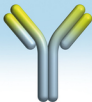




Stangel · Mäurer



Autoimmun- erkrankungen in der Neurologie

Diagnostik
und Therapie

 Springer

Martin Stangel
Mathias Mäurer

Autoimmunerkrankungen in der Neurologie
Diagnostik und Therapie

Martin Stangel
Mathias Mäurer

Autoimmun- erkrankungen in der Neurologie

Diagnostik und Therapie

Mit 53 Abbildungen

 Springer

Professor Dr. med. Martin Stangel
Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Priv. Doz. Dr. Mathias Mäurer
Klinik für Neurologie
Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Uhlandstr. 7
97980 Bad Mergentheim

ISBN-13 978-3-642-20476-0 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch, bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

SpringerMedizin

Springer-Verlag GmbH
Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Normwerte kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Christine Lerche, Heidelberg
Projektmanagement: Claudia Bauer, Heidelberg
Lektorat: Barbara Wolf, Heidelberg
Zeichnungen: Christine Goerigk, Ludwigshafen
Umschlagfoto (links): Dr. Peter Raab, Hannover
Reproduktion von Text und Bild: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India
Druck- und Bindearbeiten: Stürtz GmbH, Würzburg
Layout und Umschlaggestaltung: deblik Berlin

SPIN: 12240456

Gedruckt auf säurefreiem Papier 22/2126/cb – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Die Neuroimmunologie ist ein faszinierendes Teilgebiet der klinischen Neurologie. Das Verständnis des Zusammenwirkens der verschiedenen Komponenten des Immunsystems und die Entstehung von Autoimmunität im zentralen und peripheren Nervensystem sind in der heutigen Zeit für den klinisch tätigen Neurologen von großer Bedeutung. Denn durch den enormen Wissenszuwachs der medizinischen Forschung in den letzten Jahrzehnten steht eine große Zahl effizienter Immuntherapien zur Verfügung. Dadurch haben sich auch die Möglichkeiten der Behandlung neuroimmunologischer Krankheitsbilder kontinuierlich verbessert. Dies ist auch einer enger werdenden Vernetzung der medizinischen Fachgebiete geschuldet – so stammen viele der heute erfolgreich eingesetzten Therapieverfahren aus der Inneren Medizin oder der Transplantationsmedizin. Umso erstaunlicher war es für uns, dass im deutschsprachigen Raum nur sehr wenige übergreifende Monographien vorliegen, die den Anspruch haben, einen Überblick über das Gebiet der klinischen Neuroimmunologie bezüglich Diagnostik und Therapie zu geben – und zwar unter Einbeziehung der vielfältigen neuroimmunologischen Komplikationen von Systemerkrankungen. Gerade diese Erkrankungen spielen in der klinischen Realität bei differentialdiagnostischen Überlegungen eine ganz wesentliche Rolle. Daher war es uns ein besonderes Anliegen, neben einer umfassenden Abhandlung der primären neuroimmunologischen Krankheitsbilder wie Multipler Sklerose oder Guillain-Barré-Syndrom, auch einen kompetenten Überblick über neurologische Komplikationen autoimmunologischer Systemerkrankungen zu geben. Dabei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der klinischen Anwendbarkeit diagnostischer und vor allem therapeutischer Strategien. Durch die jahrelange Betreuung von Patienten mit Autoimmunerkrankungen wissen wir, dass ein ganz wesentlicher Grundsatz einer erfolgreichen Behandlung von Autoimmunerkrankungen darin liegt, zielgerichtet und konsequent zu therapieren, um nicht langfristig der Erkrankung »hinterherzulaufen«. Hier sehen wir unser Buch als eine wertvolle Unterstützung für den klinisch tätigen Kollegen, der eine solche Betreuung seiner neuroimmunologischen Patienten gewährleisten will.

Wir danken den vielen klinischen Kollegen und unseren klinischen Lehrern für die zahlreichen Diskussionen, die wir immer wieder über Patienten mit neuroimmunologischen Erkrankungen gehabt haben. Dem Springer Verlag danken wir, der das Thema mit so viel Enthusiasmus aufgegriffen hat und stets hilfreich zur Seite stand.

Mathias Mäurer und Martin Stangel

Bad Mergentheim, Hannover im März 2011

Zum Geleit

In Deutschland leiden rund 120.000 Menschen unter einer Multiplen Sklerose. Verglichen mit der Häufigkeit eines Schlaganfalls ist das eine eher geringe Zahl. Dennoch ist die Erkrankung für den Neurologen von wesentlicher Bedeutung, da doch im Wesentlichen junge Menschen in der produktivsten Phase ihres Lebens an MS erkranken. Eine solche Erkrankung ist immer mit einem persönlichen Schicksal verbunden, hat aber auch große Bedeutung für das private und berufliche Umfeld des Betroffenen. Noch vor nicht allzu langer Zeit waren dem klinischen Neurologen die Hände gebunden – dies hat sich in den letzten Jahren glücklicherweise erheblich geändert. Die klinische Neuroimmunologie hat große therapeutische Fortschritte gemacht und kann mit wesentlichen Therapieerfolgen aufwarten. MS ist mittlerweile behandelbar geworden, und den Patienten kann eine Perspektive aufgezeigt werden.

Die MS ist damit ein gutes Beispiel für die positive Entwicklung der klinischen Neuroimmunologie und steht für die dynamischen therapeutischen Veränderungen bei anderen Autoimmunerkrankungen in der Neurologie. Auch auf dem Gebiet der entzündlichen Muskelerkrankungen sowie der autoimmunen Neuropathien hat sich in den letzten Jahren viel getan; gleichzeitig ist auch das Verständnis zur Pathophysiologie immunvermittelter Erkrankungen weiter gewachsen.

Das vorliegende Buch von Mathias Mäurer und Martin Stangel hat den Anspruch, einen Überblick über das Gebiet der klinischen Neuroimmunologie zu geben und somit dem klinisch tätigen Neurologen den Blick auf die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei Autoimmunerkrankungen zu öffnen. Darüber hinaus werden auch die neuroimmunologischen Komplikationen von Systemerkrankungen berücksichtigt. Dieser interdisziplinäre Aufbau macht das Buch besonders wertvoll, denn nicht selten ist der Neurologe gefordert, internistische Systemerkrankungen in seine differentialdiagnostischen Überlegungen mit einzubeziehen.

Die beiden Herausgeber sind ausgewiesene »Neuroimmunologen« und können so in ihrem Buch, auch aufgrund der täglichen praktischen Erfahrung, eine für den klinischen Neurologen wichtige Orientierungshilfe bieten. Ich wünsche diesem Buch eine große Resonanz und gratuliere den Herausgebern sowie den Autoren zu diesem praxisrelevanten Buch, das das Zeug zu einem Standardwerk hat.

Prof. Dr. Stefan Schwab

Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Erlangen

Mai 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Multiple Sklerose und andere autoimmune ZNS-Erkrankungen	1
	<i>Antje Kroner-Milch, Christoph Kleinschnitz, Christine Stadelmann-Nessler, Peter Raab, Martin Stangel, Corinna Trebst, Elke Voß, Anna-Lena Cordes</i>	
1.1	Multiple Sklerose	2
1.1.1	Ätiologie und Immunpathogenese	2
1.1.2	Pathologie	11
1.1.3	Bildgebung/MRT	18
1.1.4	Klinik und Diagnose	28
1.1.5	Immuntherapie der Multiplen Sklerose	53
1.2	Zerebrale Vaskulitiden	79
1.2.1	Isolierte Angiitis des zentralen Nervensystems	87
1.3	Limbische Enzephalitiden	89
1.3.1	NMDA-Rezeptor-Ak-positive limbische Enzephalitis	96
1.3.2	Rasmussen-Enzephalitis	97
	Literatur	100
2	Immunneuropathien	115
	<i>Mathias Mäurer, Carsten Wessig, Reinhard Kiefer, Claudia Sommer</i>	
2.1	Einführung	116
2.1.1	Immunpathogenese autoimmunentzündlicher Neuropathien	116
2.1.2	Neuropathologie entzündlicher Neuropathien	119
2.2	Akute immunvermittelte Neuropathien	126
2.2.1	Guillain-Barré-Syndrom	126
2.3	Chronische Immunneuropathien	134
2.3.1	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie	134
2.3.2	Paraproteinämische Polyneuropathie	136
2.3.3	Multifokal motorische Neuropathie (MMN)	138
2.4	Stiff-Person-Syndrom und Neuromyotonie	140
2.4.1	Stiff-Person-Syndrom	140
2.4.2	Neuromyotonie	144
	Literatur	147
3	Die entzündlichen Myopathien – autoimmun bedingte Myositiden	153
	<i>Carsten Wessig</i>	
3.1	Einführung	154
3.2	Krankheitsbilder	154
3.2.1	Dermatomyositis	154
3.2.2	Polymyositis	157
3.2.3	Einschlusskörperchenmyositis	158
3.2.4	Myositiden im Rahmen von Kollagenosen	159
3.2.5	Myositis bei graft-versus-host disease nach allogener Stammzelltransplantation	160
3.2.6	Myositis bei Sarkoidose	160
3.3	Wichtige Differenzialdiagnosen der Myositiden	161
3.3.1	Steroid-Myopathie	161
3.3.2	Lipidsenker-Myopathie	161

3.4	Zusammenfassung	161
	Literatur	162
4	Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte	165
	<i>Jochen Ulzheimer, Mathias Mäurer</i>	
4.1	Grundlagen	166
4.1.1	Anatomie und Physiologie der Endplatte	166
4.1.2	Pathophysiologie der neuromuskulären Endplatte	167
4.2	Myasthenia gravis	168
4.3	Lambert-Eaton-Syndrom	182
	Literatur	182
5	Kollagenosen	185
	<i>Torsten Witte, Christian Jacobi</i>	
5.1	Systemischer Lupus erythematoses	186
5.2	Sjögren-Syndrom	192
5.3	Sklerodermie	197
	Literatur	202
6	Vaskulitiden	205
	<i>Torsten Witte, Christian Jacobi</i>	
6.1	Einführung	206
6.2	Arteriitis cranialis	209
6.3	Takayasu-Arteriitis	211
6.4	Polyarteriitis nodosa	212
6.5	ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)	214
6.5.1	Wegener-Granulomatose	214
6.5.2	Churg-Strauss-Syndrom	217
6.5.3	Mikroskopische Polyangiitis	218
6.6	Kryoglobulinämische Vaskulitis	219
6.7	Behçet-Syndrom	222
	Literatur	224
7	Neurosarkoidose	227
	<i>Mathias Mäurer, Rüdiger Holzapfel</i>	
8	Neurologische Komplikationen entzündlicher Darmerkrankungen	235
	<i>Oliver Bachmann</i>	
8.1	Einleitung	236
8.2	Neurologische Komplikationen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	236
8.2.1	Periphere Neuropathien und Hirnnervenlähmungen	238
8.2.2	Neuromuskuläre Übertragungsstörungen und Myopathien	240
8.2.3	Thrombembolische zerebrovaskuläre Erkrankungen	240
8.2.4	Zerebrale Vaskulitis	241
8.2.5	Demyelinisierende Erkrankungen	241
8.2.6	Neurologische Symptome als Therapienebenwirkung	241

8.3	Neurologische Komplikationen bei Zöliakie	244
8.3.1	Zerebelläre Ataxie	247
8.3.2	Neuropathie	248
8.3.3	Enzephalopathie	248
8.3.4	Seltenere Komplikationen	249
8.4	Neurologische Komplikationen bei Morbus Whipple	249
	Literatur	252
9	Paraneoplastische Erkrankungen	255
	<i>Hannah Pellkofer</i>	
	Stichwortverzeichnis	273

Autorenverzeichnis

■ Herausgeber

Mäurer, Mathias, PD Dr.

Klinik für Neurologie
 Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
 Uhlandstr. 7
 97980 Bad Mergentheim
 e-mail: Mathias.Maeurer@ckbm.de

Stangel, Martin, Prof. Dr. Prof. Dr. med.

Klinik für Neurologie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Str. 1
 30625 Hannover
 e-mail: stangel.martin@mh-hannover.de

■ Autoren

Bachmann, Oliver, Dr.

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
 und Endokrinologie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Str. 1
 30625 Hannover
 e-mail: bachmann.oliver@mh-hannover.de

Cordes, Anna-Lena, Dr.

Klinik für Neurologie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Str. 1
 30625 Hannover
 e-mail: Cordes.Anna-Lena@mh-hannover.de

Holzapfel, Rüdiger, Dr. med.

Klinik für Neurologie
 Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
 Uhlandstr. 7
 97980 Bad Mergentheim
 e-mail: Rüdiger.Holzapfel@ckbm.de

Jacobi, Christian, Dr. med.

Neurologische Klinik
 Krankenhaus Nordwest
 Steinbacher Hohl 2-26
 60488 Frankfurt am Main
 e-mail: jacobi.christian@khnw.de

Kiefer, Reinhard, Prof. Dr. med.

Neurologische Klinik
 Diakoniekrankenhaus Rotenburg
 (Wümme) gGmbH
 Elise-Averdieck-Str. 17
 27356 Rotenburg (Wümme)
 e-mail: Kiefer@diako-online.de

Kleinschnitz, Christoph, PD Dr. med.

Neurologische Klinik
 Josef-Schneider-Str. 11
 97080 Würzburg
 e-mail: Kleinschni_C@klinik.
 uni-wuerzburg.de

Kroner-Milsch, Antje, MD, PhD

Centre for Research in Neuroscience
 Research Institute of the McGill University
 Health Centre
 Livingston Hall, Room L12-218
 1650 Cedar Ave.
 Montreal, Quebec, Canada H3G 1A4
 514- 934- 1934 x 44203
 e-mail: antje.kroner-milsch@mail.mcgill.ca

Pellkofer, Hannah, Dr.

Neurologie
 Klinikum LMU
 Großhadern
 Macchionistr. 17
 81377 München
 e-mail: Hannah.Pellkofer@med.
 uni-muenchen.de

Raab, Peter, Dr.

Neuroradiologie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Str. 1
 30625 Hannover
 e-mail: Raab.Peter@mh-hannover.de

Sommer, Claudia, Prof. Dr.

Neurologische Universitätsklinik
Würzburg
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
e-mail: sommer@klinik.uni-wuerzburg.de

**Stadelmann-Nessler,
Christine, Prof. Dr.**

Neuropathologie
Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
e-mail: chrstadelmann@googlemail.com

Trebst, Corinna, PD Dr.

Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
e-mail: trebst.corinna@mh-hannover.de

Ulzheimer, Jochen, Dr.

Klinik für Neurologie
Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Uhlandstr. 7
97980 Bad Mergentheim
e-mail: Jochen.Ulzheimer@ckbm.de

Voß, Elke, Dr.

Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
e-mail: Voss.Elke@mh-hannover.de

Wessig, Carsten, Dr.

Neurologische Universitätsklinik
Würzburg
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
e-mail: wessig_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Witte, Torsten, Prof. Dr.

Klinische Immunologie und Rheumatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
e-mail: Witte.Torsten@mh-hannover.de

Multiple Sklerose und andere autoimmune ZNS-Erkrankungen

Antje Kroner-Milsch, Christoph Kleinschnitz, Christine Stadelmann-Nessler, Peter Raab, Martin Stangel, Corinna Trebst, Elke Voß, Anna-Lena Cordes

1.1 Multiple Sklerose – 2

1.1.1 Ätiologie und Immunpathogenese – 2

1.1.2 Pathologie – 11

1.1.3 Bildgebung/MRT – 18

1.1.4 Klinik und Diagnose – 28

1.1.5 Immuntherapie der Multiplen Sklerose – 53

1.2 Zerebrale Vaskulitiden – 79

1.2.1 Isolierte Angiitis des zentralen Nervensystems – 87

1.3 Limbische Enzephalitiden – 89

1.3.1 NMDA-Rezeptor-Ak-positive limbische Enzephalitis – 96

1.3.2 Rasmussen-Enzephalitis – 97

Literatur – 100

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Ätiologie und Immunpathogenese

Antje Kroner-Milsch, Christoph Kleinschnitz

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmun-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Entmarkung (Demyelinisierung) sowie Zerstörung von Axonen und Neuronen führt. Sie stellt nach wie vor die häufigste Ursache erworbener Behinderung im jungen Erwachsenenalter dar. Weltweit leiden ca. 2,5 Mio. Menschen an MS, in Deutschland wird die Zahl der Betroffenen auf 100.000–120.000 geschätzt [180]. Die Inzidenz in Europa und Nordamerika beträgt 4–8/100.000 Einwohner, die Prävalenz zwischen 60–100/100.000 [313]. Der Erkrankungsmedian liegt bei 28 Jahren, wobei die MS in jüngster Zeit gehäuft bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird [72], [366]. Anderen Autoimmunerkrankungen folgend sind Frauen 1,5–2mal häufiger betroffen als Männer. Etwa 50 % der MS-Patienten benötigen nach 15 Jahren eine Gehhilfe [444], allerdings sind rund 10 % nach 25 Jahren auch ohne Therapie nicht wesentlich beeinträchtigt [208].

■ Ätiologie

■ ■ Genetische Faktoren

Die Ätiologie der MS ist noch immer unbekannt. Es kann jedoch als gesichert gelten, dass genetische Faktoren an der Entstehung der Krankheit beteiligt sind. Allerdings handelt es sich nicht um eine monogenetische Erkrankung, die einem Mendelschen oder mitochondrialen Erbgang folgt, sondern um ein polygenes Krankheitsbild.

Erste Hinweise darauf geben bereits familiäre Häufungen von MS-Erkrankungen. Eltern oder Kinder von MS Patienten haben ein 20fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an MS zu erkranken [120] (2 % im Vergleich zu 0,1 % der Gesamtbevölkerung). Geschwister teilen dieses ca. 20fach erhöhte Risiko ebenso wie dizygote Zwillinge. Bei monozygoten Zwillingen steigt die Konkordanzrate dagegen auf 25–30 %, was einem etwa 200fach erhöhten Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung entspricht [367], [452]. Die Konkordanzrate bei genetisch identischen Individuen unterstreicht die Wichtig-

keit zusätzlicher Faktoren für die Krankheitsentstehung [23]. Dennoch haben Untersuchungen gezeigt, dass klinisch gesunde Zwillinge von MS-Patienten gelegentlich subklinische Krankheitsaktivität, z. B. MRT-Auffälligkeiten, zeigten [414], [416]. Umweltfaktoren im Sinne von lokalen oder innerfamiliären Einflüssen spielen im Gegensatz zu genetischen Faktoren eine untergeordnete Rolle; so wurde in Familien von früh adoptierten MS-Patienten kein erhöhtes Risiko festgestellt, die Krankheit ebenfalls zu entwickeln [120].

Einen weiteren Hinweis auf eine genetische Komponente der Erkrankung bietet die Tatsache, dass das Erkrankungsrisiko zwischen ethnischen Gruppen variiert. Die MS ist unter Kauasiern (Weißen) häufiger als unter Asiaten, Schwarzafricanern und anderen ethnischen Gruppen [270]. Bei genomweiten Analysen wurden schon früh verschiedene genetische Risikofaktoren identifiziert. Die stärkste Assoziation konnte für die Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes, den Human Leukocyte Antigen (HLA) Locus, auf Chromosom 6p21.3 nachgewiesen werden [175], [321]. Dort sind die MHC-Gene (Major-Histocompatibility-Complex-Gene) lokalisiert. MHC-Proteine der Klasse I (A, B, C) werden in beinahe allen Körperzellen exprimiert und sind für das Zusammenspiel mit CD8+T-Lymphozyten von Bedeutung, während MHC-Klasse-II-Proteine nur auf Immunzellen vorhanden sind und zur Erkennung exogener Faktoren durch CD4+T-Zellen benötigt werden.

Das Hauptsignal eines MS-Suszeptibilitätslocus ist mit dem MHC-Klasse-II-Region assoziiert, insbesondere mit den Genen HLA-DRB2 [321], HLA-DRB1 und HLA-DQB1 [152], [264], [370]. Das Risiko eines schweren Krankheitsverlaufes erhöht sich in homozygoten Trägern von HLA-DRB2 [25]. Genomuntersuchungen an sehr großen Patientenkollektiven konnten verschiedene neue Gene identifizieren, die mit der Suszeptibilität für Multiple Sklerose assoziiert sind. Dazu gehören die Rezeptoren für Interleukin 2 (IL-2R) und Interleukin 7 (IL-7R) auf Chromosom 5p13 und CD58 [169], [194].

Für manche geographischen Regionen werden abweichende Assoziationen mit HLA-Haplotypen beschrieben. Möglicherweise beeinflussen hier sog »single nucleotide polymorphisms« (SNPs) oder allelische Polymorphismen zusätzlich das Erkranken

kungsrisiko. Darüber hinaus sind zahlreiche Polymorphismen beschrieben, die den Krankheitsverlauf, beispielsweise das Erkrankungsalter oder den Verlaufstyp, modifizieren. So begünstigt eine Null-Mutation des Ciliary-Neurotrophic-Factor-Gens (CNTF) einen früheren Erkrankungsbeginn [150] und Polymorphismen in den koinhibitorischen Molekülen CTLA-4 und PD-1, deren Aufgabe es ist Immunantworten zu regulieren, sind assoziiert mit progredienten Verlaufsformen [235], [291].

■ ■ Umweltfaktoren

Neben genetischen Einflüssen werden Umweltfaktoren wie bakterielle oder virale Infektionen als Auslöser von MS diskutiert. Deren Wichtigkeit wird durch Migrationsstudien und geographische Prävalenzgradienten unterstrichen. Als Hochrisikogebiete gelten Zentral-, Ost- und Nordeuropa, Kanada, die nördlichen Regionen der USA und südliche Teile von Australien. Die Prävalenz nimmt auf beiden Hemisphären zu den Polen hin zu [244]. Gebiete, in denen europäische Nachkommen leben, haben eine höhere MS-Prävalenz. Migrationsstudien konnten belegen, dass Personen, die nach dem 15. Lebensjahr auswandern, das in der Ursprungsregion vorherrschende MS-Risiko mitnehmen. Umgekehrt gleicht sich das Risiko bei Auswanderung vor dem 15. Lebensjahr dem des neuen Gebietes an.

Die Infektionstheorie wird durch verschiedene Hinweise gestützt, darunter der Nachweis bestimmter Viren bei MS-Patienten (Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-Virus, Humanes Herpesvirus 6) und das Auftreten von MS-Epidemien, z. B. in Island und auf den Faröer Inseln [443]. Es ist bekannt, dass Schübe oder sogar der Erkrankungsbeginn durch akute virale Infektionen ausgelöst werden können [14].

In diesem Zusammenhang werden zwei gegensätzliche Mechanismen diskutiert. Zum einen wird postuliert, eine Infektion in der frühen Kindheit rufe protektive Immunität hervor und verlaufe ansonsten harmlos, während eine Infektion in höherem Alter das Risiko, an MS zu erkranken erhöht [411]. Zum anderen geht eine Hypothese, basierend auf epidemieartigen MS-Häufungen und hohen Prävalenzraten, von einer stärkeren Verbreitung eines Erregers in bestimmten geographischen Regionen

aus [243]. Auf ersterer Annahme baut die sog. »Hygienehypothese« auf, die aussagt, frühkindliche Infektionen könnten mit verschiedenen Erregern das MS-Risiko verringern [18]. Studien über die MS-Häufigkeit in Abhängigkeit vom Breitengrad und sozialen Status lassen diese Hypothese interessant erscheinen [14]. Ein Kritikpunkt ist allerdings die Tatsache, dass nicht alle Erreger das gleiche Schädigungspotenzial haben, sodass die Identifizierung eines auslösenden Erregers von großer Bedeutung ist. Ob Infektionen tatsächlich ursächlich für die Erkrankung sind oder deren Verlauf modulieren, ist noch nicht abschließend geklärt.

Besonders interessante Daten gibt es in diesem Zusammenhang für EBV-Infektionen, die allerdings in starkem Gegensatz zur Hygienehypothese stehen. Bei MS-Patienten zeigte sich eine 100 % Seropositivität für EBV [436] und eine Assoziation von EBV-Infektionen mit dem Erkrankungsbeginn [259]. In EBV-seronegativen Personen war das Risiko, an MS zu erkranken, deutlich reduziert [438], obwohl sie gemäß der Hygienehypothese zur Risikogruppe gehören [128], [15], [309]. Innerhalb der EBV-positiven Population war das Erkrankungsrisiko verdoppelt, wenn die Infektion in höherem Alter stattgefunden hatte oder 20fach erhöht, wenn eine infektiöse Mononukleose aufgetreten war [159], [411]. Darüber hinaus wurde im Blut und Liquor von MS-Patienten eine erhöhte Immunreaktivität gegen EBV-Proteine nachgewiesen [69], [276]. Einige der Prävalenzunterschiede lassen sich durch EBV-Infektionen erklären, wie z. B. die Abhängigkeit vom Breitengrad und höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit in Gegenden, wo Infektionen seltener bereits im frühkindlichen Alter auftreten [14] [179], [246].

Weitere, häufig diskutierte Erreger, sind *C. pneumoniae* und Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6). Nachdem im Liquor von MS-Patienten keine Chlamydien-DNA gefunden wurde [46], [218], [310], [398], scheint deren Beteiligung fraglich [14]. Im Gegensatz dazu ist HHV-6 als neurotropes Virus weiterhin interessant. Intrathekale Antikörper gegen HHV-6 waren in 20 % der MS-Patienten nachweisbar [111] und im ZNS von MS-Patienten enthielten 90 % der demyelinisierenden Läsionen HHV-6 positive Zellen [70], [229]. Durch die umfassende Durchseuchung bereits im frühen Kindes-

alter sind Vergleiche mit seronegativen Personen jedoch nicht durchführbar [49]. Aus dem gleichen Grund liefern HHV-6-Infektionen keine zufriedenstellende Erklärung für die unterschiedliche Prävalenz im Zusammenhang mit Migrationen [14].

Weiterhin wurden Varizellen, Masern, Mumps, Röteln oder Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1) als relevante Infektionen diskutiert, hier wurden bisher aber keine überzeugenden Assoziationen mit der MS nachgewiesen [4], [128].

Nicht nur Infektionen, sondern auch weitere Umweltfaktoren beeinflussen vermutlich das Auftreten oder den Verlauf von MS. Vitamin D reguliert die Aktivität von Makrophagen und T-Zellen möglicherweise über die Produktion antiinflammatorischer Zytokine wie IL-4 oder TGF- β [109]. Im Tiermodell der MS, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), konnte durch Verabreichung von Vitamin D eine deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufes gezeigt werden [109]. Die aktive Form von Vitamin D wird durch Sonneneinstrahlung oder durch Aufnahme von Vitamin D₃ mit der Nahrung bereitgestellt. Interessanterweise ist die Prävalenz von MS besonders hoch in Gegenden, in denen das Vitamin D Angebot geringer ist [429]. Jüngere Studien zeigen eine Beeinflussung des Erkrankungsrisikos und des Erkrankungsverlaufs in Abhängigkeit vom Vitamin D₃-Serumspiegel [311], [395].

Rauchen ist ein weiterer Umweltfaktor, der bei der Entstehung von MS eine Rolle spielt. Es erhöht das Risiko, an MS zu erkranken [178] und beschleunigt den Krankheitsverlauf [113], wobei die zugrunde liegenden Mechanismen noch unklar sind.

Zusammenfassend liefern die vorhandenen genetischen und epidemiologischen Studien überzeugende Hinweise darauf, dass die MS eine multifaktorielle, durch intrinsische (Genetik, Immunsystem) und extrinsische (Umwelt) Faktoren hervorgerufene Erkrankung ist ■ Abb. 1.1. Das Relativgewicht dieser beider Faktoren an der Entstehung der Krankheit ist jedoch ebenso wie die zugrunde liegende, gemeinsame Ätiologie weiterhin unbekannt.

<p>Familiäre Faktoren Risiko erhöht für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwandte ersten Grades (x 20,2%) • Monozygote Zwillinge (x 200, 25-30%) • Adoptivgeschwister/-kinder (nicht erhöht) 	<p>Externe Faktoren Risiko erhöht durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D3 Mangel • Rauchen
<p>Viren Risiko erhöht durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EBV-Seropositivität • Erkrankung als Erwachsener (x 2) • Infektiöse Mononukleose (x 20) • EBV-Titer • HHV-6 	<p>Genetische Faktoren Risiko erhöht durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HLA-DRB1, DRB2, DRBQ Varianten in IL-2R, IL-7R

■ **Abb. 1.1** Risikofaktoren für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose

■ Immunpathogenese

■ Tiermodelle der Multiplen Sklerose

Viele Erkenntnisse zur Immunpathogenese und Therapie der MS leiten sich aus ihrem am häufigsten verwendeten Tiermodell, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), ab [158], [448]. Die Immunisierung mit verschiedenen ZNS-(Auto-)Antigenen wie basisches Myelin Protein (MBP) oder Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein (MOG) zusammen mit einem Adjuvans kann in Nagern aber auch höheren Tierspezies (z. B. Rhesusaffen) eine spezifische Immunantwort auslösen, die v. a. gegen die Myelinscheide der Nervenzellen gerichtet ist. Dadurch resultiert, je nach Gattung und Tierstamm, eine akut oder chronisch verlaufende (Enzephalo-)Myelitis. An Symptomen stehen dabei v. a. Lähmungen und ein Gewichtsverlust im Vordergrund. Diese Form wird aufgrund der direkten (intrakutanen) Verabreichung von (Auto-)Antigenen »aktive EAE« genannt und ist besonders geeignet, immunologische Prozesse in der Frühphase (Induktionsphase) der Erkrankung zu studieren. Die histopathologischen Veränderungen im ZNS der erkrankten Tiere ähneln in vielen Aspekten denen bei MS [147], [447]. Neben einer perivaskulären Entzündung und Entmarkung weisen die Tiere auch einen Axonverlust auf [234] und man findet eine kombinierte T-Zell- und antikörpervermittelte Immunpathologie [273]. Eine weitere EAE-Form, die sog. »passive« oder »adoptive Transfer EAE«, bildet v. a. die sich anschließende Effektorphase der Immunreaktion ab. Hier kann die Erkrankung alleine durch die Übertragung autoreaktiver mye-