

Der Fluch des medizinischen Erfolgs

Multiple Sklerose ist das Chamäleon unter den Nervenleiden. An ihr ist die Forschung oft gescheitert. Dennoch treten Fortschritte immer klarer zutage. *Von Heinz Wiendl*

Multiple Sklerose (MS) wird heute dank des wissenschaftlichen Fortschritts besser verstanden, ist genauer zu diagnostizieren und zu behandeln als jemals zuvor. Die Kehrseite der Medaille: Die hochwirksamen Medikamente verändern das Immunsystem auf vielfältige Weise. Als Folge können schwere Nebenwirkungen auftreten. Die neueste Forschung arbeitet mit einigem Erfolg daran, diese Risiken in den Griff zu bekommen. Das Verständnis und die Therapiemöglichkeiten für die schleichende Form der MS sind jedoch noch begrenzt, auch wenn es seit kurzem ein erstes zugelassenes Medikament gibt. Die Herausforderung lautet heute: die beste Therapie für jeden Patienten zu finden, die Erkrankung und die Therapie bestmöglich zu begleiten.

Ein normales Leben? Ela Krieger (Name geändert) zögert. „Fast normal trifft es eher.“ Denn Normalität, das war ein Vollzeitjob, regelmäßige Sport-



HIRN-ERKRANKUNGEN WO STEHEN WIR?

kurse und auch mal Feiern bis spät in die Nacht. Schon seit zehn Jahren kennt die Mittvierzigerin nichts mehr davon. Stattdessen freut sie sich, dass sie im öffentlichen Dienst ihre Arbeitszeit problemlos auf 70 Prozent reduzieren konnte. Statt mit Radtouren füllt sie ihre Freizeit mit Besuchen beim Krankengymnasten oder Neuropsychotherapeuten. Statt die Nächte durchzufeiern, geht sie regelmäßig schon um zehn ins Bett. Und selbst dann fühlt sie sich oft schon mittags so, als habe sie nicht geschlafen. Trotzdem sagt sie: „Mir geht es gut. Denn die multiple Sklerose ist für mich keine Bedrohung mehr.“ Und das ist alles andere als selbstverständlich. 2002 spürte Ela Krieger erstmals die Anzeichen der Krankheit: Gefühlsstörungen und Taubheit an Armen und Beinen. Die Diagnose MS traf sie wie ein Schock.

Die sportbegeisterte Frau wusste nicht, was auf sie zukommen würde. Denn die Krankheit verlief bei ihr – wie bei mehr als 80 Prozent der Betroffenen – zunächst in Schüben. Die neurologischen Symptome wie zum Beispiel Störungen des Seh- und Tastsinns oder Lähmungen entwickelten sich dabei über Tage und bildeten sich in der Regel nach Tagen oder Wochen zurück. Meist verschwanden die Beschwerden jedoch nicht ganz. Nur ein kleiner Teil der Patienten bleibt über Jahre hinweg ohne nennenswerte Behinderungen oder Beeinträchtigungen. Ela Krieger gehörte zu diesen Glücklichen. Doch dann kam es heftig. Die Schübe häuften sich. Ela wurde so schwindelig, dass sie nicht mehr geradeaus gehen konnte. Sie sah Doppelbilder oder Schleier vor den Augen und – für sie das Schlimmste – konnte ihre Blase nicht mehr kontrollieren. In der Kernspintomographie zeigte sich eine Zunahme der Entzündungen im Kopf und in der Wirbelsäule. Diese Herde, charakteristische weiße Flecken im Schnittbild des Kopfes, sind der hauptsächliche Nachweis für die Schäden des zentralen Nervensystems, die die MS auslöst. Einige von ihnen zeigten Störungen der Blut-Hirn-Schranke. In den Flecken lagerte sich immer wieder Kontrastmittel an, ein Zeichen dafür, dass aktuell eine Entzündung besteht. Aufgrund dieser Krankheitsaktivität rieten die Ärzte Ela im Jahr 2010 zu einer Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Natalizumab. Heute gehören diese Symptome der Vergangenheit an, der Zustand hat sich erfreulich stabilisiert. „Natalizumab hat bei mir die Wende eingeleitet.“

Was wissen wir heute über die Krankheitsentstehung? Die zerstörerischen Abläufe im zentralen Nervensystem wurden in den vergangenen Jahren deutlich besser verstanden. Und damit eröffneten sich auch neue Wege, den Krankheitsprozess zu unterbinden. Im Zentrum der Erkrankung steht nach aktuellen Erkenntnissen ein Missverhältnis zwischen entzündungsfördernden und antientzündlichen Zellen, die in ihrer Funktion gestört sind.

Ein kleiner Webfehler im Netzwerk des Immunsystems kann dazu führen, dass die eigenen Immunzellen nicht äußere Feinde, sondern körpereigenes Gewebe angreifen. Die beiden Zelltypen, die die Prozesse orchestrieren, mit denen sich das Immunsystem immer wieder an-

neue Situationen anpasst, sind T-Zellen und B-Zellen. Während die T-Zellen schon immer als „Hauptschuldige“ für die Entstehung der MS vermutet wurden, haben insbesondere die vergangenen Jahre gezeigt, dass auch B-Zellen maßgeblich zur Krankheit beitragen.

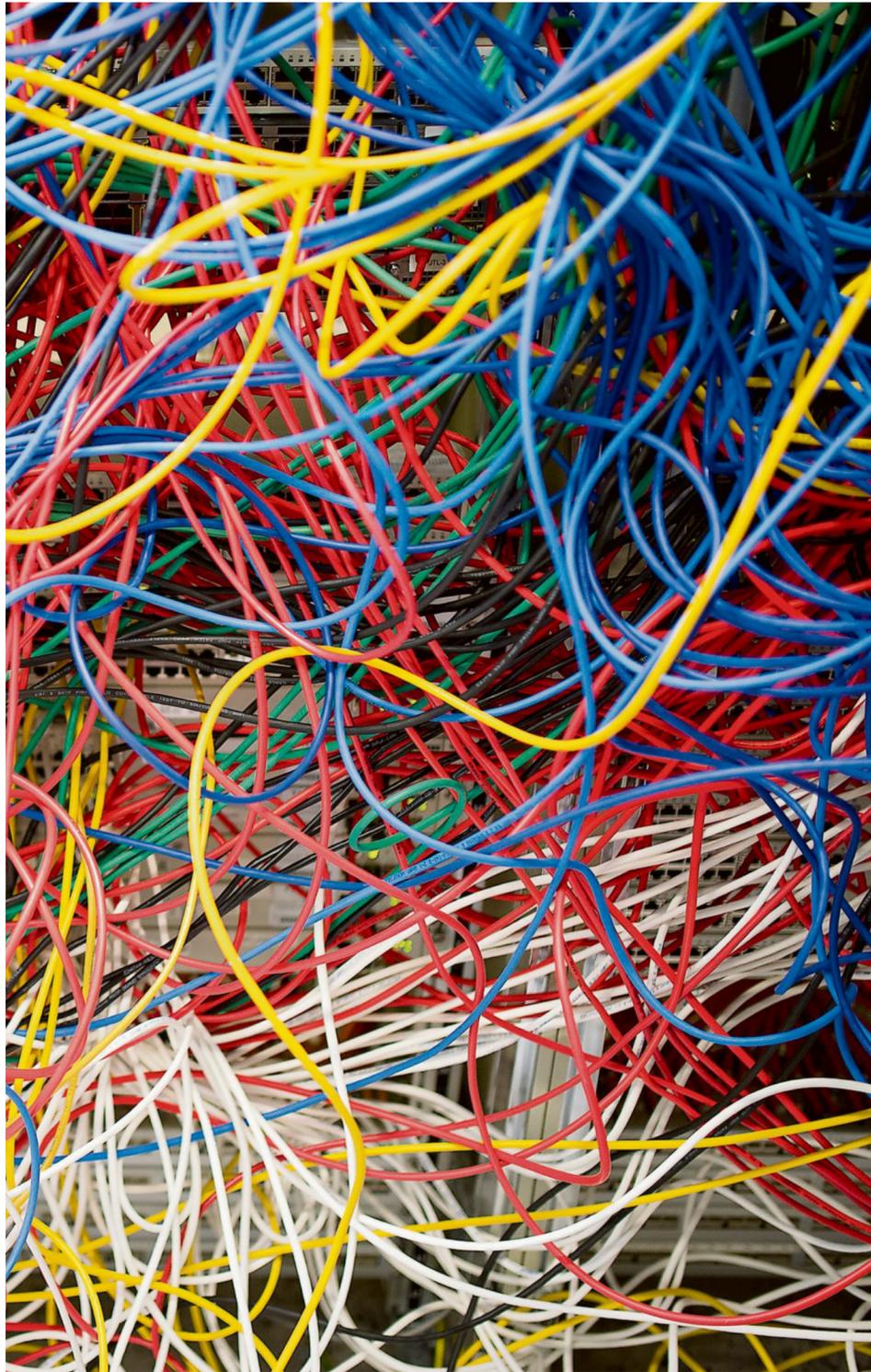
Schon länger war bekannt, dass es für die MS eine gewisse erbliche Empfänglichkeit gibt. So liegt die Erkrankungs-wahrscheinlichkeit für Geschwister von MS-Patienten bei etwa drei von hundert, bei eineiigen Zwillingen sogar bei 30 bis 40. In der Normalbevölkerung erkranken jedoch nur zirka fünf von 100 000 Menschen an MS. In den vergangenen zehn Jahren haben Wissenschaftler auch aufgrund verbesserter Techniken Faktoren des Erbguts identifiziert, die zu einer erhöhten Empfänglichkeit für MS beitragen: Fast alle dieser genetischen Einflüsse haben mit dem Immunsystem zu tun. Ein eindrücklicher Beleg, dass eine gestörte Immunregulation ein wesentlicher Faktor für die Entstehung der MS ist.

Von zunehmender Bedeutung in der Forschung ist die Frage, wie Umwelt- und Lebensstilfaktoren sich in die Erziehung des Immunsystems „einmischen“. Allein diese Liste möglicher Akteure zeigt, dass es die singuläre Ursache oder den klassischen Erreger bei der MS vermutlich ebenso wenig gibt wie bei anderen Autoimmunerkrankungen. Die Krankheit entsteht eher durch ein Zusammenspiel von erblichen und Umweltfaktoren in einer entscheidenden Phase des Lebens – meist bis zum zwanzigsten Lebensjahr. Wie genau Gene und Umwelt dazu beitragen, dass sich die Zusammensetzung von Zellen und damit die fragile Balance im Immunsystem verschiebt, ist unklar. Sicher ist: Dieses Ungleichgewicht führt dazu, dass weiße Blutkörperchen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die schützende Hülle der Nervenzellen – die Myelinschicht – angreifen. Auch die Nervenzellen selbst werden in diesem Prozess beschädigt. Wie gestörte elektrische Leitungen können die Nerven die Signale des Gehirns nur schlecht übertragen. Auch der Rückweg, also die Übertragung von Signalen der Tast- und Temperaturfühler an das zentrale Nervensystem, ist beeinträchtigt. Das ist dann wie ein Kabelbrand im Gehirn. Nur fehlt ein Techniker, der das Kabel austauscht. So entstehen dann entzündliche Läsionen im Gehirn. Sie sind wohl Ursache der Krankheitsschübe.

Man hat in den letzten Jahren erkannt, dass die MS nicht nur die weiße Substanz im Gehirn angreift – also die Myelinscheide zerstört, die wie eine Schutzhülle jeden einzelnen Nerv umgibt. Sie attackiert auch die graue Substanz. Zudem zeigt sich die Entzündung nicht nur in Herden – also den weißen Flecken im Gehirn. Sie findet sich auch diffus im Gehirn. Warum und wann welche Herde neu entstehen, ist bis heute noch kaum verstanden. Es gilt daher zu untersuchen, auf welchem Weg schädigende Immunzellen überhaupt in das Gehirn gelangen. Wozu ist die eigentlich undurchdringliche Blut-Hirn-Schranke an einigen Stellen offenbar durchlässig? Wieso greifen die schädigenden Zellen die falschen Ziele an? Welche Eigenschaften hat das Nervensystem dort, wo es angegriffen wird?

Um diese Fragen zu beantworten, greifen wir auch auf Erkenntnisse zurück, die wir bei den vielen – erfolgreichen oder gescheiterten – Versuchen gewonnen haben, die MS zu behandeln. Seit kurzem versteht man, dass es eigentlich zwei Arten der Entzündung gibt: Bei der ersten wandern schädliche Zellen aufgrund des Webfehlers im Immunsystem von außen ins Gehirn ein. Sie dominiert am Anfang der Erkrankung. Will man den Krankheitsfortschritt früh bremsen, ist es essentiell, diese Entzündung in den Griff zu bekommen. Die zweite Form der Entzündung läuft im Gehirn und Rückenmark ab. Sie hängt mit der erstgenannten zwar zusammen, kann sich aber auch von ihr „abkoppeln“. Man vermutet, dass sie insbesondere in den späteren Phasen der Krankheit auftritt, in denen die MS oft bereits chronisch fortschreitet. Diese Entzündung ist für Therapien schlechter zugänglich und möglicherweise auf abgegrenzte Bereiche des Nervensystems beschränkt.

Im Gehirn des MS-Patienten finden die Entzündung, der Abbau und Zerfall, aber auch die Neubildung und Erholung von Nervenzellen gleichermaßen statt. Deshalb konzentrieren sich auch die Behandlungsstrategien darauf, diese drei Vorgänge zu beeinflussen. Die drei Ziele sind: Wir wollen das Immunsystem so beeinflussen, dass die Entzündung verhindert oder zumindest gebremst wird. Medi-



Kabelschaden im Nervensystem: Wenn das eigene Immunsystem die Isolierung zerstört, wird es kritisch.

Foto Photothek

kamente sollen direkt oder indirekt verhindern, dass Nervenzellen oder deren Hülle zerstört werden – also ihre Funktion verlieren. Zuletzt wollen wir erreichen, dass das Nervengewebe, das durch einen Schub angegriffen wird, repariert werden kann oder sich selbst regeneriert. Dabei geht die Entwicklung neuer Medikamente und das Verständnis der MS zunehmend Hand in Hand.

Was den Verlauf angeht, unterscheiden wir, ob die MS in Schüben fortschreitet oder schleichend, aber stetig. Zur ersten Kategorie gehören 80 bis 90 Prozent der Patienten am Beginn der Erkrankung. Die verbleibenden etwa zehn Prozent gehören zur zweiten – der primär progredienten – Form. Die MS verläuft individuell sehr unterschiedlich. Es gibt zwar eine Reihe von Prognosefaktoren, aber eine sehr exakte Vorhersage des individuellen Verlaufs ist bislang noch nicht möglich. Die belastbarste Hilfestellung geben Faktoren wie Alter, Geschlecht, Art der Schübe, Rückbildung der Schübe und vor allem: die Menge ent-

zündlicher Herde in der Kernspintomographie – auch Läsionslast genannt. Sie alle beeinflussen die Wahrscheinlichkeit und Geschwindigkeit, mit der Patientinnen und Patienten nach Diagnosestellung Behinderungen entwickeln. Im Gegensatz zum Beispiel zum Blutzuckerspiegel bei Diabetes gibt es bei der MS jedoch keinen Marker, anhand dessen sich die Krankheitsaktivität und damit wohl auch die Behinderung für die kommenden Jahre zuverlässig vorhersagen lassen. Stattdessen schätzt man die Prognose und die Krankheitsaktivität in einem Korridor ein, der fließend zwischen guter, mittlerer und schlechter Prognose verläuft, oder auch zwischen aktivem oder hochaktivem Verlauf einerseits und mildem/moderatem Verlauf andererseits.

Verschiedene Forschungsverbände arbeiten derzeit daran, das Chamäleon MS in seiner individuellen Heterogenität mit neuen Methoden und Erfassungen besser zu verstehen.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es? Dank der neu eingeführten Thera-

pien ist in den vergangenen fünfzehn Jahren aus der als unheilbar geltenden Diagnose MS eine behandelbare Erkrankung geworden. Damit steht sie auch beispielhaft für den Erfolg der Neurologie als therapeutisches Fach. Mit der jüngst erfolgten Zulassung des monoklonalen Antikörpers Ocrelizumab sind nun nicht weniger als fünfzehn verschiedene Medikamente verfügbar, mit denen sich der Verlauf der Krankheit verändern lässt. Von einer solchen Auswahl konnte man früher nur träumen (eine detaillierte Abhandlung der MS-Therapien finden Sie in der Online-Version dieses Vortrags auf www.faz.net/wissen).

Aber auch wenn die MS von der Vielzahl zugelassener Behandlungsmöglichkeiten profitiert, gibt es viele ungelöste Fragen oder Probleme, die man als „Fluch des Erfolges“ bezeichnen könnte. Die wichtigste Botschaft aber vielleicht ist, dass sich die Langzeitprognose dieser Erkrankung deutlich verbessert hat. Jüngste Daten einer amerikanischen Großstudie zeigen, dass die Krankheit bei Patienten mit einer schubförmigen aktiven MS in vermutlich bis zu 80 Prozent der Fälle stabilisiert und kontrolliert werden kann. Die Behandlung der frühen MS, eine möglichst individuelle Therapie sowie die Überwachung von Krankheit und Therapie sind die größten Herausforderungen für die moderne MS-Medizin.

Dabei muss eine individuelle Behandlung nicht nur harte Faktoren, wie zum Beispiel die Zahl der Schübe oder die Anzahl der Herde in der Kernspintomographie, berücksichtigen. Es kommt auch auf die persönliche Lebenssituation, die Familienplanung, die Berufssituation, und den Lebensstil des Patienten an. Diese ganz praktischen Patientenwünsche dürfen nicht ignoriert werden, zumal eine Therapie überhaupt nicht wirken kann, wenn sie nicht regelmäßig und konsequent angewendet wird.

Das zweite große Problem ist das Verständnis und das Management der schleichenden MS-Formen. Auch wenn nun ein erstes Medikament zugelassen ist, bedeutet hier dies erst den Anfang. Die MS ganz zu verhindern, also eine echte Präventionsstrategie zu finden, davon ist man leider heute zwar noch weit entfernt, aber das Verstehen der Entstehung des immunologischen „Webfehlers“ hilft auch, in diese Richtung Strategien zu entwickeln.

Professor Dr. Heinz Wiendl



Foto Peter Wahnert

Heinz Wiendl ist Direktor der Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie und Vertreter der Professorenschaft im Aufsichtsrat des Universitätsklinikums Münster. Ferner ist er Sprecher des Sonderforschungsbereichs Multiple Sklerose mit Sitz in Mainz, Münster und München und Ko-Sprecher des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS). Für seine Forschung erhielt er den Heinrich-Pette-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, den Felix-Jerusalem-Preis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrankheiten sowie den Sobek-Preis der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft. Außerdem erhielt er eine Ehrenprofessur der Universität Sydney.

Die Vortragsreihe

Angelehnt an unsere frühere Serie zur Hirnforschung, die auf eine Kooperation der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und dieser Zeitung zurückgeht, werden in einer neuen Reihe „Hirnerkrankungen – wo stehen wir?“ renommierte Neurowissenschaftler ausgewählte Erkrankungen des Gehirns erklären. Es geht darum, die Historie und Präventionsmöglichkeiten sowie den Stand der Forschung zu Ursachen und Therapiemöglichkeiten kritisch zu beleuchten. Auch ein Ausblick in die Zukunft soll gewagt werden. Die mehr als ein Dutzend Vorträge werden zum Teil in Frankfurt stattfinden (zusammen mit der Goethe-Universität), zum Teil in vorhandene Veranstaltungsformate deutschlandweiter Kooperationspartner eingebunden. Die Veranstaltungen sind kostenfrei zugänglich. Die Artikel zum Vortrag publizieren wir an dieser Stelle und auf unserer Internetseite: www.faz.net/wissen

Eine Initiative der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung in Zusammenarbeit mit der Frankfurter Allgemeinen Zeitung.

GEMEINNÜTZIGE
Hertie Stiftung

Frankfurter Allgemeine
ZEITUNG FÜR DEUTSCHLAND