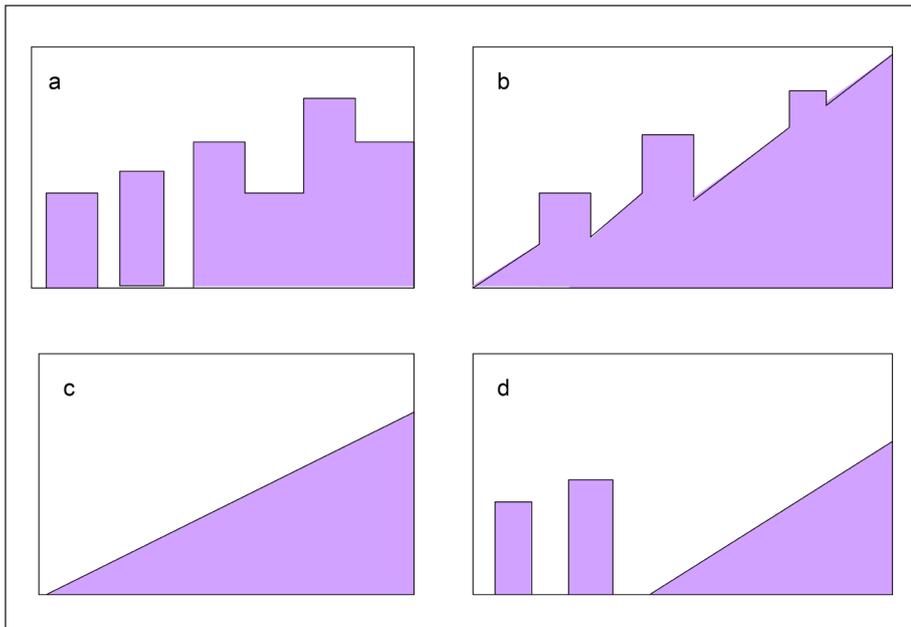


Abbildung 3: Verlaufsformen der MS

- a) schubförmiger Verlauf, b) schubförmig-progredienter Verlauf,
c) primär progredienter Verlauf, d) sekundär progredienter Verlauf

Jedoch können die Kenntnis der Verlaufsform der MS und die Berücksichtigung des bisherigen individuellen Krankheitsverlaufs helfen, gewisse Parallelen festzustellen und dementsprechend eine Aufklärung, Beratung und Behandlung der Patienten ermöglichen.

Allgemein ist die Schubfrequenz in den ersten Jahren der Erkrankung mit bis zu 1,8 Schüben pro Jahr am höchsten, um dann im weiteren Verlauf um bis zu 80% abzunehmen. Dabei erfolgt die Rückbildung der Symptome eines Schubes meist innerhalb von vier Wochen. Länger als drei Monate andauernde Symptome hingegen bilden sich auch in der Folgezeit zumeist nicht mehr wesentlich zurück. Indikatoren für eine günstige Prognose sind wenig Schübe in der Krankheitsgeschichte sowie ein langes Zeitintervall zwischen den ersten beiden Schüben [71, 72].

Insgesamt ist die primär progrediente Form der MS in den ersten zehn Jahren in Bezug auf das Ausmaß der Behinderung durch ein wesentlich rascheres Fortschreiten als die schubförmige Variante gekennzeichnet. Nach dem zehnten Erkrankungsjahr ist dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant [73].

Prognostische günstige Faktoren sind Optikusneuritis und Sensibilitätsstörungen als Initialsymptome, ein monosymptomatischer Beginn, eine rasche Symptomentwicklung und rasche Schubremission. Prädiktoren für einen eher ungünstigen Verlauf sind hingegen frühzeitiges Auftreten pyramidalen und zerebellärer Symptome, rasche initiale Schubfolge und je-

weils schlechte Rückbildung nach den ersten Schüben, protrahierter Schubverlauf sowie initialer Nachweis multipler Läsionen im MRT [74, 75].

Diagnose der MS

Aus der Tatsache, dass die MS eine extreme Variabilität in Symptomatik und Verlauf aufweist und somit fast jede andere, das ZNS betreffende Erkrankung imitieren kann, resultiert die Notwendigkeit einer sorgfältigen und einheitlichen Diagnosestellung. Diese stützt sich auf eine sorgfältige klinisch-neurologische Untersuchung unter Zuhilfenahme paraklinischer Diagnosekriterien. Dabei können die Zusatzuntersuchungen trotz des technischen Fortschrittes und der immer besser werdenden Qualität die klinische Verdachtsdiagnose bestenfalls untermauern, jedoch nicht ersetzen.

Zu Beginn der Erkrankung ist die Diagnosestellung oft schwierig. Dies begründet sich durch die unspezifischen und passageren Symptome. Daraus resultiert, dass zwischen dem Auftreten erster Symptome und Diagnosestellung ungefähr zwei Jahre vergehen. Klinische Anzeichen einer Läsion ergeben sich in Form pathologischer Befunde im klinisch-neurologischen Status. Dabei sollten auch die Regionen genauer untersucht werden, die anamnestisch eine Affektion primär nicht vermuten lassen. Die 1965 von Schumacher entwickelten Diagnosekriterien waren die wohl ersten allgemein anerkannten. Sie stützten sich ausschließlich auf klinische Parameter und legten eine räumliche und zeitliche Dissemination der Symptomatik zu Grun-

de [76]. Darauf aufbauend entwickelten Poser et al. 1983 ein um die typischen Liquoruntersuchungsbefunde bei MS erweitertes Diagnosesystem [77]. Die Diagnosestellung wurde dabei in die Kategorien „klinisch sichere/wahrscheinliche MS“ und „laborunterstützt sichere/wahrscheinliche MS“ unterteilt. 2001 wurden die McDonald-Kriterien publiziert, die eine Integration bzw. stärkere Wichtung der Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Diagnosestellung vorschlugen und schnell eine breite internationale Akzeptanz fanden [78]. Die Diagnosekategorien nach McDonald lauten „MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“. Die McDonald-Kriterien als diagnostische Leitlinie sollen eine frühere, bessere und zuverlässigere Diagnosestellung ermöglichen [79]. Demnach kann eine MS bereits nach dem ersten Schub diagnostiziert werden, wenn durch die MRT eine zeitliche Dissemination nachgewiesen werden kann.

Zusatzuntersuchungen

Liquoruntersuchungen

Durch die Untersuchung des Liquors kann die entzündliche Komponente der MS belegt werden. Da keine MS-spezifischen Liquorbefunde existieren, wird eine Konstellation verschiedener als zumindest MS-typisch geltender Liquorveränderungen untersucht. Eine leichte lymphozytäre Pleozytose von weniger als 50 Zellen/mm³ findet sich bei der Mehrzahl der Patienten [5]. Eventuell findet sich eine leicht erhöhte Eiweißkonzentration durch die Störung der Blut-Liquor-Schranke. Meist ist die Gesamtmenge des Eiweiß bei relativer Vermehrung der IgG-Fraktion aber normal [80]. Der Nachweis einer intrathekalen IgG-Produktion mittels des IgG-Index hat sich als besonders aussagefähig gezeigt. In mehr als 80% der klinisch gesicherten MS-Fälle liegt dieser Index über 0,7 [81, 82]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch andere chronisch-entzündliche Krankheiten des ZNS wie Virusezephalitiden oder die Neuroborreliose zu einer autochthonen IgG-Produktion führen können. Mittels isoelektrischer Fokussierung lässt sich eine qualitative Vermehrung der IgG-Produktion in Form eines oligoklonalen Banden-Musters im Liquor bei polyklonalem Muster im Serum nachweisen. Die Sensitivität des Nachweises oligoklonaler Banden bezüglich der Diagnose MS liegt bei etwa 95% [83]. Keine Routine, aber aufgrund eventueller pathogenetischer Aspekte interessant ist die Bestimmung der Antikörper gegen Masern, Röteln und Herpes Zoster (MRZ-Reaktion). Bei ca. 80% der MS-Patienten findet sich im Liquor eine Vermehrung dieser virusspezifischen Antikörper [84].

Magnetresonanztomographie (MRT)

Seit Anfang der 1980er Jahre wird die MRT als bildgebendes Verfahren in der Diagnostik der MS eingesetzt. Die zuvor eingesetzte Com-

putertomographie (CT) war ungleich unpräziser und konnte erst in einem relativ späten Krankheitsstadium Befunde wie eine nicht der Altersnorm entsprechenden Hirnatrophie und hypodense gliöse Herde detektieren. Mit der Kernspintomographie ist eine wesentlich feinere Darstellung möglich, die es erlaubt, ca. sechsmal mehr Herde zu finden [85]. Außerdem ermöglicht die MRT durch die Möglichkeiten der unterschiedlichen Wichtung und des Einsatzes von Kontrastmittel den Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination. T1-gewichtete Scans sind insbesondere zur Identifikation alter ZNS-Läsionen geeignet. Die MS-Plaques erscheinen hypointens und werden auch als „black holes“ (schwarze Löcher) bezeichnet. Die meist scharf berandeten Herde werden als Ausdruck irreversiblen Unterbaus von Hirngewebe mit axonaler Destruktion betrachtet. Aktive Läsionen mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke können in der T1-Wichtung mit Gadolinium angereichert und als helle Flächen dargestellt werden [86]. Da neue Läsionen nur über einen kurzen Zeitraum von 4-6 Wochen Gadolinium anreichern [87], ermöglicht diese Technik den Nachweis akuter Entzündungen. Die Darstellung alter und neuer Läsionen ist in T2-gewichteten Scans in Form von hyperintensiven Herden möglich [88]. Die räumliche Dissemination wird nach den McDonald-Kriterien klar definiert. Drei der vier folgenden Kriterien müssen erfüllt sein [79]:

- eine Gadolinium-aufnehmende Läsion oder mind. neun T2 hyperintense Läsionen
- mehr als eine infratentorielle Läsion
- mehr als eine juxtakortikale Läsion
- mehr als drei periventrikuläre Läsionen

90-97% der Patienten mit gesicherter MS haben sichtbare Entmarkungsherde [89]. Die Methode ist allerdings nicht spezifisch, sodass Zusatzkriterien wie Mindestanzahl, Größe und Position formuliert wurden. Relativ spezifisch für MS-Herde scheinen halbmondförmige subkortikale sowie multiple zervikale Läsionen zu sein [90]. Mithilfe der MRT ist der Nachweis sog. „stumme“ Herde möglich, die 5-10-mal häufiger auftreten als solche, die klinische Symptome verursachen (auch „eloquente“ Herde) [91]. Serielle MRT-Untersuchungen können zur Verlaufs- und Therapiekontrolle sowie zur Differenzierung verschiedener Krankheitsverläufe zum Einsatz kommen.

Evozierte Potenziale

Mit Hilfe dieser elektrophysiologischen Untersuchungen kann man die Leitgeschwindigkeit der Impulse in bestimmten Bahnsystemen messen. Die Darstellung einer Leitungsverzögerung (Latenz) bei Ableitung von Antwortpotentialen auf einen definierten Reiz weist auf einen Demyelinisierungsprozess hin. Axonschädigungen können sich als Amplitudenveränderungen der Reizantwortpotentiale manifestieren. Zum Einsatz kommen vor allem

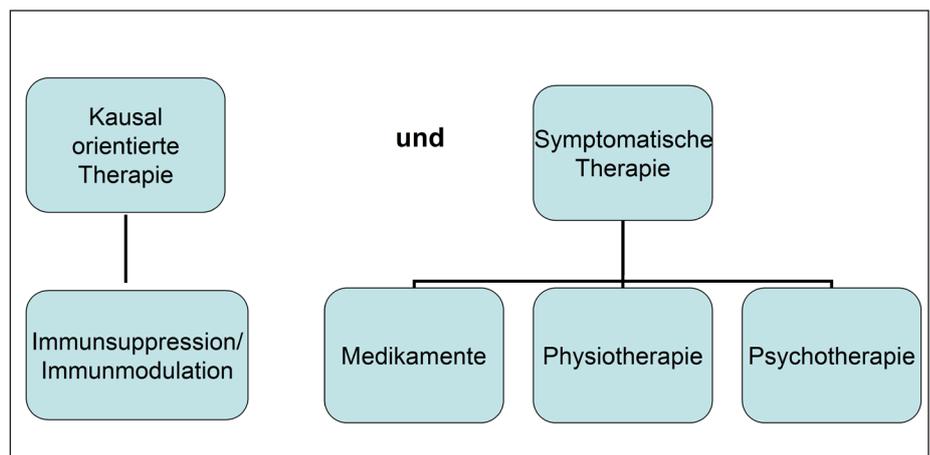


Abbildung 4: Integratives Therapiekonzept bei der Multiplen Sklerose

motorisch evozierte Potentiale (MEP), visuell evozierte Potentiale (VEP), somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) und akustisch evozierte Potentiale (AEP). Sie dienen hauptsächlich der Identifikation klinisch inapparenter Herde. Elektrophysiologische Untersuchungen sind relativ störanfällig und sollten nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Abhängig vom Untersucher schwankt die Sensitivität der Untersuchungen zwischen etwa 80% für VEP sowie MEP und 42% für AEP [92, 93]. Blinkreflex, Masseterreflex und Elektronystagmographie sind weitere eingesetzte elektrophysiologische Untersuchungen, die der ergänzenden Hirnstammdiagnostik dienen.

Differentialdiagnosen

Aufgrund der klinischen Heterogenität der MS ist die Differentialdiagnose breit gefächert. Sie umfasst das Spektrum idiopathischer entzündlicher demyelinisierender Erkrankungen (IID) sowie nicht demyelinisierender Erkrankungen. Besondere Beachtung müssen daher Krankheiten finden, die ebenfalls einen schubförmig remittierenden Verlauf haben. Dazu gehören Vaskulitiden wie die Periarthritis nodosa und vaskulär bedingte Krankheiten wie z. B. transitorische ischämische Attacken (TIA) oder Hirninfarkte. Ebenso müssen Erkrankungen, die einen disseminierten oder diffusen Befall des ZNS bewirken können, berücksichtigt werden. Hierzu zählen multiple Aneurysmen, Stoffwechselerkrankungen oder erregerbedingte Erkrankungen. Eine Übersichtsarbeit fasste kürzlich zusammen, dass insbesondere der Neuro-SLE, der Neuro-Sjögren, die Neurosarkoidose sowie der Neuro-Bechet differentialdiagnostisch relevante systemische entzündliche Erkrankungen sind [94].

In der klinischen Praxis hat es sich daher bewährt, zusätzlich zu den oben genannten Untersuchungen folgende Labordiagnostik durchführen zu lassen [79]: Blutbild inklusive CRP, BSG, dsAk, ANA, ACE, Vitamin B12, Folsäure, Borrelienserologie sowie eventuell Luesserologie und HIV-Test.

Die Abgrenzung MS-bedingter neurologischer Symptome von psychogenen Störungen (Konversionsstörungen) sollte sorgfältig erfolgen. Möglichkeiten des Vorhandenseins einer MS und einer psychischen oder auch neurologischen Komorbidität müssen dabei ebenfalls bedacht werden.

Therapie der MS

Allgemeine Prinzipien

Patienten mit der Diagnose MS sehen sich mit einer großen Unsicherheit konfrontiert. Betroffene und ihre Familien sollten gut über die Krankheit informiert werden. Im Idealfall wird dies durch ein multidisziplinäres Team von Neurologen, Krankenschwestern, Sozialarbeitern und Informationen von Multiple Sklerose-Gesellschaften gewährleistet. Gegebenenfalls muss ein Psychologe hinzugezogen werden, da Depressionen unter MS-Patienten häufig sind und die Suizidrate erhöht ist [95]. Betroffene sollten geschult werden, um einen echten Schub von einer temporären Verschlechterung der Symptomatik, wie sie beispielsweise bei erhöhter Körperkerntemperatur auftreten kann, unterscheiden zu können. Weibliche Patienten sollten aufgeklärt werden, dass eine Schwangerschaft die Langzeitprognose nicht verschlechtert [96]. Ebenso gehören allgemeine Hinweise zur Lebensführung, wie beispielsweise ein bestmöglicher Schutz vor viralen Infektionen, zur Patienten- und Familienedukation.

Eine kausale Therapie der MS ist bisher nicht bekannt. Die zurzeit üblichen therapeutischen Strategien können in zwei Gruppen eingeteilt werden. Zur ersten Gruppe gehören die kausalitätsbezogenen Behandlungsstrategien. Die zweite Gruppe besteht aus den unterschiedlichen symptomatischen Therapieformen (siehe Abbildung 4).

Behandlung im akuten Schub

Die Therapie eines akuten Schubs besteht aus einer hochdosierten intravenösen Gabe

von Glukokortikoiden (z. B. Methylprednisolon) in einer Tagesdosis von 0,5-1 g über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen. Je nach Schwere der Symptome kann der Behandlungszeitraum auf 7 Tage ausgeweitet werden. Ein anschließendes orales Ausschleichen wird empfohlen [97]. Glukokortikoide wirken antiinflammatorisch und stabilisierend auf die Blut-Hirn-Schranke [98]. Es gibt ferner Hinweise, dass Kortikoide Oligodendrozyten vor TNF- α und IFN- γ -vermittelter Apoptose schützen [99]. Des Weiteren reduzieren sie signifikant die Produktion von Stickoxid (NO) durch Mikroglia und üben dadurch einen neuroprotektiven Effekt aus [100]. Allerdings stehen Kortikoide auch unter dem Verdacht, die Apoptose von Neuronen zu fördern [101]. Kortikoide verkürzen nachweislich die Schubdauer, können den Krankheitsverlauf langfristig aber nicht positiv beeinflussen.

Als ultima ratio kann in spezialisierten Zentren eine Plasmapherese vorgenommen werden, wovon die Mehrzahl der nicht auf Kortikoide ansprechenden Patienten profitiert [102, 103].

Behandlung im Intervall

Entsprechend der Hypothesen einer Immunpathogenese der MS werden immunsupprimierende und immunmodellierende Substanzen zur Langzeittherapie und Schubprophylaxe eingesetzt.

Immunmodulierende Therapie

Der Wissenszuwachs bezüglich der Pathogenese hat konsekutiv neue Therapiekonzepte entstehen lassen. Grundpfeiler der Langzeitprophylaxe ist der Einsatz immunmodulierender Substanzen (DMD – Disease Modifying Drugs), die spezifischer und selektiver als Immunsuppressiva in das Immunsystem eingreifen können. Als immunmodulatorische Basistherapie stehen Interferon β -1b, Interferon β -1a und Glatiramacetat zur Verfügung.

Interferone sind Glukoproteine, für die neben antiviralen und antiproliferativen Effekten auch das Immunsystem „dämpfende“ Wirkungen beschrieben worden sind. Basierend auf der Annahme einer viralen Genese der MS entwickelte sich der Therapieansatz mit den antiviral wirksamen Interferonen. Ein zunächst mit Interferon γ begonnener Therapieversuch wurde aufgrund einer erhöhten Schubrate jedoch wieder abgebrochen [104]. Für die derzeit zur Verfügung stehenden Interferon β -Präparate (Avonex®, Rebif® und Betaferon®) mit ihren unterschiedlichen Applikationsformen und –frequenzen konnten in placebokontrollierten Studien eine signifikante Reduktion der Schubfrequenz von bis zu 35% und eine kernspintomographische Reduktion neuer kontrastmittelaufnehmender Läsionen von bis zu 80% nachgewiesen werden [105, 106]. Die dabei wirkenden Mechanismen sind bislang nicht

vollständig geklärt. Folgende Wirkungen und immunmodulierende Eigenschaften wurden bisher beschrieben:

- verminderte Produktion von IFN- γ [107]
- Erhöhung der ungenügenden Suppressoraktivität durch Wiederherstellung der gestörten Balance zwischen T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen [108]
- Reduktion der Antigenpräsentation durch Inhibition der Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen
- Verminderung der Produktion von TNF- α [109] und erhöhte Sekretion von Interleukin 10 [110]
- Hemmung der Passage von T-Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke [111]

Alle drei genannten Präparate kommen aufgrund der Studienlage bei der Therapie der schubförmigen Verlaufsform der MS zum Einsatz. Betaferon® ist seit 1999 auch für den sekundär chronisch progredienten Verlaufstyp zugelassen. Der anfängliche Optimismus wurde durch erste Langzeitstudien gedämpft. Zwar können die Beta-Interferone die Schubrate in den ersten zwei Jahren signifikant senken, dieser Effekt verwischt jedoch bei zunehmender Behandlungsdauer und nach etwa fünf Jahren ist kein signifikanter Benefit bezüglich des Behinderungsgrades mehr zu verzeichnen [112].

Glatiramacetat (Copaxone®) ist ein synthetisches Tetraptid und konnte in doppelblind-placebokontrollierten Therapiestudien eine den Beta-Interferonen vergleichbare Reduktion der Schubfrequenz erzielen [113]. Aufgrund seiner Homologien zum basischen Myelinprotein wird angenommen, dass Glatiramacetat über eine Interaktion mit antigenpräsentierenden Zellen myelinreaktive Lymphozyten inhibiert [80]. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch trotz jahrelanger Anwendung in der Therapie noch immer ungeklärt.

Eine weitere Therapieoption besteht in der intravenösen Gabe von Immunglobulinen [114]. Aufgrund geringer Studienzahlen mit niedrigen Fallzahlen sowie relativ hohen Kosten gelten sie derzeit jedoch als Therapie zweiter Wahl.

Immunsuppressive Therapie

Die Kategorie der immunsupprimierenden Substanzen umfasst Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid und Methotrexat (MTX). Diese Substanzen stellen Hemmstoffe dar, die relativ unspezifisch und unselektiv als Hemmstoffe in das Immunsystem eingreifen.

Bei schweren Krankheitsverläufen der schubförmigen MS soll bei frustranen Therapieversuchen mit IFN und Glatiramacetat nach dem Therapie-Eskalationsschema ein Wechsel der therapeutischen Substanz, z. B. auf Mitoxantron erfolgen. Mehrere Studien konnten hier zu erfolgsversprechende Daten vorlegen [115,

116]. Alternativ bietet sich eine Therapie mit Azathioprin an, welches in Deutschland speziell für die Therapie der MS zugelassen ist. Von Vorteil ist die Möglichkeit der oralen Einnahme, nachteilig jedoch die relativ lange Latenz von 3-6 Monaten bis zum Wirkungseintritt [117]. Eine Therapie mit Cyclophosphamid und MTX bleibt den verzweifelten Fällen vorbehalten und kommt in erster Linie bei der primär progredienten Verlaufsform zur Anwendung [118, 119].

Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie der MS umfasst sowohl die Therapie primärer (z. B. Spastik, Blasenstörung oder Schmerzen) als auch sekundärer Symptome (z. B. Kontrakturen, rezidivierende Harnwegsinfekte und Dekubitalgeschwüre). Ziel ist dabei die Prävention einer möglichen Behinderung und die Beseitigung eventueller die Lebensqualität beeinträchtigender Funktionsstörungen. Hierbei sollten medikamentöse und physiotherapeutische Therapieansätze integrativ zum Einsatz kommen. Zum Beispiel kann eine Kombination von Dehnungsübungen und einem zentralen Muskelrelaxans wie Baclofen bei einer moderaten Spastik sinnvoll sein. Eine Aktivierung und Ressourcenförderung ist die erfolgreichste Strategie zur Aufrechterhaltung bzw. Wiedererlangung von Selbständigkeit, Mobilität und Teilhabe am gesellschaftlichen Leben bei MS-Patienten. Hierfür kommen im Rahmen stationärer neurologischer Heilverfahren Krankengymnastik, Ergotherapie, Logopädie sowie neuropsychologisches Training und Entspannungsverfahren in hoher Therapiedichte zum Einsatz.

Zusammenfassung

Im vorliegenden Beitrag werden neue wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie die wichtigsten klinischen Charakteristika der Multiplen Sklerose vorgestellt. Dies soll praktisch tätigen Arbeitsmedizinerinnen und Arbeitsmedizinern den Umgang mit dieser in der Arbeitswelt immer wichtiger werdenden neurologischen Erkrankung erleichtern. Aufgrund des immensen Wissenszuwachses bezüglich der Immunpathogenese der Multiplen Sklerose kann eine zeitnahe Verbesserung der Therapieoptionen erwartet und auf einen langfristigen Erhalt der Arbeitsfähigkeit gehofft werden. Bei Rekrutierung aller Therapiemodalitäten und einer an den Zustand des Patienten angepassten Gestaltung des Arbeitsplatzes kann so die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessert werden.

Literatur

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie online im Archiv der Praktischen Arbeitsmedizin: www.praktische-arbeitsmedizin.de
 ► Archiv ► Ausgabe 17

Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Sarah Hoffmann, Karin Vitzthum, Stefanie Mache, Michael Spallek, David Quarcoo, David A. Groneberg und Stefanie Uibel

Literatur

1. DMSG. www.dmsg.de. [cited 2009 13.05].
2. National-Multiple-Sclerosis-Society. www.nationalmssociety.org. [cited 2009 13.05].
3. Kantarci, O. and D. Wingerchuk, Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*, 2006. 19(3): p. 248-54.
4. Kurtzke, J.F., Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology*, 1991. 10(1): p. 1-8.
5. Noseworthy, J.H., et al., Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000. 343(13): p. 938-52.
6. Poser, C.M., Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1995. 161: p. 11-22.
7. Boiko, A., et al., Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 2002. 59(7): p. 1006-10.
8. Ragonese, P., et al., Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*, 2008. 15(2): p. 123-7.
9. Bronnum-Hansen, H., N. Koch-Henriksen, and E. Stenager, Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, 2004. 127(Pt 4): p. 844-50.
10. Krämer, G., Besser, R., Multiple Sklerose: Information für Betroffene. 1989, Stuttgart: Thieme Verlag.
11. Dean, G., et al., Multiple sclerosis in black South Africans and Zimbabweans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. 57(9): p. 1064-9.
12. Compston, A. and A. Coles, Multiple sclerosis. *Lancet*, 2008. 372(9648): p. 1502-17.
13. Kahana, E., Epidemiologic studies of multiple sclerosis: a review. *Biomed Pharmacother*, 2000. 54(2): p. 100-2.
14. Hansen, T., et al., Risk for multiple sclerosis in dizygotic and monozygotic twins. *Mult Scler*, 2005. 11(5): p. 500-3.
15. D'Netto, M.J., et al., Risk alleles for multiple sclerosis in multiplex families. *Neurology*, 2009. 72(23): p. 1984-8.
16. Dyment, D.A., G.C. Ebers, and A.D. Sadovnick, Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2004. 3(2): p. 104-10.
17. Ramagopalan, S.V., J.C. Knight, and G.C. Ebers, Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Curr Opin Neurol*, 2009. 22(3): p. 219-25.
18. Elian, M., S. Nightingale, and G. Dean, Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990. 53(10): p. 906-11.
19. Compston, A., Lassmann, H., McDonald et al., Distribution of Multiple Sclerosis, in *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 1998, Churchill-Livingstone. p. 63-100.
20. Warren, S., et al., Incidence of multiple sclerosis among First Nations people in Alberta, Canada. *Neuroepidemiology*, 2007. 28(1): p. 21-7.
21. Gale, C.R. and C.N. Martyn, Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 1995. 47(4-5): p. 425-48.
22. Kurtzke, J.F., Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol*, 2000. 6 Suppl 2: p. S134-40.
23. Alter, M. and J. Speer, Clinical evaluation of possible etiologic factors in multiple sclerosis. *Neurology*, 1968. 18(2): p. 109-16.
24. Casetta, I., et al., Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology*, 1994. 13(3): p. 120-8.
25. Gusev, E., et al., Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow. *Acta Neurol Scand*, 1996. 94(6): p. 386-94.
26. Zilber, N. and E. Kahana, Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand*, 1996. 94(6): p. 395-403.
27. Alter, M. and W. Cendrowski, Multiple sclerosis and childhood infections. *Neurology*, 1976. 26(3): p. 201-4.
28. Ascherio, A. and M. Munch, Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology*, 2000. 11(2): p. 220-4.
29. Berr, C., et al., Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrenees, France. *Acta Neurol Scand*, 1989. 80(1): p. 46-50.
30. Compston, D.A., et al., Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls. *Brain*, 1986. 109 (Pt 2): p. 325-44.
31. Currier, R.D., E.A. Martin, and P.C. Woosley, Prior events in multiple sclerosis. *Neurology*, 1974. 24(8): p. 748-54.
32. Gronning, M., et al., Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis. A case-control study. *Neuroepidemiology*, 1993. 12(2): p. 61-9.
33. Derfuss, T., et al., Intrathecal antibody production against Chlamydia pneumoniae in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response. *Brain*, 2001. 124(Pt 7): p. 1325-35.
34. Derfuss, T., R. Hohlfeld, and E. Meinl, [Multiple sclerosis. Chlamydia hypothesis in debate]. *Nervenarzt*, 2001. 72(10): p. 820-3.
35. Gieffers, J., et al., Presence of Chlamydia pneumoniae DNA in the cerebral spinal fluid is a common phenomenon in a variety of neurological diseases and not restricted to multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001. 49(5): p. 585-9.
36. Swanborg, R.H., J.A. Whittum-Hudson, and A.P. Hudson, Human herpesvirus 6 and Chlamydia pneumoniae as etiologic agents in multiple sclerosis - a critical review. *Microbes Infect*, 2002. 4(13): p. 1327-33.
37. Swanborg, R.H., J.A. Whittum-Hudson, and A.P. Hudson, Infectious agents and multiple sclerosis--are Chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved? *J Neuroimmunol*, 2003. 136(1-2): p. 1-8.
38. Tsai, J.C. and D.H. Gilden, Chlamydia pneumoniae and multiple sclerosis: no significant association. *Trends Microbiol*, 2001. 9(4): p. 152-4.
39. Cepok, S., et al., Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 2005. 115(5): p. 1352-60.
40. Lang, H.L., et al., A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol*, 2002. 3(10): p. 940-3.
41. Marrie, R.A., Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*, 2004. 3(12): p. 709-18.
42. Mikaeloff, Y., et al., Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*, 2007. 130(Pt 10): p. 2589-95.
43. Munger, K.L., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*, 2006. 296(23): p. 2832-8.
44. van der Mei, I.A., et al., Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *Bmj*, 2003. 327(7410): p. 316.
45. Goodin, D.S., et al., The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1999. 52(9): p. 1737-45.
46. Grant, I., et al., Severely threatening events and marked life difficulties preceding onset or exacerbation of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989. 52(1): p. 8-13.

47. Riise, T., B.E. Moen, and K.R. Kyvik, Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*, 2002. 13(6): p. 718-20.
48. Rosche, B., et al., [New understanding of the immunopathogenesis of multiple sclerosis]. *Nervenarzt*, 2003. 74(8): p. 654-63.
49. Kornek, B., et al., Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol*, 2000. 157(1): p. 267-76.
50. de Vos, A.F., et al., Transfer of central nervous system autoantigens and presentation in secondary lymphoid organs. *J Immunol*, 2002. 169(10): p. 5415-23.
51. Wucherpfennig, K.W. and J.L. Strominger, Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*, 1995. 80(5): p. 695-705.
52. Hickey, W.F., Migration of hematogenous cells through the blood-brain barrier and the initiation of CNS inflammation. *Brain Pathol*, 1991. 1(2): p. 97-105.
53. Engelhardt, B., Molecular mechanisms involved in T cell migration across the blood-brain barrier. *J Neural Transm*, 2006. 113(4): p. 477-85.
54. Malik, M., et al., Monocyte migration and LFA-1-mediated attachment to brain microvascular endothelia is regulated by SDF-1 alpha through Lyn kinase. *J Immunol*, 2008. 181(7): p. 4632-7.
55. Simka, M., Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res*, 2009. 6(2): p. 132-9.
56. D'Souza, S.D., et al., Multiple sclerosis: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. *J Exp Med*, 1996. 184(6): p. 2361-70.
57. Storch, M.K., et al., Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol*, 1998. 43(4): p. 465-71.
58. Smith, K.J., R. Kapoor, and P.A. Felts, Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol*, 1999. 9(1): p. 69-92.
59. Moalem, G., et al., Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med*, 1999. 5(1): p. 49-55.
60. Cepok, S., et al., Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis. *Brain*, 2001. 124(Pt 11): p. 2169-76.
61. Kornek, B. and H. Lassmann, Neuropathology of multiple sclerosis - new concepts. *Brain Res Bull*, 2003. 61(3): p. 321-6.
62. Keegan, M., et al., Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*, 2005. 366(9485): p. 579-82.
63. Kunze, K., Altenkirch, H, *Lehrbuch der Neurologie*. 1994, Stuttgart: Thieme Verlag.
64. Kurtzke, J.F., Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983. 33(11): p. 1444-52.
65. Heckl, R., *Multiple Sklerose: Klinik - Differentialdiagnose - Behandlung*. 1994, Stuttgart: Thieme Verlag.
66. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 1996. 46(4): p. 907-11.
67. Tremlett, H., Y. Zhao, and V. Devonshire, Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol*, 2009. 256(3): p. 374-81.
68. Marburg, O., Die sogenannte akute Multiple Sklerose. *Jahrb Psychiatr*, 1906. 27: p. 211-312.
69. Steck, A., Hartung HP, Kieseier BC, *Demyelinisierende Erkrankungen: Neuroimmunologie und Klinik*, Darmstadt: Steinkopff.
70. Hawkins, S.A. and G.V. McDonnell, Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. 67(2): p. 148-52.
71. Phadke, J.G., Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987. 50(5): p. 523-31.
72. Weinshenker, B.G., et al., The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, 1991. 114 (Pt 2): p. 1045-56.
73. Kesselring, J., [Prognosis in multiple sclerosis]. *Schweiz Med Wochenschr*, 1997. 127(12): p. 500-5.
74. Phadke, J.G., Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain*, 1990. 113 (Pt 6): p. 1597-628.
75. Riise, T., et al., Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand*, 1992. 85(3): p. 212-8.
76. Schumacker, G.A., et al., Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1965. 122: p. 552-68.
77. Poser, C.M., et al., New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983. 13(3): p. 227-31.
78. McDonald, W.I., et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001. 50(1): p. 121-7.
79. Wiendl, H., et al., [Revision of McDonald's new diagnostic criteria for multiple sclerosis]. *Nervenarzt*, 2006. 77(10): p. 1235, 1237-45.
80. Poeck, K., Hacke, W, *Neurologie*. Vol. 12. 2006, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
81. Correale, J. and M. de los Milagros Bassani Molinas, Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2002. 249(4): p. 375-89.
82. Mehta, P.D., Diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1991. 28(3): p. 233-51.
83. McLean, B.N., R.W. Luxton, and E.J. Thompson, A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain*, 1990. 113 (Pt 5): p. 1269-89.
84. Felgenhauer, K., et al., Cerebrospinal fluid virus antibodies. A diagnostic indicator for multiple sclerosis? *J Neurol Sci*, 1985. 71(2-3): p. 291-9.
85. Young, I.R., et al., Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 1981. 2(8255): p. 1063-6.
86. Nesbit, G.M., et al., Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology*, 1991. 180(2): p. 467-74.
87. Traboulsee, A., MRI: role in optimising treatment. *J Neurol*, 2004. 251 Suppl 5: p. v36-v41.
88. Harting, I., et al., [Multiple sclerosis: imaging, diagnostic criteria and differential diagnosis]. *Rofo*, 2003. 175(5): p. 613-22.

89. Wallace, C.J., T.P. Seland, and T.C. Fong, Multiple sclerosis: the impact of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 1992. 158(4): p. 849-57.
90. Kesselring, J., Multiple Sklerose. Vol. 4. 2005, Stuttgart: Brandt T, Cohen R, Helmchen H, Schmidt LR.
91. Goodkin, D.E., R.A. Rudick, and J.S. Ross, The use of brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1994. 51(5): p. 505-16.
92. Comi, G., et al., Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1999. 5(4): p. 263-7.
93. Ravnborg, M., et al., The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology*, 1992. 42(7): p. 1296-301.
94. Reske, D. and H.F. Petereit, [Differential diagnosis of chronic inflammatory diseases of the central nervous system. Cerebrospinal fluid diagnosis and immunological parameters.]. *Nervenarzt*, 2004. 75(10): p. 945-52.
95. Sadovnick, A.D., et al., Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*, 1991. 41(8): p. 1193-6.
96. Confavreux, C., et al., Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med*, 1998. 339(5): p. 285-91.
97. Rieckmann, P. and K.V. Toyka, [Immunomodulatory staged therapy of multiple sclerosis. New aspects and practical applications, March 2002]. *Nervenarzt*, 2002. 73(6): p. 556-63.
98. Gaillard, P.J., et al., Glucocorticoid and type 1 interferon interactions at the blood-brain barrier: relevance for drug therapies for multiple sclerosis. *Neuroreport*, 2001. 12(10): p. 2189-93.
99. Melcangi, R.C., et al., Corticosteroids protect oligodendrocytes from cytokine-induced cell death. *Neuroreport*, 2000. 11(18): p. 3969-72.
100. Golde, S., et al., Decreased iNOS synthesis mediates dexamethasone-induced protection of neurons from inflammatory injury in vitro. *Eur J Neurosci*, 2003. 18(9): p. 2527-37.
101. Diem, R., et al., Methylprednisolone increases neuronal apoptosis during autoimmune CNS inflammation by inhibition of an endogenous neuroprotective pathway. *J Neurosci*, 2003. 23(18): p. 6993-7000.
102. Schilling, S., et al., [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*, 2006. 77(4): p. 430-8.
103. Weinshenker, B.G., et al., A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 1999. 46(6): p. 878-86.
104. Panitch, H.S., et al., Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet*, 1987. 1(8538): p. 893-5.
105. Comi, G., et al., Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*, 2001. 357(9268): p. 1576-82.
106. Noseworthy, J.H., Clinical trials in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 1993. 6(2): p. 209-15.
107. Noronha, A., A. Toscas, and M.A. Jensen, Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 1993. 46(1-2): p. 145-53.
108. Noronha, A., A. Toscas, and M.A. Jensen, Interferon beta augments suppressor cell function in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1990. 27(2): p. 207-10.
109. Brod, S.A., et al., Interferon-beta 1b treatment decreases tumor necrosis factor-alpha and increases interleukin-6 production in multiple sclerosis. *Neurology*, 1996. 46(6): p. 1633-8.
110. Rudick, R.A., et al., Interferon beta induces interleukin-10 expression: relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1996. 40(4): p. 618-27.
111. Stuve, O., et al., Interferon beta-1b decreases the migration of T lymphocytes in vitro: effects on matrix metalloproteinase-9. *Ann Neurol*, 1996. 40(6): p. 853-63.
112. Kinkel, R.P., et al., IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*, 2006. 66(5): p. 678-84.
113. Johnson, K.P., et al., Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology*, 1998. 50(3): p. 701-8.
114. Stangel, M. and R. Gold, [High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of multiple sclerosis. An update]. *Nervenarzt*, 2005. 76(10): p. 1267, 1269-70, 1272.
115. Cursiefen, S., et al., [Mitoxantrone (Novantron) in therapy of severe multiple sclerosis. A retrospective study of 15 patients]. *Nervenarzt*, 1999. 70(8): p. 723-31.
116. van de Wyngaert, F.A., et al., A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*, 2001. 101(4): p. 210-6.
117. Yudkin, P.L., et al., Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*, 1991. 338(8774): p. 1051-5.
118. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet*, 1991. 337(8739): p. 441-6.
119. Goodkin, D.E., et al., Cyclophosphamide in chronic progressive multiple sclerosis. Maintenance vs nonmaintenance therapy. *Arch Neurol*, 1987. 44(8): p. 823-7.