

Multiple Sklerose (MS) : Frühd Diagnose und Frühtherapie

Karsten Beer

In der Schweiz leben rund 10 000 Multiple Sklerose-Betroffene. Die Krankheit ist die häufigste Ursache frühzeitiger Behinderung und gilt als unheilbar. Mit der Zulassung von Interferon beta-1b im Jahr 1993 ist die MS jedoch behandelbar geworden, und der Verlauf kann in vielen Fällen günstig beeinflusst werden.

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. Etwa 70 Prozent der MS Patienten erkranken zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei doppelt so viele Frauen wie Männer betroffen sind. Weltweit sind schätzungsweise über eine Million und in der Schweiz etwa 10 000 Menschen daran erkrankt. Die MS ist die häufigste Ursache frühzeitiger Behinderung im jungen Erwachsenenalter. Die Erkrankung verläuft zu Beginn in etwa 80 Prozent der Fälle schubartig und geht dann in etwa 50 Prozent der Fälle nach 10 bis 20 Jahren in die sekundär chronisch progrediente verlaufende Form über, was häufig mit einer zunehmenden Behinderung einhergeht.

Die Zulassung von Interferon beta 1b durch die FDA im Jahr 1993 war ein Meilenstein für die MS-Forschung und die weitere Entwicklung von Therapieansätzen, sodass man mittlerweile sagen kann: Multiple Sklerose ist behandelbar geworden, und der Verlauf kann in vielen Fällen günstig beeinflusst werden.

Trotz intensiver Forschung ist die Ätiopathogenese letztendlich noch nicht völlig geklärt. Es ist allerdings anzunehmen, dass es sich um eine immunologische Erkrankung multifaktorieller Genese mit genetischen, hormonellen, infektiologischen und Umweltinflüssen handelt.

Auch pathomorphologisch handelt es sich bei der MS nicht allein um eine demyelinisierende Erkrankung der weissen Substanz des zentralen Nervensystems. Mittlerweile wissen wir, dass es sich pathoanatomisch um sehr heterogene neuroanatomische Veränderungen des zentralen Nervensystems handelt, in Form von Demyelinisierung, Entzündung, Gliose und Axonverlust.

Diagnosestellung

Im Jahr 1983 wurden von Poser et al. (Poser et al., Ann Neurol. 1983, 13, 227-231) Kriterien zur Diagnosestellung der MS veröffentlicht. Die allgemeine Voraussetzung zur Diagnosesicherung der MS ist hierbei zum einen, dass der Erkrankungsbeginn nicht vor dem 10. und nach dem 59. Lebensjahr liegt, zum anderen muss eine andersartige neurologische Erkrankung ausgeschlossen worden sein.

Wesentliche Kriterien für die Diagnosestellung bestehen im Nachweis sowohl der zeitlichen als auch der örtlichen Dissemination des Erschei-

nungsbildes der Erkrankung.

Die Diagnose der MS kann mit den Poser-Kriterien gesichert werden, wenn es im Krankheitsverlauf zu zwei Schüben mit neurologischen Ausfallsymptomen gekommen ist (zeitliche Dissemination), die auf zwei räumlich getrennte Funktionssysteme des zentralen Nervensystems (örtliche Dissemination) zu beziehen sind, wie zum Beispiel eine Retrobulbärneuritis und ein sensibles Hemisyndrom.

Es gibt aber auch Verläufe, bei denen das neurologische Funktionssystem kaum merklich und daher klinisch stumm betroffen ist, oder wo die neurologische Symptomatik für die Patienten nicht mehr erinnerlich ist. In diesen Fällen sind die Pathologien häufig elektrophysiologisch feststellbar, wie zum Beispiel eine Retrobulbärneuritis, die mit den visuell evozierten Potenzialen (VEP), oder Sensibilitätsstörungen, die mittels sensibel evozierter Potenziale (SEP) fassbar sind.

Der Nachweis von Pathologien im Sinne einer örtlichen Dissemination (unterschiedliche Funktionssysteme), die mit der Elektrophysiologie, aber auch mit der kraniozerebralen oder spinalen Kernspintomografie nachweisbar sind, wird daher auch als «paraklinischer Befund» bezeichnet.

Die bisherigen Klasse-I-evidierten Zulassungsstudien für die Beta-Interferonpräparate und das Glatirameracetat erfolgten bei StudienteilnehmerInnen, welche den Anforderungen einer klinisch gesicherten MS gemäss der Poser-Kriterien entsprachen.

Neuere Studien konnten mittels immunologischer, pathoanatomischer Untersuchungen und insbesondere der Kernspintomografie-(MRI)-Untersuchungstechniken zeigen, dass häufig bereits schon vor dem ersten MS-Schub wesentliche degenerative Veränderungen im Bereich des zentralen Nervensystems ablaufen und dass der erste MS-Schub lediglich das Erreichen der kritischen klinischen Schwelle darstellt.

Klasse-I-evidierte Studien

Um die Wirksamkeit der Beta-Interferone zur Frühtherapie der MS zu untersuchen, wurden zwei Klasse-I-evidierte Studien nach einem ersten auf MS verdächtigen Ereignis durchgeführt.

Die beiden Studien ETOMS (Early Treatment in MS; Firma: Seroxo Schweiz) und CHAMPS (Controlled High Risk Subjects MS Prevention Study Avonex®; Firma: Biogen) zeigten, dass eine so genannte Frühtherapie, im Sinne einer Therapie bereits nach erstem Schubereignis, einen positiven Effekt auf die weitere Krankheitsentwicklung haben kann. Das Auftreten eines zweiten Schubes konnte in diesen Studien signifikant hinausgezögert werden, und auch im MRI zeigte sich im Vergleich zur Placebogruppe eine deutlich geringere Krankheitsaktivität.

Auf Grund dieser Ergebnisse sind für die so genannte Frühtherapie in der Schweiz die Präparate Avonex® 1 x pro Woche i.m. und Rebif® 1 x pro Woche 22 µg s.c. zugelassen.

Derzeit läuft eine weitere Multizenterstudie, die so genannte BENEFIT Studie, zur Frühtherapie mit dem Präparat Betaferon® der Firma Schering.

Ein weiterer Aspekt, welcher für eine möglichst frühe immunmodulativ Behandlung der MS spricht, ist die Beobachtung, dass etwa 50 Prozent der MS-Patienten nach etwa 10 bis 15 Jahren in eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform der MS übergehen. Für dieses Stadium der MS, so haben die Interferonstudien gezeigt, ist die Wirksamkeit, bezogen auf das Fortschreiten der Behinderung und die MRI-Veränderung, nicht mehr so effektiv, wie dies in den Studien der schubartigen Verlaufsform zu finden ist.

Aus diesem Grund erscheint es heute immer wichtiger, die Diagnose der Erkrankung möglichst früh zu stellen, um sie dann auch immunmodulativ behandeln zu können.

Die «neuen (McDonald) Kriterien»

Eine internationale Expertenkommission hat im Jahr 2001 unter dem Vorsitz von Ian McDonald in «Annals of Neurology» (50: 121-127) die Empfehlungen der neuen Diagnosekriterien der MS veröffentlicht. Wesentliches Kriterium bleibt auch hier, wie in den Poser-Kriterien, der Nachweis einer zeitlich und räumlich disseminierten Läsion im ZNS. Zudem muss eine andere entzündliche ZNS-Erkrankung ausgeschlossen sein.

Mit den «neuen», den so genannten McDonald-Kriterien, kann die Diagnose der MS als «sicher», «möglich» oder als «nicht MS» klassifiziert werden. Sie beruht hierbei auf klinisch und paraklinisch zu objektivierenden Befunden und nicht auf anamnestischen Angaben des Patienten.

Schübe

Der MS-Schub als wesentliches klinisches Kriterium der Erkrankung definiert sich hierbei durch eine mindestens 24 Stunden anhaltende neurologische Symptomatik. Bei einem vorhergegangenen Schubereignis muss der folgende Schub mit einem Zeitintervall von mehr als 30 Tagen zum Beginn des vorangegangenen Schubs aufgetreten sein. Der Schub darf nicht durch eine Änderung der Körpertemperatur (Unthoff-Phänomen) oder im Rahmen einer Infektion erklärbar sein.

Die MRI (Barkhof)-Kriterien

Eine aufgewertete Rolle spielt die Kernspintomografie, mit welcher sowohl die zeitlich als auch die räumlich disseminierten Läsionen nachgewiesen werden können, sodass die klinische Beobachtung eines Schubs hiermit sogar ersetzt werden kann. Hierfür werden die so genannten Barkhof-Kriterien (Barkhof et al.: Brain 1997) herangezogen. In Studien konnte für diese Kriterien bei Patienten mit isolierten neurologischen Symptomen (CIS), die sich im Verlauf einer MS entwickelten, eine hohe signifikante Sensitivität, Spezifität und Präzision aufgezeigt werden.

Der Nachweis der örtlichen Dissemination erfolgt an Hand bestimmter Kriterien bezüglich der Anzahl von Läsionen, der Form und der Lokalisation im Cerebrum.

Der Nachweis der zeitlichen Dissemination erfolgt in Form von Gadolinium-anreichernden T2-Läsionen und neuen Läsionen, die in einem nach mindestens drei Monaten neu

angefertigten MRI nachweisbar sind.

Der Liquor

Die Liquoruntersuchung als diagnostischer Marker zum Nachweis einer Entzündung wird weiterhin empfohlen, ist jedoch nicht fakultativ. Bedeutsam hierbei ist der Nachweis einer autochthonen intrathekalen IgG-Produktion mittels der isoelektrischen Fokussierung oder ein erhöhter IgG-Index.

Eine Zellzahlerhöhung ist für die Diagnosesicherung eher unspezifisch, und auch die oligoklonalen Banden, die bei anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen, wie zum Beispiel der Borreliose, vorkommen können, sind unspezifisch.

Insgesamt hilft die Liquoruntersuchung nicht bei der örtlichen oder zeitlichen Dissemination weiter, kann allerdings bei etwaigen atypischen klinischen Bildern aufschlussreich sein.

Die evozierten Potenziale

Als weiteres paraklinisches Kriterium gelten die evozierten Potenziale zum Nachweis klinisch stumm abgelaufener Ereignisse im Sinne einer örtlichen Dissemination, wobei nur noch die visuell evozierten Potenziale (VEP) eine Rolle spielen.

Kriterien der sicheren MS

Bei zwei oder mehr Schüben (Zeit) mit Beteiligung von zwei oder mehr neurologischen Funktionssystemen (Ort), ist die Diagnose gesichert, und es sind keine weiteren Zusatzuntersuchungen nötig.

Bei einem Schub (Zeit) mit Beteiligung von zwei oder mehr Funktionssystemen (Ort) ist als Zusatzuntersuchung nach drei Monaten ein erneutes MRI zum Nachweis der Dissemination von Zeit oder ein zweiter Schub notwendig.

Bei einem Schub (Zeit) und Beteiligung nur eines Funktionssystems (monosymptomatische Präsentation) sind im Folgenden die MRI-Kriterien zum Nachweis der Dissemination von Zeit und Ort notwendig oder ein zweiter Schub.

Therapeutische Konsequenzen

Die Diagnose der MS kann gemäss den McDonald-Kriterien früh gestellt werden, sogar bereits nach dem ersten Schubereignis mit einer MRI-Kontrolluntersuchung, nach drei Monaten mit dem Nachweis der zeitlichen Dissemination. Dies ist insofern von Bedeutung, als klinische und experimentelle Daten für eine bessere Wirksamkeit der verfügbaren immunmodulativen Therapien bei möglichst frühem Behandlungsbeginn sprechen, da bereits schon früh Veränderungen in Form von Demyelinisierung, Entzündung, Gliose und Axonverlust nachweisbar sind. In den Leitlinien der US-amerikanischen und kanadischen MS-Gesellschaft heisst es daher «as soon as possible» beziehungsweise «as early as possible». Diesen Therapieempfehlungen hat sich auch die Multiple Sklerose Konsensus Gruppe (MSTKG) angeschlossen, die im Wesentlichen aus den Mitgliedern des ärztlichen Beirats der MS-Gesellschaft aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zusammengesetzt ist.

Probleme der Frühtherapie

Eine der ersten Fragen von jungen MS-PatientInnen ist die Frage nach dem weiteren Verlauf ihrer Erkrankung.

Diese Frage kann auch von uns Neurologen, die sich auf das Gebiet der MS spezialisiert haben, häufig nicht sicher beantwortet werden. Nicht zu vergessen ist dabei auch, dass etwa 10 Prozent der schubförmigen MS-Verläufe zu den benignen Verläufen gehören, die mit wenigen und leichten Schüben kaum zur Behinderung im Verlauf der Erkrankung führen. Solche MS-PatientInnen würden von einer Frühtherapie nicht profitieren und wären einer belastenden Spritzentherapie ausgesetzt, die mit hohen Kosten verbunden ist.

Eine weitere Frage ist dann, wie wir bereits zu Beginn der Erkrankung die gutartigen, aber auch die sehr schweren MS-Verläufe herausfiltern können, die sicherlich eine intensivere immunmodulative oder auch immun-suppressive Therapie benötigen.

Hierzu gibt es einige Studien und Verlaufsuntersuchungen, wobei die MRI-Untersuchung die genauesten Hinweise bieten kann. Insbesondere die Zunahme des Läsionsvolumens der T2-Läsionen (lesion load), aber auch eine früh beginnende Atrophie und der Nachweis von axonalen Läsionen, die in den T1-Sequenzen als «black holes» zu finden sind, machen nach einem ersten auf MS verdächtigen Ereignis ein zweites Schubereignis sehr wahrscheinlich und somit die Diagnose der MS sicher.

Darüber hinaus sind ein hohes Alter (> 40) zu Beginn der Erkrankung, vorwiegend zerebelläre, pyramidale und polyregionale Symptome, schwere und häufige Schübe bereits schon zu Beginn des Krankheitsverlaufs, inkomplette Remission, rasche Behinderung und rascher Übergang in die sekundär chronisch progrediente Form der MS Zeichen eines eher ungünstigen Verlaufs mit der wahrscheinlichen Entwicklung einer deutlichen Behinderung durch die MS.

«Spritzenmüdigkeit»

Ein weiteres Problem der Frühbehandlung ist die «Spritzenmüdigkeit». Sowohl die Beta-Interferone als auch das Glatirameracetat müssen subkutan oder intramuskulär verabreicht werden. Nebenwirkungen wie lokale Hautrötungen bis hin zu Hautnekrosen, Unterhautfettgewebsatrophie, aber auch systemische Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Depressionen können auftreten. Diese Nebenwirkungen treten individuell sehr unterschiedlich auf und führen immer wieder zum Therapieabbruch.

Derzeit gilt es als allgemein anerkannt, dass die Therapie mit den immunmodulativen Substanzen möglichst lang angewendet werden soll. Einige Patienten aus den ersten Zulassungsstudien injizieren die Interferone seit zirk zehn Jahren. Meiner Erfahrung nach bekommen die meisten PatientInnen jedoch nach etwa vier bis fünf Jahren Probleme und werden «spritzenmüde». In einer solchen Situation sollte mit dem behandelnden Neurologen genau das Für und Wieder eines Absetzversuchs besprochen werden und auf alle Fälle der weitere klinische Verlauf genau dokumentiert werden, um ein individuell abgestimmtes Therapieprozedere festzule-

gen.

Konklusion

Enorme Forschungsanstrengungen in den letzten zehn Jahren haben die Therapiemöglichkeiten der MS verbessert und gleichzeitig die Anforderungen an den Patienten und den behandelnden Arzt deutlich erhöht. Mit den neuen Diagnosekriterien kann die Diagnose der MS mittlerweile schon sehr früh gestellt werden. In Kenntnis von Therapiestudien sollte die MS möglichst früh mit einer immunmodulativen Therapie behandelt werden. Letztendlich ist die Entscheidung des Therapiebeginns eine sehr individuelle Sache, die vom MS-Patienten selber

getroffen werden muss. Dies ist sicherlich keine leichte Entscheidung. Von ärztlicher Seite her sollten diese Patienten bestmöglichst über ihre Erkrankung und die Therapieoptionen informiert werden. Wegen der mittlerweile fast unübersichtlichen Studienlage sollte dies, möglichst in Zusammenarbeit mit dem betreuenden Hausarzt, durch einen Neurologen oder in einem MS-Zentrum erfolgen. Nicht zu vergessen ist hierbei auch die Arbeit der Schweizerischen MS-Gesellschaft, die mit ihrem breiten Dienstleistungsangebot mit Infoblättern, einer informativen Internetseite und verschiedenen kostenlosen Beratungsangeboten die MS-PatientInnen

und deren Angehörige bestmöglichst unterstützt. ■

Weitere Informationen:
Dr. med. Karsten Beer
Mitglied des ärztlichen Beirates
der Schweizerischen MS-Gesellschaft
Klinik für Neurologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstr. 95
9007 St. Gallen

Literaturangabe auf Nachfrage beim Autor.