

EbM-Flash: Multiple Sklerose

Pentti Tienari

Dieser Beitrag ist ein Nachdruck aus der Online-Version der «EbM-Guidelines»: <https://www.ebm-guidelines.ch>

Wichtiges in Kürze

Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie, die die weisse Substanz des Zentralnervensystems (ZNS) betrifft. Die Symptome sind vielgestaltig und durch Lokalisation und Grösse der entzündlichen Herde im ZNS (Plaques) bestimmt. Die MS wird in Subtypen eingeteilt: schubförmig-remittierend, sekundär progressiv und primär progressiv; schubförmig-remittierend ist die häufigste Form.

Die Diagnose wird aufgrund von Klinik, Liquoruntersuchung und MRT gestellt.

Akute Schübe werden mit Kortison-Stosstherapien behandelt. Die zur Basistherapie im Rahmen der Langzeitbehandlung am besten geeigneten Immunmodulatoren sind Interferon beta-1, Glatirameracetat, Teriflunomid und Dimethylfumarat. Natalizumab, Fingolimod oder Alemtuzumab werden bei besonders aggressiven Formen eingesetzt.

Es gibt keine kurative Therapie, der Krankheitsverlauf ist individuell.

Epidemiologie

In den Hochrisikogebieten (Skandinavien, Nordamerika, Kanada und Südastralien) ist die Prävalenz 30–120/100 000 und MS die häufigste invalidisierende Krankheit des Nervensystems bei jungen Menschen. Sie ist auch die häufigste demyelinisierende Erkrankung. MS kommt auf der ganzen Welt vor, die Inzidenz variiert jedoch beträchtlich. Die weltweite Prävalenz von MS beträgt ca. 2,1 Millionen. Frauen sind doppelt so häufig von MS betroffen wie Männer. Die Diagnosestellung erfolgt meist im Alter von 20–40 Jahren, durchschnittlich mit 30.

Ätiologie und Pathogenese

Derzeit wird von der Theorie ausgegangen, dass T- und B-Lymphozyten, die Myelinstrukturen erkennen können, bereits in der Kindheit gebildet werden. Eine normale immunologische Toleranz gegenüber ZNS-Antigenen bildet sich daher nicht aus. Eine spätere Infektion kann diese zirkulierenden Lymphozyten aktivieren, die die Blut-Hirnschranke passieren können.

Wenn die aktivierten T-Lymphozyten oder von B-Lymphozyten produzierten Antikörper das ZNS erreichen, zerstören sie das Myelin, das von Oligodendrozyten gebildet wird. Verschiedene Formen von Gewebeschäden sind beschrieben, z.B. antikörper- und komplementmedierte, CD4⁺ T Zell-/Mikroglia-medierte und CD8⁺ T Zell-medierte Demyelinisierung. Lokalisation und Ausmass des Myelinverlustes, also der Demyelinisation, determinieren die Art der klinischen Symptome.

In den frühen Erkrankungsstadien bleiben die Oligodendrozyten erhalten und es kommt zur Remyelinisierung. Die neuropathologischen Veränderungen sind vor allem vom Entzündungsprozess geprägt. Die Erkrankung befindet sich in der schubhaft-remittierenden Phase.

Später beginnt die Destruktion der Oligodendrozyten und die Remyelinisierung geschieht immer langsamer, was zu persistenteren motorischen und funktionellen Schäden führt. Bei der fortgeschrittenen Erkrankung spielt die Entzündungsreaktion nur mehr eine minimale Rolle, das Krankheitsbild ist von der Degeneration der Neurone und Gliazellen geprägt, die zu permanenten Schäden führt.

Sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Anlagen spielen eine Rolle für die Empfänglichkeit. Das Risiko für MS ist z.B. bei niedriger Vitamin-D-Aufnahme in der Kindheit erhöht, sowie durch eine EBV-Infektion im Erwachsenenalter. Der wichtigste genetische Faktor ist ein HLA-Komplex an Chromosom 6. Der HLA-DR15-DQ6 Haplotyp geht mit einem 3–4-fach erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Geschwister eines Patienten mit MS haben ein 25-fach erhöhtes Risiko zu erkranken als die Normalpopulation. Bei etwa 30% der eineiigen Zwillinge und ca. 5% der zweieiigen haben beide die Erkrankung.

Klinisches Bild

Bei der schubförmig-remittierenden MS findet die Demyelinisierung innerhalb von entzündlichen Herden oder Plaques in der weissen Hirnsubstanz, dem Nervus opticus oder dem Rückenmark statt. Das Bild wird von der Lokalisation und der Grösse der Läsionen bestimmt. Der schubförmig-remittierende Verlauf kommt durch die Aktivierung bzw. Inaktivierung bestehender und die Bildung neuer Herde zustande. Üblicherweise bestehen mehrere Entmarkungsherde an verschiedenen Orten der weissen Substanz des ZNS,

daher können die Symptome sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

Jeder aktivierende Einfluss auf das Immunsystem, wie Infektionen, Operationen, Entbindungen, chirurgische Eingriffe, Traumata und Stress, kann eine Exazerbation auslösen.

Bei der sekundär progressiven MS sind permanente motorische and funktionelle Schäden im Zuge der Schädigung der Pyramidenbahn bereits eingetreten. Der Prozess verläuft nun langsam progredient, gelegentliche Schübe können weiterhin vorkommen.

Die primär progressive MS ist durch eine von Anfang an stetige Progression des motorischen und funktionellen Abbaus (typische Pyramidenbahnschäden) ohne wahrnehmbare Schübe charakterisiert.

Symptome

- verschwommenes Sehen an einem oder beiden Augen (Optikusneuritis)
- spastische Parese einer oder mehrerer Extremitäten
- ataktischer Gang, Intentionstremor
- somatosensorische Störungen
- Blasen- und Darmfunktionsstörungen
- Doppelbilder, hervorgerufen durch Augenmuskelparese oder internukleare Ophthalmoplegie
- Schwindel und Übelkeit
- Sprachstörungen, üblicherweise Dysarthrie
- schnellere Ermüdbarkeit

Weniger häufige Symptome: kognitive Störungen, Trigeminusneuralgie und andere Neuralgien, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie sowie das Lhermitte-Zeichen (Elektroschockartige Empfindungen in Rücken und Extremitäten, die durch Bewegungen der HWS verstärkt werden)

Blosse Müdigkeit, Abgeschlagenheit, psychiatrische Symptome, Parästhesien und andere sensible Störungen, die nicht eindeutig ihren Ursprung im ZNS haben (sogenannte isolierte klinische Syndrome), gelten nicht als Frühsymptome, die eine MS-Diagnose nahe legen.

Diagnostik

Zur Diagnostik werden die McDonald-Kriterien angewandt. Die Diagnose der schubförmig verlaufenden MS wird auf der Basis des klinischen Bildes, einer Liquoruntersuchung und der MRT gestellt. Der entscheidende Unterschied zu den alten Kriterien ist die grössere Bedeutung des MRT für die Diagnose-

stellung. Zudem werden klarere Kriterien zur Beurteilung der MRT angewandt. Die Diagnose MS kann bereits nach der ersten Episode gestellt werden, wenn in der MRT aktuelle Krankheitsaktivität nachgewiesen wird.

Die MRT zeigt die MS-typischen Läsionen im Gehirn und Rückenmark.

Erhöhung der Leukozytenzahl und der Immunglobulinkonzentration im Liquor stützen die Diagnose (IgG-Index und monoklonale Banden). Die Liquoruntersuchung ist für die Differentialdiagnostik weiterhin wichtig und muss bei allen Patienten mit Verdacht auf MS durchgeführt werden.

Mit Hilfe evozierter Potentiale können Seh-, Hör- und somatosensorische Bahnen besser beurteilt werden. Das ENMG hat in der Diagnostik keinen Stellenwert, auch nicht zum Ausschluss der Erkrankung. Es wird zur Beurteilung von Nervenwurzeln und peripheren Nerven eingesetzt, die MS ist aber eine Erkrankung des zentralen Nervensystems.

Zufallsbefunde im MRI ohne klinische Zeichen oder Symptome einer MS (z.B. bei einem Patienten mit Kopfschmerzen in der Anamnese) rechtfertigen die Diagnose MS nicht. Sie sind als «andere abnormale Befunde bei diagnostischer Bildgebung des ZNS» zu klassifizieren. Eine Liquoranalyse ist in diesen Fällen nicht sinnvoll.

Behandlung

Die besten Ergebnisse werden mit einer Kombination aus Medikation, Rehabilitation und einer Anpassung der Lebensweise erzielt. Die aggressive Behandlung von *bakteriellen Infekten* ist entscheidend. Die am häufigsten infrage kommenden Infekte sind Harnwegsinfekte, Sinusitiden und Zahngranulome. Werden sie nicht behandelt, können sie einen MS-Schub auslösen. *Rauchen* erhöht das Risiko für den Ausbruch der Erkrankung und führt zu schnellerer Progression der MS.

Methylprednisolon i.v. wird zur Behandlung eines Schubs verwendet, besonders dann, wenn der Schub funktionelle Beeinträchtigungen auslöst, d.h. die Mobilität, Aktivität oder das Sehvermögen (bei Opticusneuritis) beeinträchtigt. Methylprednisolon kann eventuell auch oral verabreicht werden. Bakterielle Infekte müssen vor der Steroidbehandlung ausgeschlossen oder behandelt werden (bei unkomplizierten Harnwegsinfekten kann man Antibiotika und Steroide gleichzeitig verabreichen). In der Schubbehandlung sollten keine niedrig dosierten Kortikosteroide eingesetzt werden.

Bevorzugte *Immunmodulatoren* sind Beta-Interferone, Glatirameracetat, Teriflunomid B und Dimethylfumarat. (Anmerkung: Unter Dimethylfumarat werden gelegentlich über

progressive multifokale Leukenzephalopathien berichtet. Engmaschige Blutbildkontrollen werden daher empfohlen.)

Intravenöses *Natalizumab* oder Alemtuzumab oder *Fingolimod* per os sind eine Möglichkeit, wenn unter Beta-Interferonen und/oder Glatirameracetat Schübe aufgetreten sind. Bei besonders aggressiven Verläufen können Natalizumab oder Alemtuzumab auch als First-line-Behandlung eingesetzt werden.

In einigen Fällen kann eine zytotoxische *Chemotherapie* (Mitoxantron, Azathioprin) erforderlich werden.

Auf eine angemessene Behandlung der *Symptome* ist zu achten. Eine *Spastizität* kann auch als wichtige Stütze für die unteren Extremitäten und deren geschwächte Muskulatur sowie zur Bewegungsverleicherung dienen. Muskelentspannende Medikamente sind u.a. Baclofen, Tizanidin, Clonazepam, Diazepam, und Gabapentin. Physiotherapie ist die wesentliche Strategie zur Behandlung von Bewegungsstörungen und Spastizität.

Blasenfunktionsstörungen treten in unterschiedlicher Form auf. Der Behandlung sollte eine urologische Untersuchung vorangehen. Bei Blasenfunktionsstörungen, kommt es häufiger zu Harnwegsinfekten. Nach HWI-Symptomen ist aktiv zu fahnden. Anticholinergika sind Mittel der Wahl, wenn das Restharnvolumen unter 100 ml liegt und Inkontinenz oder ständiger Harndrang besteht. Die gängigsten Substanzen sind Tolterodin, Solifenacin und Trosipium. Sie sind mit geringeren Nebenwirkungen verbunden als die älteren Präparate.

Beckenbodenübungen sind hilfreich bei Stress-Inkontinenz. Alphablocker (Alfuzosin, Tamulosin) sind bei Blasenentleerungsstörung manchmal wirksam. Ein Therapieversuch vor der Entscheidung zur Entleerung durch intermittierenden Katheterismus lohnt sich. Wenn das Restharnvolumen immer wieder 100 ml übersteigt, ist eine intermittierende Katheterisierung (2–4 × tgl.) angezeigt. Sie reduziert Symptome, beugt aufsteigenden Infekten vor und verbessert die Lebensqualität. Medikamentöse (Langzeit-)Prophylaxe gegen Harnwegsinfekte ist nicht indiziert. Halten die Symptome einer überaktiven Blase an, kann ein Anticholinergikum zusätzlich gegeben werden. Bei schwerer Harninkontinenz kann Botulinumtoxin direkt in den Detrusor gespritzt werden. Diese Behandlung macht regelmässigen Einmalkatheterismus zur Blasenentleerung erforderlich.

Eine *Obstipation* kann medikamentös und diätetisch behandelt werden. Die Patienten trinken oft sehr wenig, weil sie unter den Blasenstörungen leiden. Die Ernährung sollte ausreichend Flüssigkeit und Fasern/Ballaststoffe enthalten. Bewegung verbessert die Darmmotilität. Ein regelmässiges Darment-

leerungsprogramm ist wichtig und kann vom Patienten selbst gehandhabt werden. Laxative, die die Stuhlmenge vergrössern oder die Peristaltik anregen, können verwendet werden, in schweren Fällen können jedoch Einläufe oder Suppositorien notwendig sein. Metoclopramid steigert die Motilität des gesamten Magen-Darm-Trakts.

Abgeschlagenheit (Fatigue) ist eines der häufigsten Symptome einer MS, und einige Patienten berichten, dass sie das Hauptproblem sei bei der Bewältigung der Arbeit und des täglichen Lebens. Amantadin D und manche Antidepressiva (z.B. Bupropion, Venlafaxin, Milnacipran, Duloxetine und Reboxetin) können bei Fatigue wirksam sein. Die Abgeschlagenheit nimmt üblicherweise im Laufe des Tages zu und kann durch physische Erschöpfung, Stress und Hitze verschlimmert werden. Schlafen, regelmässige Pausen bei der Arbeit und eine kühle Umgebung vermindern Müdigkeit.

Einer von vier MS-Patienten gibt *Schmerzen* an. Schmerzhaft sensible Störungen können durch Epileptika gemildert werden: Pregabalin, Gabapentin und Lamotrigin sind die gängigsten Präparate, da sie besser vertragen werden als die älteren Substanzen. Carbamazepin und Oxcarbazepin werden bei Trigeminusneuralgie weiterhin eingesetzt. Trizyklika (Amitriptylin, Nortriptylin) und einige der neueren Stimmungsstabilisatoren (Venlafaxin, Duloxetine) können chronische neuropathische Schmerzen auch bei MS lindern.

Die MS ist eine chronische Krankheit, bei der Lebensstil und psychologische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen. Die Behandlung einer Depression verbessert die Prognose. Um sozialer Isolation vorzubeugen, werden körperliche Aktivität und Hobbies empfohlen. Ein Einfluss der Ernährung auf den Verlauf der Erkrankung, vor allem auch des Fettsäureanteils D, konnte nicht nachgewiesen werden. Dennoch ist es sinnvoll, eine ausgewogene, ballaststoffreiche Kost mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fetten und ausreichender Zufuhr von Vitamin D zu empfehlen. Für Patienten ist es anfangs schwierig, die Krankheit und die Behandlungsempfehlungen zu akzeptieren. Es ist wichtig, sowohl dem Patienten als auch seinen engsten Angehörigen ein richtiges Bild der Multiplen Sklerose zu vermitteln. Eine Konsultation über Behandlung und Rehabilitation im Beisein der Familie wird empfohlen. Das richtige Timing für Beratung und Rehabilitation ist besonders wichtig. Der Patient sollte über Unterstützungsorganisationen und Rehabilitationseinrichtungen informiert werden. Individuell konzipierte Programme, inklusive Physiotherapie, neuropsychologischer Rehabilitation, Ergotherapie und nötige Hilfsmittel helfen bei der Bewältigung des Alltags.