

2

LERNKOMPENDIUM

Pathoimmunologie

 NOVARTIS

MS
AKADEMIE



*„Also lautet ein
Beschluss,
dass der Mensch was
lernen muss.“*

Wilhelm Busch

VORWORT

Liebe MS-Nurse,

die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems.¹ Fehlgesteuerte Mechanismen des menschlichen Abwehrsystems richten sich gegen Zellen und Strukturen des Gehirns und Rückenmarks. Dabei können akute entzündliche Episoden auftreten, die sich klinisch als Schübe zeigen oder auch unbemerkt ablaufen können.² Darüber hinaus bestimmen chronische Entzündungsprozesse³ über ein schubunabhängiges Fortschreiten der Behinderung den langfristigen Verlauf der Erkrankung maßgeblich mit.

Trotz jahrzehntelanger Forschung ist der eigentliche Auslöser der MS, falls es einen solchen überhaupt gibt, nach wie vor unbekannt.⁴ Erhebliche Fortschritte gab es jedoch in der Aufklärung der immunologischen Vorgänge, die diese chronische Erkrankung vorantreiben.⁵ Die bisher verfügbaren Medikamente können den Verlauf bei vielen Patienten günstig beeinflussen – jedoch die Erkrankung wohl nicht völlig zum Stillstand oder gar zur Ausheilung bringen.⁶ Daher sind die Krankheitsmechanismen nach wie vor ein wichtiger Gegenstand der Forschung und die Erkenntnislage ändert sich rasch. Dabei lernen wir einiges auch aus der Erforschung der Effekte von wirksamen MS-Medikamenten auf das Immunsystem.

Dieses Lernkompendium fasst aktuelle Vorstellungen zu immunologischen Vorgängen bei der MS zusammen – und soll helfen, die Wirkweise moderner MS-Medikamente besser zu verstehen. Es baut auf den Grundlagen des Lernkompendiums Immunologie auf. Begriffe und Prinzipien, die wir hier als bekannt voraussetzen, sind dort erläutert.

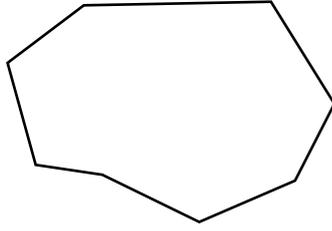
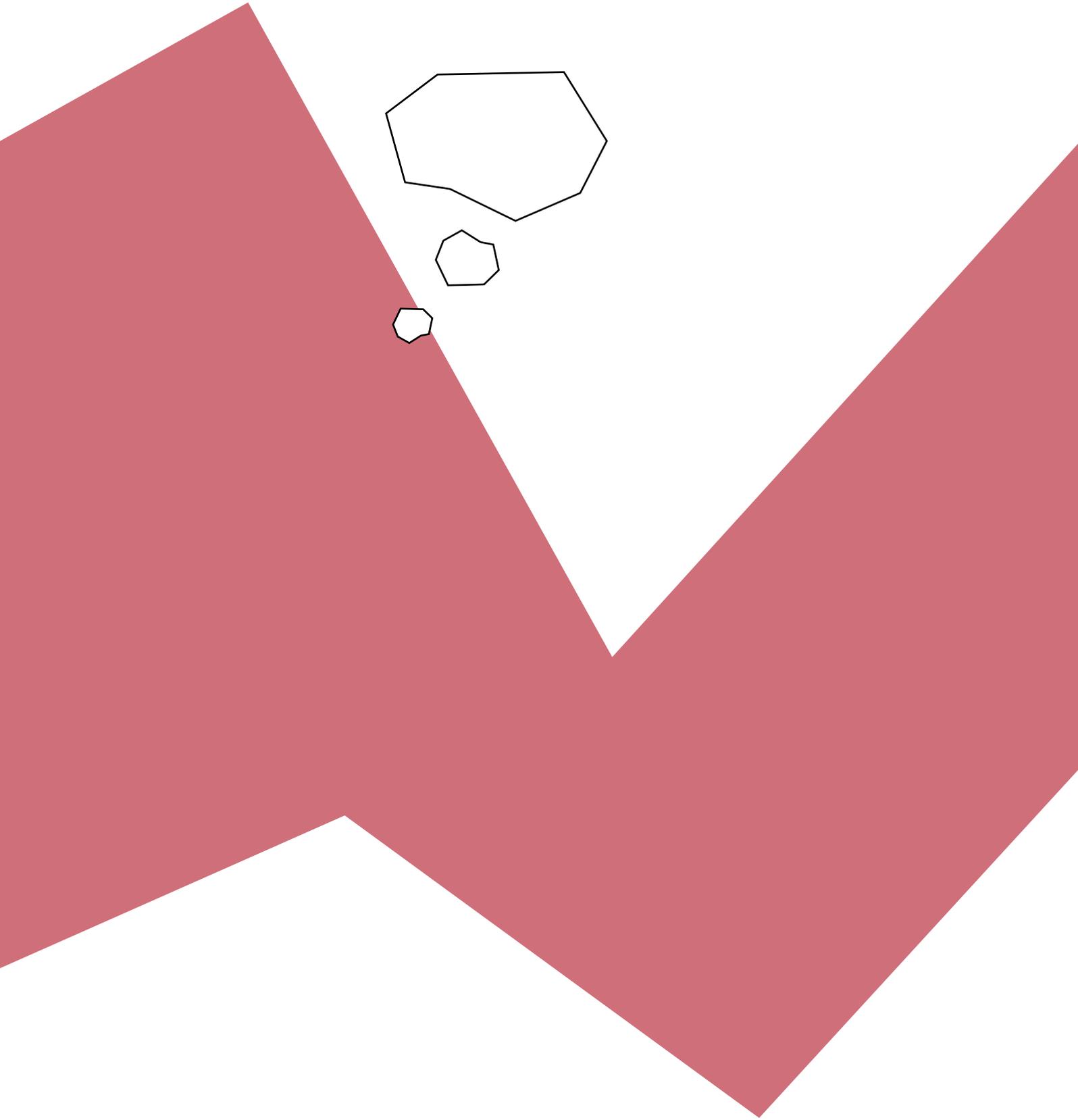
Bei der MS treffen die zwei komplexesten Systeme des menschlichen Körpers aufeinander – das Immun- und das Nervensystem. Es ist daher nicht erstaunlich, dass

die immunologische Forschung mit ihrem rasch wachsenden Werkzeugkasten an raffinierten Methoden nicht nur alte Erkenntnisse mit neuen Techniken überprüft, sondern darüber hinaus auch immer wieder völlig neue Einsichten in die Erkrankung gewinnt. Dieses Kompendium kann deshalb nur eine Momentaufnahme sein und wir dürfen auf neue Entdeckungen gespannt sein.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Einstieg ins spannende Universum der Pathoimmunologie!

Ihr
Priv.-Doz. Dr. Mathias Buttmann
Chefarzt der Klinik für Neurologie
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

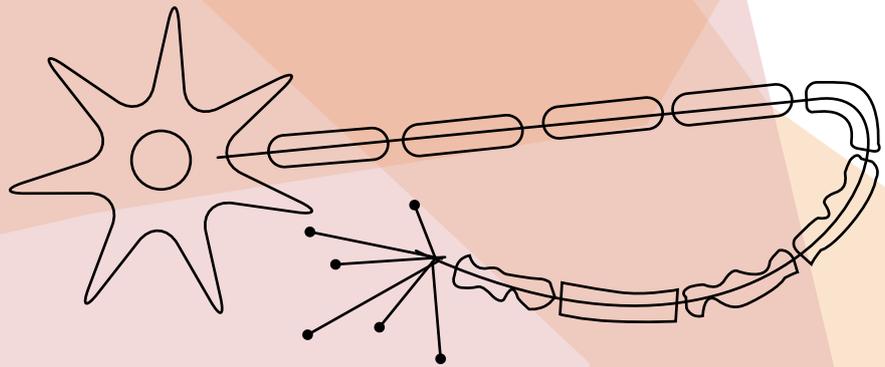






INHALT

MS - EINE AUTOIMMUNE ODER IMMUNVERMITTELTE ERKRANKUNG? _____	6
URSACHEN DER MS _____	8
IMMUNBEDINGTE KRANKHEITSPROZESSE BEI DER MS - EIN ÜBERBLICK _____	10
STÖRUNGEN DER BLUT-HIRN-SCHRANKE _____	14
DIE ROLLE VON ANTIKÖRPERN BEI DER MS _____	16
B- UND T-ZELLEN: KOOPERATIONSPARTNER IM ENTZÜNDUNGSGESCHEHEN _____	18
MIKROGLIA - AMOKLAUF DER IMMUNPATROUILLE IM GEHIRN _____	20
IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI MS _____	21
WIRKPRINZIPIEN IMMUNOLOGISCHER THERAPIEN BEI MS _____	22
EIN KLEINER SELBSTTEST _____	24



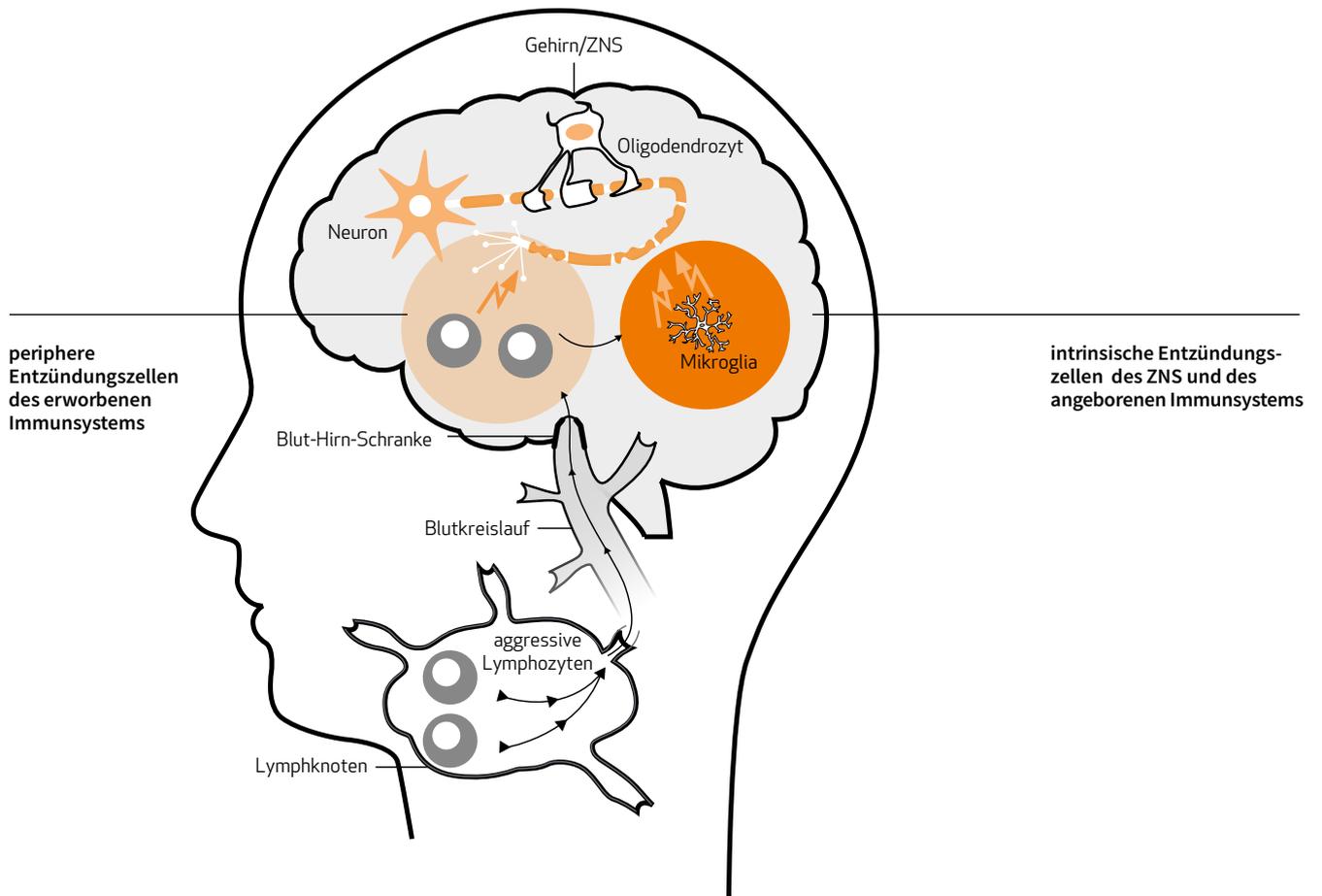
MS – EINE AUTOIMMUNE ODER IMMUNVERMITTELTE ERKRANKUNG?

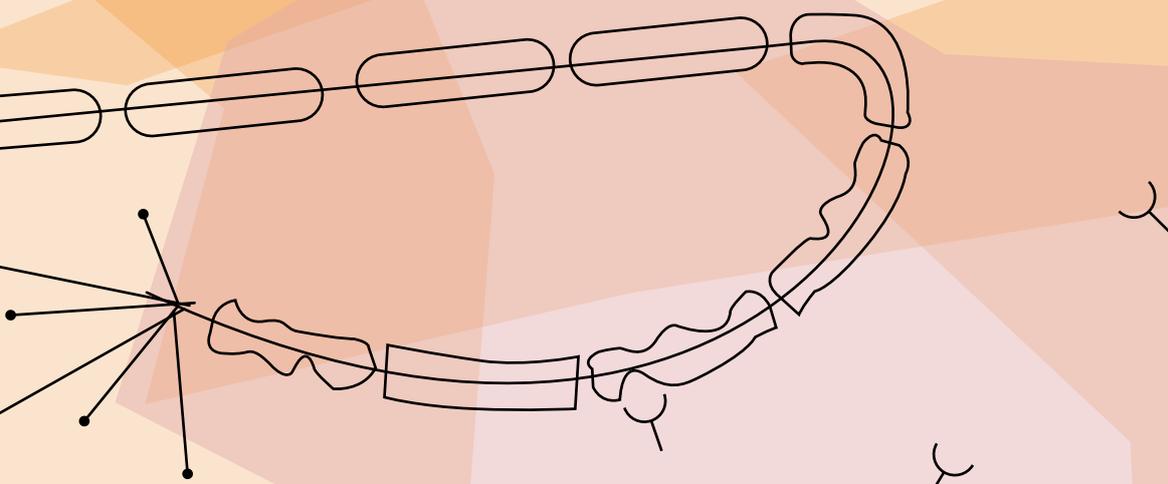
Die Multiple Sklerose ist die häufigste immunologisch bedingte chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems.

Im üblichen Sprachgebrauch wird die Multiple Sklerose oft als „Autoimmunerkrankung“ bezeichnet. Erstaunlicherweise gibt es hierfür im engeren Sinne jedoch bislang keinen Beweis. Zwar wendet sich das Immunsystem bei der Multiplen Sklerose gegen körpereigene Strukturen, doch ließ sich bisher kein einzelnes Protein oder eine einzelne definierte Struktur als Autoantigen bestätigen, das bei der Mehrheit von Patienten das Angriffsziel von Immunzell-Attacken und Antikörpern wäre.

Eine klassische Autoimmunerkrankung ist z. B. die Neuromyelitis optica,⁷ die oft ähnliche Symptome verursacht wie eine Multiple Sklerose. Hier ist das Autoantigen in der Mehrzahl der Fälle Aquaporin-4, ein Wasserkanal-Protein von Gehirnzellen. Bei der Multiplen Sklerose jedoch erschwert das Fehlen eines gemeinsamen Autoantigens das Verständnis der Krankheitsprozesse und die Entwicklung zielgerichtet wirksamer Medikamente. Es erscheint daher zumindest derzeit noch zutreffender, die MS allgemeiner als immunvermittelte Erkrankung zu bezeichnen.¹

Beteiligung peripherer und ZNS-residenter Entzündungszellen
im Erkrankungsprozess der MS





URSACHEN DER MS

Bei der MS wendet sich das Immunsystem gegen körpereigene Strukturen des zentralen Nervensystems, die es wahrscheinlich fälschlicherweise für „fremd“ hält. Während dieser Angriffe wird u. a. die für die Signalleitung wichtige Myelinhülle der Nervenfasern (Axone) geschädigt oder zerstört und Nervenzellen sterben ab. Das kann zu neurologischen Funktionsstörungen führen.

Zumindest bislang ist kein einzelner unabdingbarer Auslöser der angenommenen Autoimmunität bei MS bekannt. Man nimmt derzeit vielmehr an, dass wahrscheinlich zahlreiche Faktoren zusammenwirken, die das Erkrankungsrisiko jeweils einzeln für sich nur gering beeinflussen. Hierzu gehören genetisch bedingte Variationen in der Immunfunktion, die bislang in über 200 Genen gefunden wurden,⁹ darüber hinaus Virusinfektionen, Umweltfaktoren, der Lebensstil und die

Zusammensetzung der Darmflora.¹⁰ Ob eine MS dann tatsächlich ausbricht oder nicht, wäre nach derzeitiger Vorstellung eine Frage statistischer Wahrscheinlichkeit.

Ein vieldiskutierter Aspekt ist die Beteiligung von Viren an der Entstehung der MS. Hier steht aktuell vor allem das Epstein-Barr-Virus (EBV, der Erreger der Infektiösen Mononukleose) im Zentrum des Interesses.¹¹

GENAUER HINSEHEN!

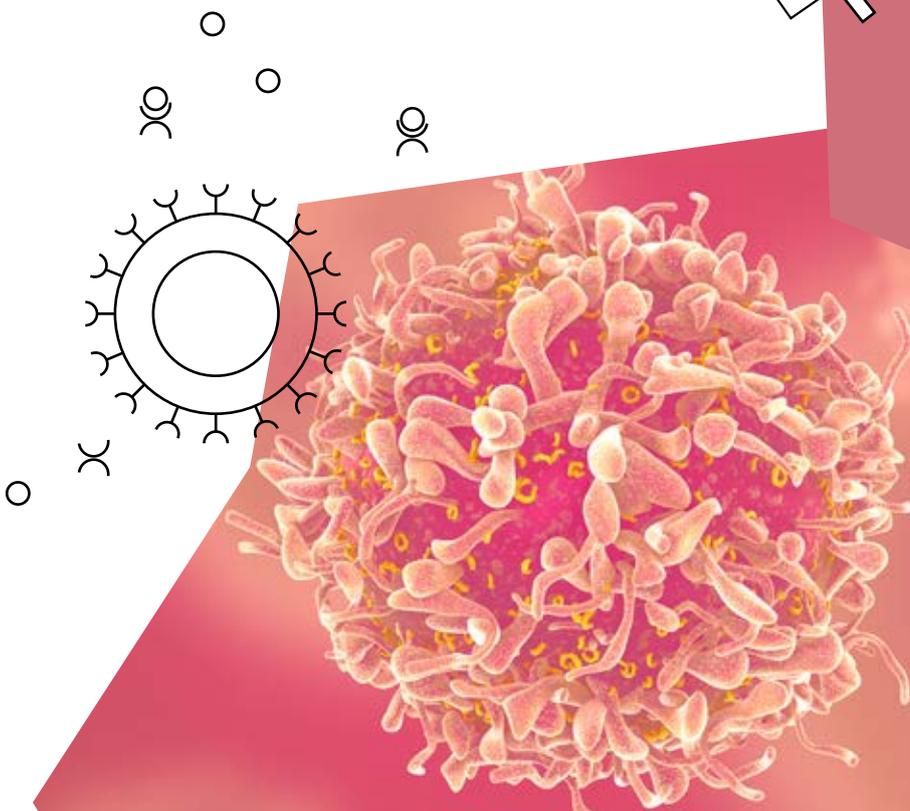
Viele der bisher als MS-Mitauslöser verdächtigten Viren haben gemeinsam, dass sie sich dauerhaft im Körper einnisten und von Zeit zu Zeit reaktiviert werden.¹⁹

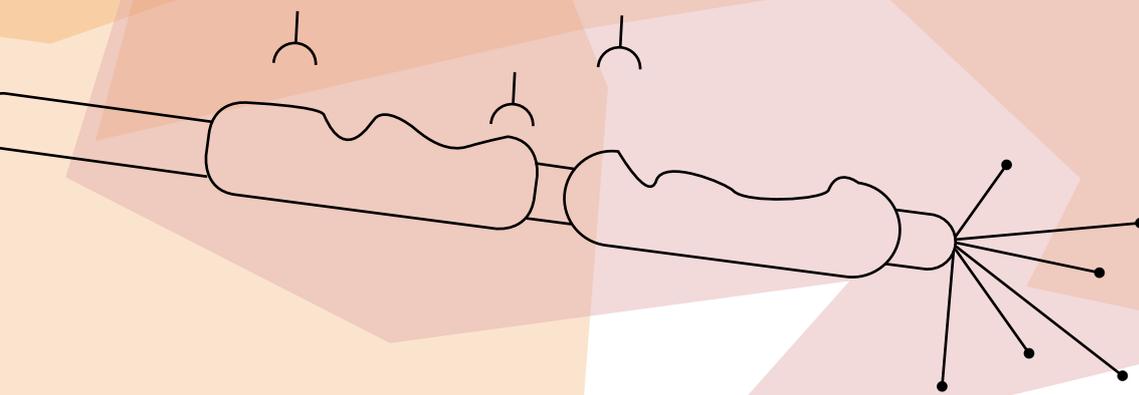
Auch Faktoren, die vom Lebensstil beeinflusst werden, können sehr wahrscheinlich zur Krankheitsentstehung beitragen; im hochgradigen Verdacht stehen Vitamin-D-Mangel,¹² Rauchen¹³ und Übergewicht.¹⁴ Nicht zuletzt kommt wohl der Zusammensetzung der mikrobiellen Lebensgemeinschaft im Darm, dem Mikrobiom, eine Rolle bei der MS-Entstehung zu.¹⁵ Mit dem Mikrobiom setzt sich das Immunsystem anhaltend auseinander.¹⁶ Störungen der mikrobiellen Lebensgemeinschaft zählen auch zu den bekannten Risikofaktoren bei vielen Erkrankungen, interessanterweise nicht nur bei immunvermittelten Erkrankungen, sondern z. B. auch beim Morbus Parkinson.¹⁷

Möglicherweise reagieren entzündliche Immunmechanismen, die eigentlich Virusinfektionen in Schach halten sollen, bei der MS „versehentlich“ gegen molekulare Bestandteile des Nervensystems, die den Virusproteinen von ihrer Struktur her ähneln, und lösen damit Schädigungen im zentralen Nervensystem aus.¹⁸

GENAUER HINSEHEN!

Diesen hypothetischen Vorgang bezeichnet man auch als „molekulare Mimikry“.²⁰ Nachdem die eigentlichen Ziele des Immunangriffs im zentralen Nervensystem jedoch bislang nicht bekannt sind, bleibt das derzeit eine Spekulation.





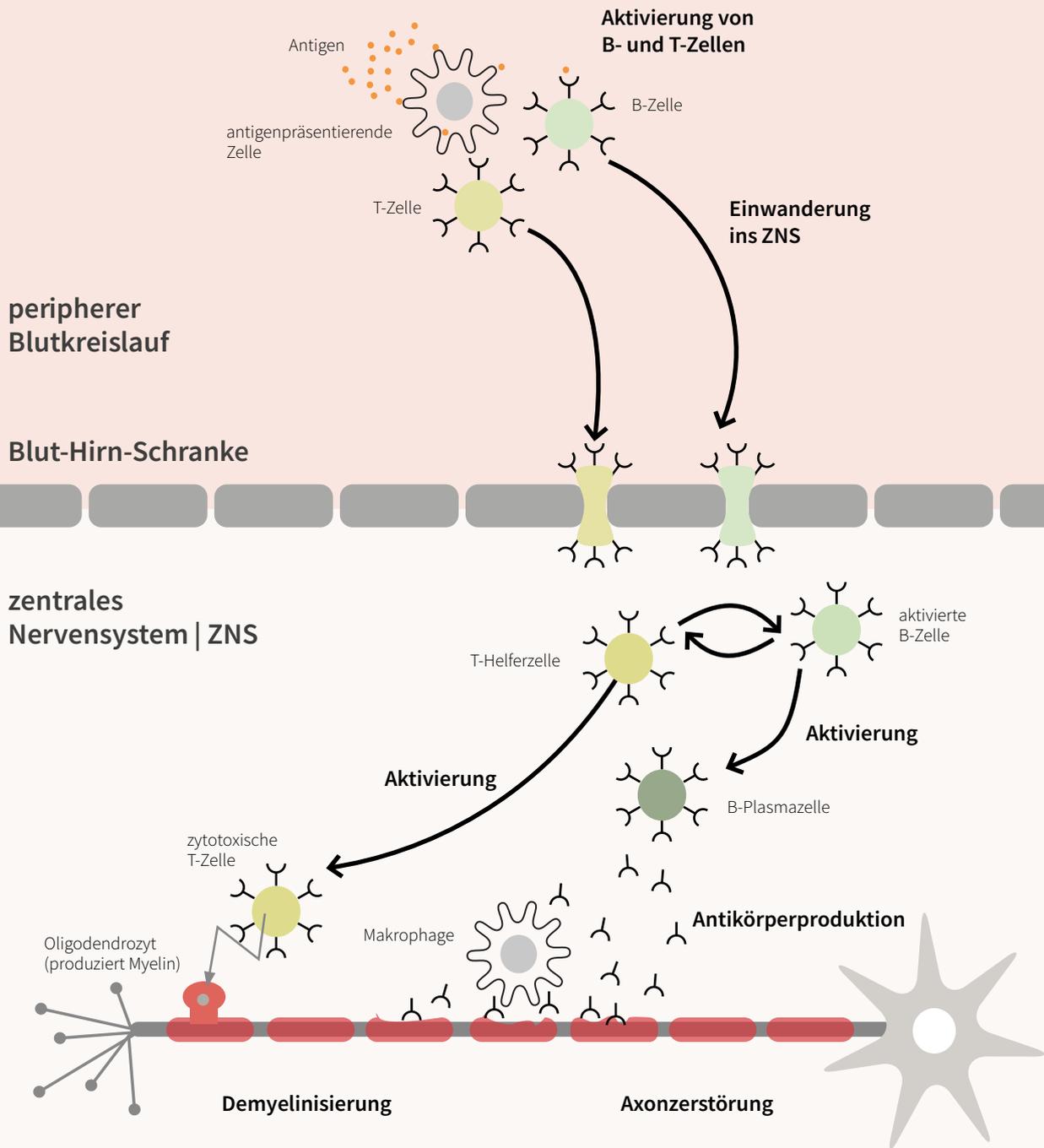
IMMUNBEDINGTE KRANKHEITSPROZESSE BEI DER MS – EIN ÜBERBLICK

Ein Großteil der Schädigungen an Axonen und Neuronen beruht bei der MS auf den Mechanismen der Neuroinflammation. Dieser Begriff umschreibt Entzündungen, die im Nervengewebe stattfinden. Im engeren Sinn werden damit chronische oder akute Entzündungsprozesse im ZNS bezeichnet. Verursacht und unterhalten werden sie durch aktivierte Immunzellen, die aus dem Blut über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS-Gewebe einwandern,²¹ und durch sogenannte residente Immunzellen, die im ZNS beheimatet sind.^{5,22}

Für Entstehung und Verlauf der MS sind folgende Prozesse von Bedeutung:

- Bestimmte T-Helferzellen, in der Frühphase der Entzündung vor allem die sogenannten Th17-Zellen,²³ sowie B-Zellen entkommen der Kontrolle durch regulatorische T-Zellen.²⁴
- Die T- und B-Zellen aktivieren sich gegenseitig in den Keimzentren der Lymphknoten.²⁵
- Bislang unbekannte Faktoren veranlassen aktivierte Lymphozyten dazu, aus dem Blut über eine zunehmend gestörte Blut-Hirn-Schranke verstärkt in das zentrale Nervensystem (ZNS) einzuwandern.²⁶
- Eingewanderte Immunzellen kommunizieren mit residenten Immunzellen im ZNS und locken weitere Immunzellen an.²⁷
- Gemeinsam verursachen die verschiedenen Immunzelltypen über unterschiedliche Mechanismen Entzündungsprozesse, die zur Zerstörung von Myelin, der Hüllschicht von Nervenfasern, führen (Demyelinisierung) und in der Folge Nervenzellen absterben lassen (Neuronenuntergang).²

Invasion der Immunzellen



Die Entzündungsprozesse zeigen sowohl zeitliche als auch räumliche Variabilität.

Akute Entzündungsreaktionen können sich mit begleitender Störung der Blut-Hirn-Schranke²⁸ bemerkbar machen durch²⁵

- schubförmig auftretende Symptome
- pathologische Kontrastmittelanreicherung im MRT
- akute Schäden an Axonen und Neuronen

Chronische Entzündungsprozesse laufen teils auch hinter einer geschlossenen Blut-Hirn-Schranke weiter^{29,30} und führen

- zum allmählichen Verlust von Axonen und Neuronen
- und damit zum Verlust an funktioneller Hirnstruktur, die sich längerfristig als Hirnatrophie (Verlust an Hirnvolumen) im MRT zeigt.³¹



GENAUER HINSEHEN!

Im MRT unauffällig erscheinende, unter dem Mikroskop jedoch entzündlich veränderte weiße Substanz, bezeichnet man im Englischen auch als „Normal-Appearing White Matter“ – weil sie zwar im MRT normal erscheint, es jedoch nicht wirklich ist.⁴⁰

Diese Prozesse betreffen die weiße Substanz, also vornehmlich Leitungsbahnen, aber auch die graue Substanz, also Regionen, in denen vor allem die Zellkörper der Neuronen liegen.³² Für die Schädigung der grauen Substanz besitzen möglicherweise Entzündungsprozesse in den Hirnhäuten, von denen man bei der MS erst seit wenigen Jahren weiß, eine besondere Bedeutung.³³

Lokale Entzündungsaktivität im Hirngewebe kann sich in Form von umschriebenen Läsionen ausdrücken, die in MRT-Bildern als fleckförmige Veränderungen erkennbar sind. Diese treten akut auf, können sich aber auch allmählich ausbreiten (schwelende [„smoldering“] Läsionen).³⁴ Man schätzt, dass im Großhirn nur etwa jede fünfte bis zehnte im MRT sichtbare akute Läsion unmittelbar spürbare Schubsymptome verursacht, weshalb MRT-Verlaufskontrollen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität so wichtig sind. Doch auch die aktuellen MRT-Techniken liefern leider kein vollständiges Abbild der Entzündung.³⁵ Diffuse Entzündungsaktivität, bei der Mikrogliazellen eine wichtige Rolle spielen, ist meist auch chronisch und kann ausgedehnte Bereiche der weißen und grauen Substanz erfassen, ohne dass dies in den üblichen MRT-Untersuchungen darstellbar wäre.³⁶



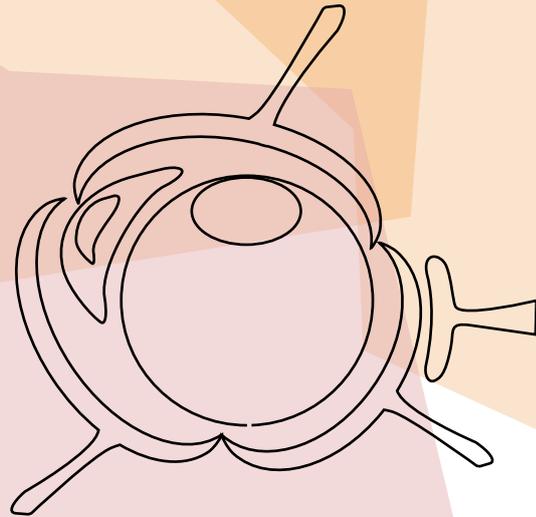
Je nach Ausmaß und Ort der Schädigung an der Hirnsubstanz können sich akute lokale Entzündungen als Schübe bemerkbar machen, die zeitlich limitiert sind und deren Symptome sich ganz oder teilweise wieder zurückbilden können.² Diese funktionelle Wiederherstellung beruht weniger auf einer originalgetreuen Reparatur der beschädigten Strukturen, sondern vor allem auf der sogenannten Plastizität des Gehirns.³⁷

Dies bedeutet, dass nach Zerstörungen in neuronalen Netzwerken deren Funktion durch strukturellen Umbau, Verlagerung von Aufgaben und „Neuverdrahtung“ wiederhergestellt wird. Das Potenzial der Plastizität ist zwar enorm, doch mit zunehmender Krankheitsdauer und zunehmendem Alter kann sich diese Ressource erschöpfen,³⁸ sodass zunehmende Funktionsverluste auftreten, die nicht mehr vollständig kompensiert werden und sich klinisch in einer allmählichen Progression der Behinderung zeigen.³⁹



GENAUER HINSEHEN!

Bei der Kompensation von Defekten an neuronalen Netzen geht die Anzahl von Verbindungen (die Konnektivität) zwischen weiter voneinander entfernten Hirnarealen zurück.^{41,42} Diese werden vermehrt durch lokale Netzwerke ersetzt, deren Leistungsfähigkeit geringer ist als die der ursprünglichen, übergreifenden Netze,⁴³ bei zugleich höherem Energieverbrauch.⁴⁴ Diese Mechanismen sind u. a. von Bedeutung für kognitive Beeinträchtigungen,⁴⁵ die sich nach längerer Krankheitsdauer bei vielen MS-Patienten zumindest in detaillierten neuropsychologischen Tests finden.⁴⁶



STÖRUNGEN DER BLUT-HIRN-SCHRANKE

Im gesunden Zustand ist das zentrale Nervensystem gegenüber dem übrigen Organismus weitgehend abgeschottet: die Blut-Hirn-Schranke, eine besonders wirksame Barriere um die Blutgefäße im Gehirn, lässt nur höchst selektiv Stoffe und Zellen passieren.⁴⁷

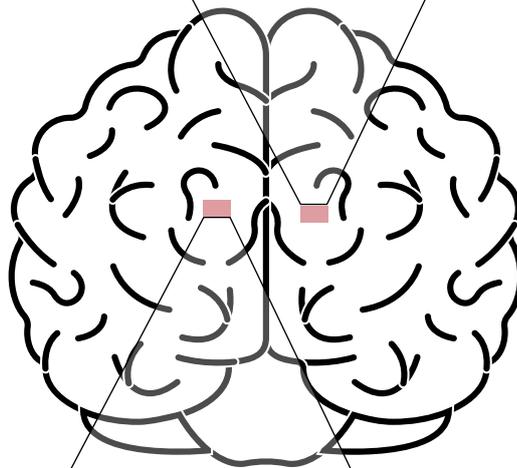
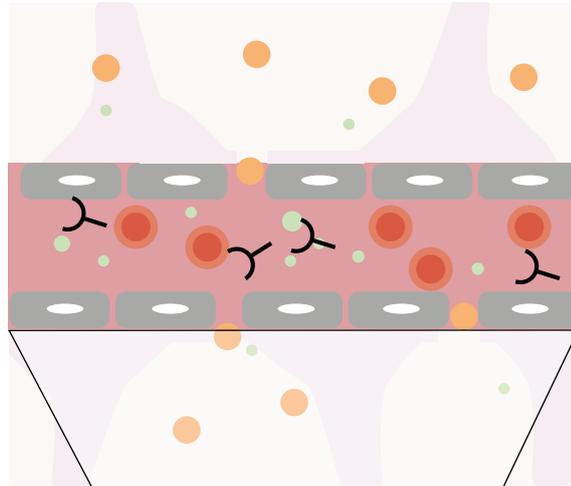
Bei der MS ist diese Schranke teilweise durchlässig für aktivierte T- und B-Zellen, insbesondere im Bereich der akut entzündlichen Läsionen. Offenbar ist dieser Übergang (Transmigration) von Immunzellen in das ZNS ein kritischer Schritt in der Krankheitsentstehung.⁴⁶ Dabei gelangen T-Lymphozyten und B-Lymphozyten ins Gehirn. Sowohl ein Medikament, das T-Lymphozyten am

Übertritt ins ZNS hindert,⁴⁸ als auch die vor wenigen Jahren in der MS-Therapie neu eingeführte Klasse der Anti-CD20-Antikörper,⁴⁹ die vor allem bestimmte Typen von B-Zellen aus dem Blut entfernen – und diese damit ebenfalls vom Gehirn fernhalten – haben sich als hochwirksame MS-Therapeutika erwiesen.

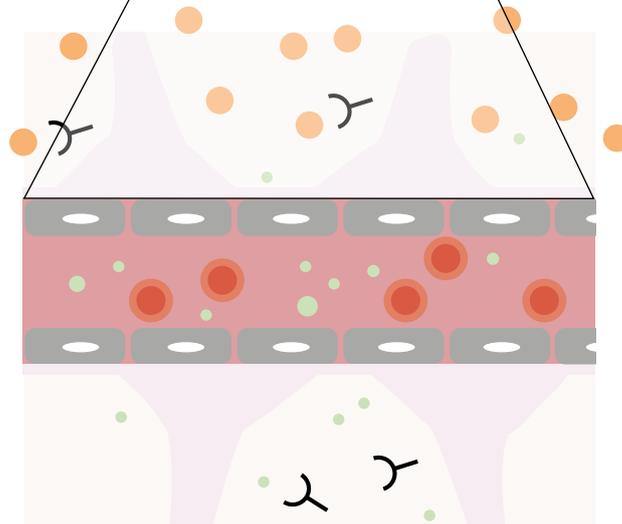
Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke bei MS:

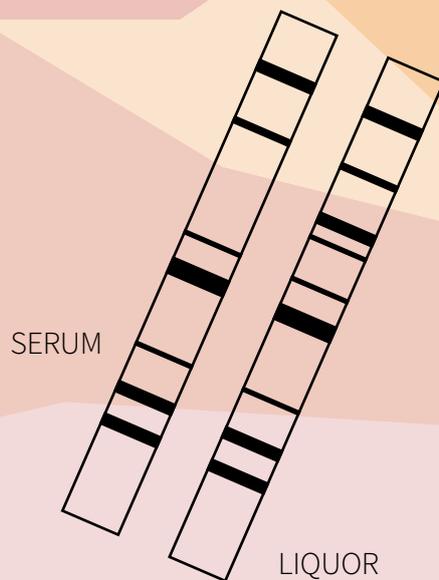
Immunzellen und Antikörper gelangen durch die undichte Gefäßwand weitgehend ungehindert ins Gehirn.⁴⁶

durchlässige
Blut-Hirn-Schranke



intakte
Blut-Hirn-Schranke





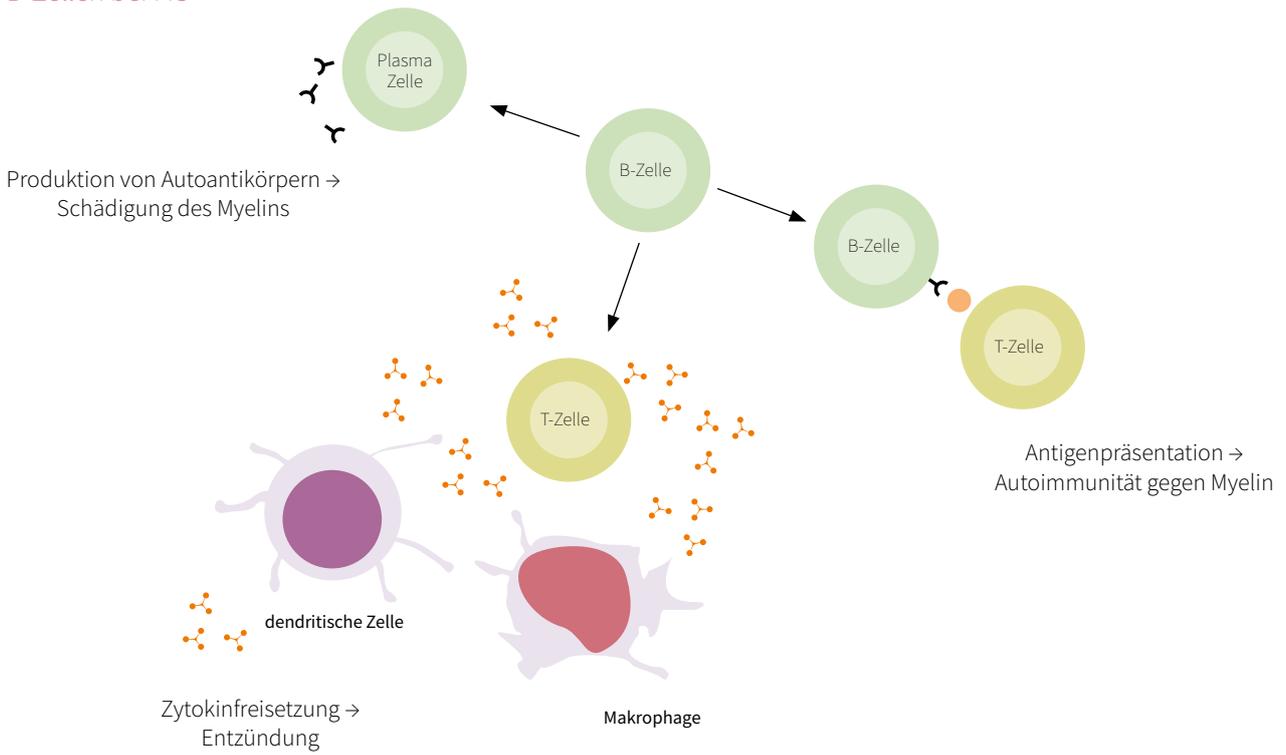
DIE ROLLE VON ANTIKÖRPERN BEI DER MS

Bei Menschen, die wegen des Verdachts einer Multiplen Sklerose ärztlich untersucht werden, finden sich in der Laboranalyse des Liquors meist abnorme Antikörper, die sich als sogenannte „oligoklonale Banden“ zeigen, die zugleich im Blut nicht nachweisbar sind und deshalb im ZNS entstanden sein müssen. Dieses Phänomen ist schon lange bekannt und legte früh nahe, dass die MS immunvermittelt ist und dass Zellen, die diese Antikörper produzieren, eine Rolle in der Krankheitsentstehung haben könnten.⁵⁰

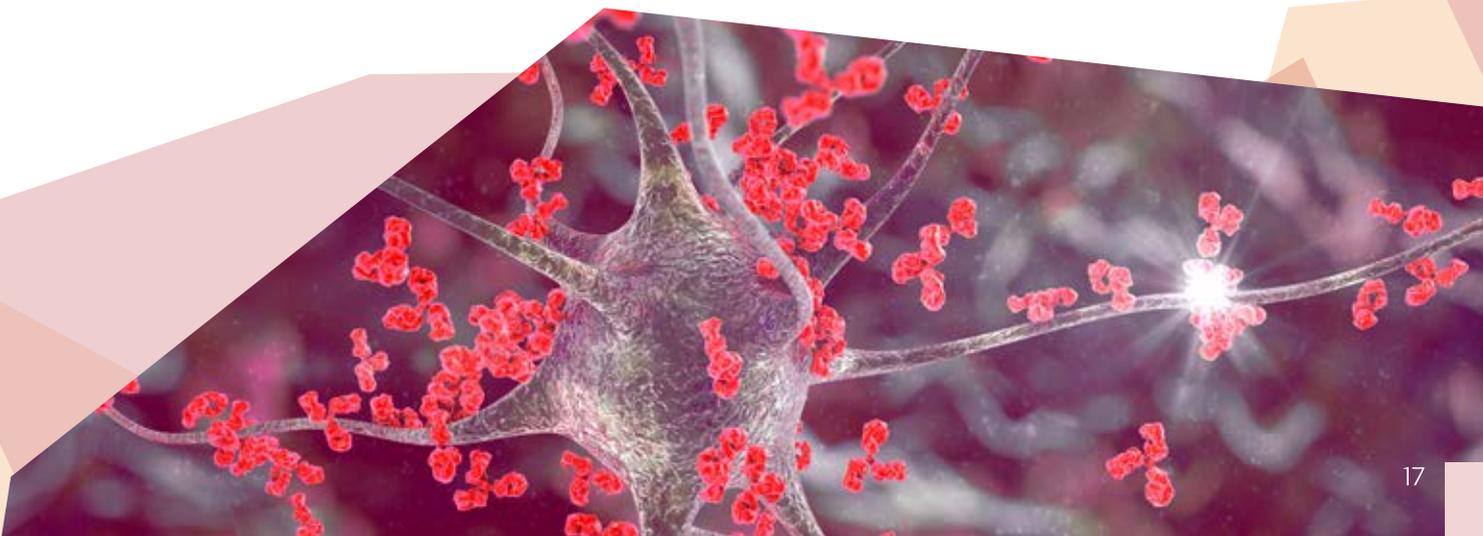
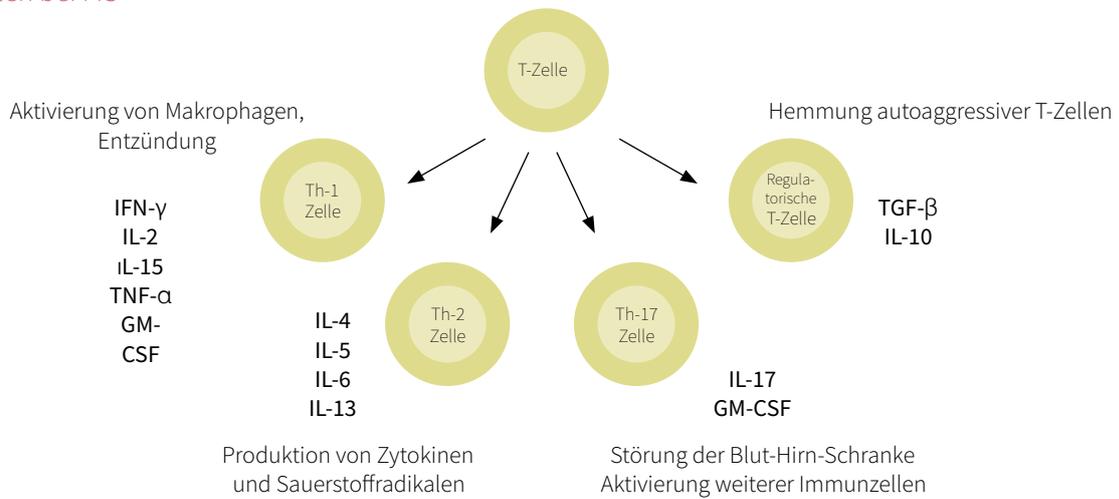
Diese Antikörper werden von B-Zellen produziert, die bereits ins ZNS vorgedrungen sind. Man spricht auch von „intrathekaler“ Immunglobulinsynthese (von lat. „intra“ für innerhalb und griech. „theka“ für Hülle, hier gemeint die Hirnhäute).⁴⁹

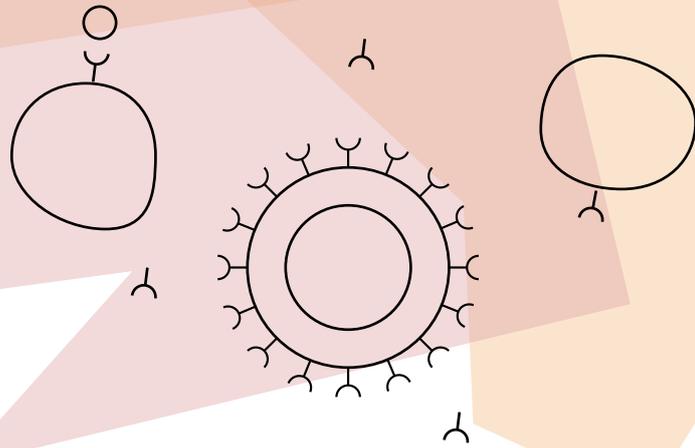
Vermutlich spielen Antikörper, die gegen Bestandteile von Nervenzellen oder Myelin gerichtet sind, eine direkte Rolle in Krankheitsentstehung und Verlauf. Die Bedeutung dieses Mechanismus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.⁵¹

B-Zellen bei MS



T-Zellen bei MS





B- UND T-ZELLEN: KOOPERATIONSPARTNER IM ENTZÜNDUNGSGESCHEHEN

Immunzellen, die aus der Peripherie (also aus dem Blut) in das zentrale Nervensystem einwandern, sind die eigentlichen Treiber der MS. Dies lässt sich auch an der Wirksamkeit von Medikamenten ablesen, die Lymphozyten daran hindern, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten und ins ZNS einzudringen.²⁵

Somit richtete sich die Therapieforschung bei der MS mehr und mehr darauf, möglichst genau diejenigen Immunzellen zu identifizieren, die hier die Hauptrolle spielen und deren Wechselspiel mit den Zellen und Strukturen des zentralen Nervensystems und des übrigen Immunsystems zu erforschen.

Die therapeutischen Anti-CD20-Antikörper wirken stärker gegen B-Zellen, die Antigene präsentieren und weniger gegen diejenigen, die Antikörper produzieren.⁵² Dies legt nahe, dass ihre direkte Kommunikation mit T-Zellen eine wichtige Rolle bei der MS spielt. Und zwar vor allem in der erhöhten Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen, der gegenseitigen Stimulation und der Präsentation von Antigenen gegenüber anderen Immunzellen.⁵³

Solche Mechanismen könnten durch das Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren begünstigt werden. Zum Beispiel kommen antigenpräsentierende Moleküle (MHC-Klasse II) auf B-Zellen in der Bevölkerung in mehreren Varianten vor. Manche dieser Varianten erhöhen das Risiko, an einer MS zu erkranken.⁵⁴ Genetische Varianten, die in den vergangenen Jahrzehnten identifiziert wurden, scheinen zudem die Aktivierung von B-Zellen und T-Helferzellen zu verstärken.⁵⁵

Gegenwärtig geht die neuroimmunologische Forschung davon aus, dass die Transmigration von bestimmten Lymphozyten-Subtypen in das ZNS die akuten Verschlechterungen (Schübe) verursacht, während beim allmählichen Fortschreiten der

Behinderung (Progression) auch Lymphozyten beteiligt sind, die sich bereits dauerhaft innerhalb des zentralen Nervensystems angesiedelt haben.⁵⁶ Man nimmt allerdings an, dass die anfangs entscheidende Bedeutung antigenspezifischer Lymphozyten im Erkrankungsverlauf sinkt und in späteren Stadien vor allem Bestandteile des angeborenen Immunsystems einen schleichenden Entzündungsprozess vorantreiben.^{57,58} Dies ist eine der möglichen Erklärungen dafür, warum mit den derzeitigen Medikamenten spätere Erkrankungsstadien therapeutisch deutlich schwieriger zu beeinflussen sind als das frühe schubförmige Stadium.⁵⁹

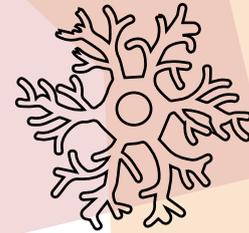
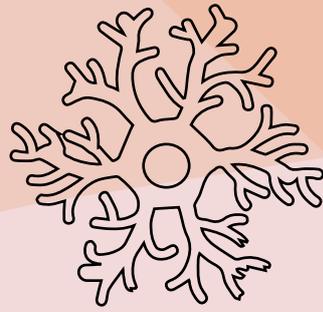
Es besteht ein gut bewiesener Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Krankheitsaktivität (klinische Schübe und im MRT nachweisbare entzündliche Läsionen) im Frühstadium der MS und dem Schweregrad der Behinderungsprogression später im Verlauf.⁶⁰ Daher ist es von entscheidender Bedeutung zu verstehen, was Immunzellen dazu veranlasst, in das ZNS einzudringen und wie sie bei Menschen mit MS entzündliche Läsionen und diffuse Entzündungsaktivität verursachen.

- T-Zellen wirken entweder direkt zytotoxisch (sie greifen z. B. myelinbildende Oligodendrozyten direkt an) oder sie stimulieren als Helferzellen andere Immunzellen, darunter B-Zellen sowie Mikroglia und Makrophagen als Fresszellen des angeborenen Immunsystems.⁶¹
- B-Zellen sind zentral für die Aktivierung von T-Zellen und fördern darüber hinaus die Angriffe auf ZNS-Strukturen über die Produktion von Antikörpern, etwa gegen Myelin. Diese Antikörper lösen komplementabhängige Zellzerstörungen oder Myelinabbau durch die im ZNS residenten Mikroglia und aus dem Blut eingewanderte Makrophagen aus.^{62,63}



GENAUER HINSEHEN!

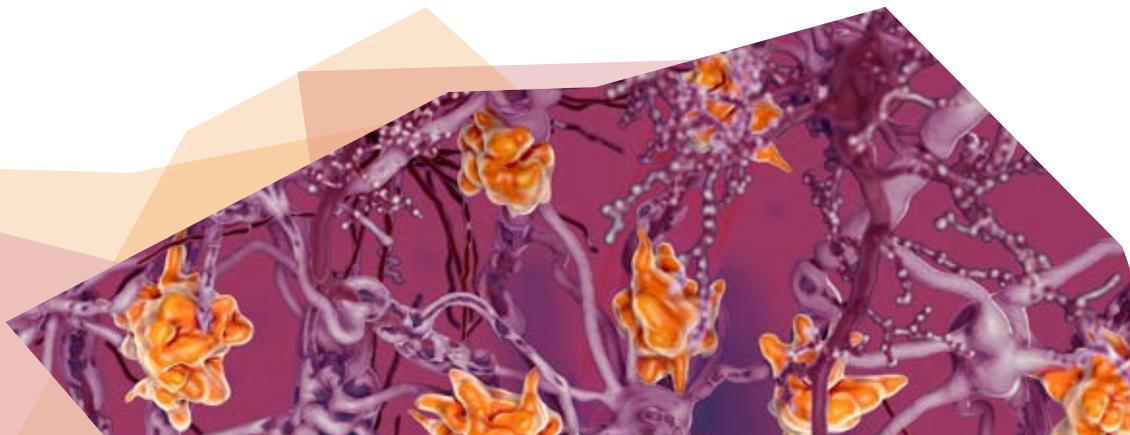
Eine Reihe von wirksamen MS-Therapien führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Verarmung der B-Gedächtniszellen oder hemmt ihren Übergang in das ZNS – während experimentelle Immuntherapien, die B-Gedächtniszellen stimulieren, in Studien den Verlauf einer MS verschlechterten. Dies ist ein starker Hinweis auf eine zentrale Rolle von B-Gedächtniszellen im Erkrankungsmechanismus der MS.⁶⁴



MIKROGLIA – AMOKLAUF DER IMMUNPATROUILLE IM GEHIRN

Das Gehirn verfügt mit den Mikrogliazellen über eigene spezialisierte Immunzellen, die sich selbstständig fortbewegen und im ZNS patrouillieren. Sie werden von eingewanderten T- und B-Zellen sowie deren Signalsubstanzen aktiviert und greifen dann gesundes Nervengewebe an.

Mikrogliazellen sind offenbar maßgeblich für die diffusen Schädigungen im Hirngewebe verantwortlich, die sich in der weißen Substanz, aber auch in der Hirnrinde abspielen.⁶⁵ Diese nicht herdförmig begrenzten Prozesse nehmen im Verlauf der Erkrankung zu und sind eine wichtige Ursache für die gegenüber Gesunden beschleunigte Abnahme des Hirnvolumens bei MS-Patienten.





IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI MS

Der Nachweis von abnormen Antikörpern im Liquor ist nach wie vor ein wichtiges Element der MS-Diagnostik. Bei Patienten, die wegen des Verdachts einer Multiplen Sklerose ärztlich untersucht werden, finden sich in der Laboranalyse des Liquors abnorme Antikörper, die sich als sogenannte „oligoklonale Banden“ aus Immunglobulin G zeigen.⁶⁶

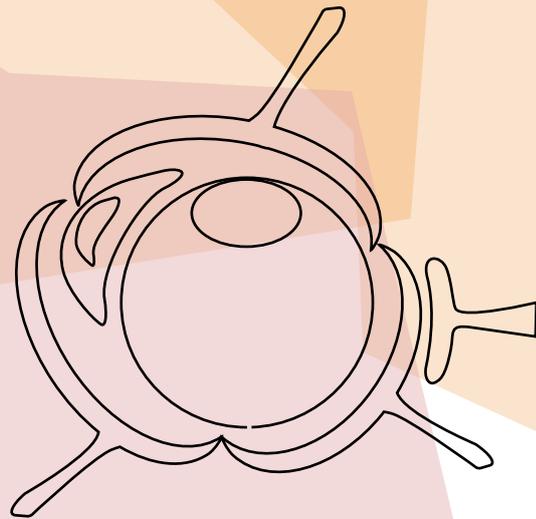
Diese Auffälligkeit im Liquorbefund stützt den Verdacht auf eine MS, kann jedoch auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS auftreten. Fehlen die oligoklonalen Banden, ist eine MS unwahrscheinlicher, jedoch gerade im Frühstadium keineswegs ausgeschlossen. Auch eine erhöhte Gesamtmenge von Immunglobulinen im Liquor, die auf Synthese von Antikörpern im ZNS hinweisen, gehört zum typischen Bild.⁶⁷ Immunzellen können bei MS gehäuft im Liquor vorhanden sein (normal $< 5/\mu\text{l}$), eine zu hohe Zellzahl ($> 50/\mu\text{l}$) spricht jedoch gegen eine MS.⁶⁸ Während die bislang genannten Messgrößen bei einer Reihe entzündlicher Erkrankungen auffällig sein können, gibt es einen Parameter, der sich in Untersuchungen als sehr MS-spezifisch erwies, nämlich die sogenannte MRZ-Reaktion.⁶⁹ Man bezeichnet damit die intrathekale Bildung von IgG-Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus, dem Erreger der Windpocken. Man geht hierbei von einer unspezifischen Immunaktivierung aus, die sich so nicht bei anderen entzündlichen Erkrankungen als der MS findet. Die MRZ-Reaktion kann deshalb differenzialdiagnostisch sehr hilfreich sein.

Um den Immunstatus bei MS-Patienten unter Therapie zu überwachen, wird unter den meisten Therapien

regelmäßig die Lymphozytenzahl im Blut bestimmt.⁷⁰ Auch die wiederholte Bestimmung von B- und T-Zellen kann je nach Therapie sinnvoll sein. In selteneren Fällen werden auch Subtypen dieser Zellarten untersucht.⁷⁰

Unter Therapie mit Natalizumab müssen regelmäßig Antikörper gegen das JC-Virus, den Erreger der PML, bestimmt werden, um Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko zu erkennen und rechtzeitig auf eine andere Therapie umstellen zu können.⁷⁰

Gegenwärtig in zahlreichen Studien untersucht werden sogenannte Neurofilament-Leichtketten (NfL), die im Blut mit neuen, hochempfindlichen immunologischen Methoden nachgewiesen werden können.⁷¹ NfL werden bei einer akuten Zerstörung von Nervenzellen im ZNS unabhängig vom Grund der Zerstörung freigesetzt und gelangen zum Teil ins Blut. Momentan wird noch untersucht, ob und wie sich dieser Marker außerhalb von Studien in der klinischen Praxis nutzen lässt, um Aussagen über die Krankheitsaktivität im einzelnen Menschen zu treffen.⁷² Eines der Probleme ist dabei, dass die NfL-Blutspiegel von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich sind und eine Festlegung nützlicher Normgrenzen deshalb schwierig ist, auch steigen die NfL-Blutspiegel mit zunehmendem Alter an.



WIRKPRINZIPIEN IMMUNOLOGISCHER THERAPIEN BEI MS

Lange Zeit standen zur Therapie der MS lediglich, nach heutigen Maßstäben schlecht untersuchte, unspezifische Immunsuppressiva zur Verfügung, die zudem für die Behandlung der MS nicht zugelassen waren. In den letzten 30 Jahren konnten dann, mit wachsendem Verständnis der immunologischen Prozesse, insgesamt etwa ein Dutzend verlaufsmodifizierende Medikamente entwickelt und seit 1995 nach und nach zugelassen werden.⁷³ Diese Medikamente ermöglichen eine effektive Kontrolle der autoaggressiven Immunprozesse bei MS. Sie lassen sich nach den Mechanismen ihrer Wirkung auf Immunzelle und Immunprozesse in vier Gruppen einteilen.⁷⁴

Zelldepletion

Depletierende Therapien (von lat. deplere, ausleeren) greifen bestimmte Leukozyten an und beseitigen sie aus dem Gesamtpool der Immunzellen. Ihre Wirkung beruht bei MS vermutlich vor allem auf der Depletion von Gedächtniszellen.⁴⁸

Hierzu gehören Anti-CD20-Antikörper, die Untergruppen von B-Zellen angreifen, vor allem aktivierte B-Zellen und B-Gedächtniszellen. Ausgenommen sind B-Stammzellen und B-Vorläuferzellen, auch Plasmazellen als Produzenten löslicher Antikörper, die weiterhin existieren. So bleiben wichtige Teile des Immungedächtnisses erhalten.

Kleinmolekulare depletierende Therapeutika reduzieren die Anzahl von B- und T-Lymphozyten, indem sie durch Einbau in die Erbsubstanz gezielt deren DNA-Synthese hemmen.⁷⁵

Etwas weniger gezielt ist die Wirkung von Anti-CD52-Antikörpern. Diese wirken langanhaltend nicht nur gegen Lymphozyten, sondern weniger lang auch gegen andere Leukozyten wie Monozyten und NK-Zellen.⁷⁶

Migrationshemmung

Die Fähigkeit von Lymphozyten zu migrieren, d. h. in Gewebe einzuwandern und aus Immunorganen auszuwandern, spielt eine wesentliche Rolle für ihre krankheitsfördernde und normale Funktion. Migrationshemmer verhindern das Auswandern von Lymphozyten aus lymphatischen Geweben, u. a. den Lymphknoten. Damit werden sie auch vom zentralen

Nervensystem ferngehalten.⁷⁷ Ein weiterer molekularer Angriffspunkt ist die Blockade von sogenannten Adhäsionsmolekülen,⁷⁸ die sich vor allem auf T-Helferzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten finden und deren Einwanderung in Entzündungsherde des ZNS ermöglichen.

Proliferationshemmung

Proliferationshemmer behindern die Zellteilung von Lymphozyten z. B. über die Hemmung von Enzymen, die für die Herstellung von DNA-Bausteinen unverzichtbar ist.⁷⁹

Der Effekt ist eine selektive Immunsuppression: Die Anzahl von Lymphozyten, die für die MS-typische Invasion ins ZNS zur Verfügung stehen wird reduziert.

Immunmodulation

Die Wirkmechanismen der injizierbaren Immunmodulatoren sind nicht vollständig bekannt und sehr wahrscheinlich vielfältig.⁸⁰ Sie imitieren körpereigene Myelinbestandteile oder Signalmoleküle, hemmen

antigenpräsentierende Zellen, stimulieren regulatorische T-Zellen und können entzündungshemmende Effekte haben.

Ein kleiner Selbsttest

Die folgenden 16 Fragen dienen der Kontrolle des neu erworbenen Wissens. Nur jeweils eine Antwort ist richtig. Viel Erfolg!



RICHTIG ODER FALSCH

1. DIE MULTIPLE SKLEROSE IST ...

- A** ... eine immunvermittelte Erkrankung.
- B** ... eine Autoimmunerkrankung mit definierten Autoantigenen.
- C** ... Ausdruck einer übertragbaren chronischen Virusinfektion.

2. WELCHER WIRKMECHANISMUS WIRD VON AKTUELL ZUGELASSENEN MS-MEDIKAMENTEN NICHT GENUTZT?

- A** Zelldepletion
- B** Immunzell-Adhäsionsblockade
- C** Nervenfasern-Neubildung (Neuroregeneration)

3. WELCHER IMMUNOLOGISCHE LABORBEFUND FINDET SICH BEI MS AM HÄUFIGSTEN?

- A** Identische oligoklonale Banden in Serum und Liquor
- B** Oligoklonale Banden nur im Liquor, nicht jedoch im Serum
- C** Oligoklonale Banden nur im Serum, nicht jedoch im Liquor

4. WELCHE FAKTOREN WERDEN ALS AUSLÖSER DER MS DISKUTIERT?

- A** Virusinfektionen
- B** Allergien
- C** Anorexie

5. DIE BLUT-HIRN-SCHRANKE ...

- A** ... ist in akut entzündeten MS-Läsionen durchlässiger für Immunzellen.
- B** ... verhindert den Zutritt von Mikrogliazellen ins ZNS.
- C** ... kann in ihrer Funktion kernspintomographisch nicht untersucht werden.

6. KONSEQUENZEN DER ENTZÜNDUNGSAKTIVITÄT BEI MS SIND ...

- A** Demyelinisierung und Axonuntergang
- B** Verlust an Konnektivität
- C** Antwort 1 und 2 sind beide richtig.

7. MIKROGLIAZELLEN...

- A** ... dichten die Blut-Hirn-Schranke ab.
- B** ... sind gehirneigene Fresszellen, die bei MS Schäden verursachen können.
- C** ... hindern T-Zellen an der Aktivierung von B-Zellen.

8. DIE SOGENANNTEN MRZ-REAKTIONEN ...

- A** ... ist Ausdruck einer aktiven Infektion mit Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus.
- B** ... ist spezifischer für die Multiple Sklerose als die sogenannten oligoklonalen Banden.
- C** ... ist Ausdruck des Unbehagens gegenüber maschinenlesbaren Ausweisdokumenten.

9. WELCHER DER FOLGENDEN MECHANISMEN WIRD IN DER MS-THERAPIE NICHT GENUTZT?

- A** Stimulation regulatorischer T-Zellen
- B** Hemmung antigenpräsentierender Zellen
- C** Spezifische Depletion von Mikrogliazellen

10. NEUROPLASTIZITÄT ERMÖGLICHT ...

- A** ... die exakte Wiederherstellung neuronaler Verschaltungen.
- B** ... die Kompensation von Schäden an neuronalen Netzen durch Umbau und Neuverschaltung.
- C** ... die flexible Verformung von Hirngewebe bei entzündungsbedingter Schwellung.

11. MS-ENTZÜNDUNGSAKTIVITÄT ...

- A** ... betrifft ausschließlich die weiße Substanz.
- B** ... ist stets lokal begrenzt.
- C** ... schädigt häufig auch die graue Substanz.

12. B-ZELLEN KÖNNEN BEI DER MS ...

- A** ... Antigene präsentieren, T-Zellen aktivieren, Antikörper produzieren.
- B** ... T-Zellen abtöten.
- C** ... Mikrogliazellen bei der Einwanderung in entzündliche Zonen hemmen.

13. DIE IMMUNOLOGISCHEN PROZESSE BEI SCHUBFÖRMIGER UND PROGREDIENTER MS ...

- A** ... sind grundlegend verschieden.
- B** ... überlappen sich.
- C** ... lassen sich bisher therapeutisch nicht beeinflussen.

14. „NEUROINFLAMMATION“ ...

- A** ... bezeichnet Entzündungen, die im Nervengewebe stattfinden.
- B** ... ist die Reaktion von Nervengewebe auf Verbrennungen.
- C** ... schließt Entzündungen in der grauen Substanz aus.

15. DIE KONTRASTMITTELAUFNAHME EINER LÄSION IM MRT-BILD ...

- A** ... zeigt einen lokalen Verlust an Myelin an.
- B** ... ist ein Zeichen für die entzündungsbedingte Undichtigkeit der Blut-Hirn-Schranke.
- C** ... findet sich bei chronisch-progredienten Verläufen grundsätzlich nicht (mehr).

16. EINE FRÜHE WIRKSAME KONTROLLE DER ENTZÜNDUNGSAKTIVITÄT ...

- A** ... bringt die MS zur Abheilung.
- B** ... kann den langfristigen Verlauf der MS günstig beeinflussen.
- C** ... ist als Therapieprinzip verlassen worden.

Die Auflösung hält Ihr Novartis-Außendienstmitarbeiter für Sie bereit.



Abkürzungen

	Abkürzung
BLUT-HIRN-SCHRANKE	BHS
CLUSTER OF DIFFERENTIATION	CD
DESOXYRIBONUKLEINSÄURE	DNA
EPSTEIN-BARR-VIRUS	EBV
HAUPTHISTOKOMPATIBILITÄTSKOMPLEXMOLEKÜLE	MHC
JOHN-CUNNINGHAM-VIRUS	JCV
MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE	MRT
MASERN-, RÖTELN- UND VARIZELLA-ZOSTER-VIRUS	MRZ
MULTIPLE SKLEROSE	MS
NEUROFILAMENT-LEICHTKETTEN	NfL
PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKOENZEPHALOPATHIE	PML
ZENTRALES NERVENSYSTEM	ZNS

Quellen

- 1 Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *J Transl Autoimmun.* 2020 Jan 28;3:100039.
- 2 Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 29763024.
- 3 Matthews PM. Chronic inflammation in multiple sclerosis - seeing what was always there. *Nat Rev Neurol.* 2019 Oct;15(10):582-593.
- 4 Tobore TO. Oxidative/Nitroxidative Stress and Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci.* 2020 Aug 7. 32767188.
- 5 Absinta M, Lassmann H, Trapp BD. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2020 Jun;33(3):277-285. doi: 10.1097/WCO.0000000000000818. PMID: 32324705; PMCID: PMC7337978.
- 6 Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015 Sep;5(9):e00362.
- 7 Holroyd KB, Manzano GS, Levy M. Update on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020 Nov;31(6):462-468.
- 8 Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Mar 1;8(3):a028936.
- 9 Mechelli R, Umeton R, Manfrè G, Romano S, Buscarinu MC, Rinaldi V, Bellucci G, Bigi R, Ferraldeschi M, Salveti M, Ristori G. Rewiring GWAS Data to Understand the Role of Nongenetic Factors in MS Etiopathogenesis. *Genes (Basel).* 2020 Jan 14;11(1):97.
- 10 Sakoda A, Matsushita T, Nakamura Y, Watanabe M, Shinoda K, Masaki K, Isobe N, Yamasaki R, Kira JI. Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Feb;38:101872.
- 11 Asouri M, Sahaian MA, Karimpoor M, Fattahi S, Motamed N, Doosti R, Amirbozorgi G, Sadaghiani S, Mahboudi F, Akhavan-Niaki H. Molecular Detection of Epstein-Barr Virus, Human Herpes Virus 6, Cytomegalovirus, and Hepatitis B Virus in Patients with Multiple Sclerosis. *Hepatitis East J Dig Dis.* 2020 Jul;12(3):171-177.
- 12 Yeh WZ, Gresle M, Jokubaitis V, Stankovich J, van der Walt A, Butzkueven H. Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. *Br J Pharmacol.* 2020 Sep;177(18):4113-4133.
- 13 Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miquad M, Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Cureus.* 2020 Aug 5;12(8):e9564.
- 14 Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.* 2019 Jan;26(1):27-40.
- 15 Montgomery TL, Künstner A, Kennedy JJ, Fang Q, Asarian L, Culp-Hill R, D'Alessandro A, Teuscher C, Busch H, Kremenov DN. Interactions between host genetics and gut microbiota determine susceptibility to CNS autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Oct 19;202002817.
- 16 Gerdes LA, Yoon H, Peters A. Mikrobiota und Multiple Sklerose [Microbiota and multiple sclerosis]. *Nervenarzt.* 2020 Oct 12. German. doi: 10.1007/s00115-020-01012-w. Epub ahead of print. PMID: 33044577.
- 17 Fang P, Kazmi SA, Jameson KG, Hsiao EY. The Microbiome as a Modifier of Neurodegenerative Disease Risk. *Cell Host Microbe.* 2020 Aug 12;28(2):201-222.
- 18 Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *J Transl Autoimmun.* 2020 Jan 28;3:100039.
- 19 Owens GP, Gilden D, Burgooon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2011 Dec;17(6):659-76.
- 20 Geginat J, Paroni M, Pagani M, Galimberti D, De Francesco R, Scarpini E, Abrignani S. The Enigmatic Role of Viruses in Multiple Sclerosis: Molecular Mimicry or Disturbed Immune Surveillance? *Trends Immunol.* 2017 Jul;38(7):498-512.
- 21 Lopes Pinheiro MA, Kooij G, Mizee MR, Kamermans A, Enzmann G, Lyck R, Schwanninger M, Engelhardt B, de Vries HE. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Mar;1862(3):461-71.
- 22 Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Mar 1;8(3):a028936.
- 23 Moser T, Aktgün K, Proschmann U, Sellner J, Ziemssen T. The role of TH17 cells in multiple sclerosis: Therapeutic implications. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102647.
- 24 van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol.* 2020 May 8;11:760.
- 25 Jelcic I, Sospedra M, Martin R. When a T cell engages a B cell: novel insights in multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2020 Aug 24;150:w20330.
- 26 Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019 Jan 10;9:3116.
- 27 Strachan-Whaley M, Rivest S, Yong WM. Interactions between microglia and T cells in multiple sclerosis pathobiology. *J Interferon Cytokine Res.* 2014 Aug;34(8):615-22.
- 28 Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):169-180.
- 29 Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017 Mar 1;140(3):527-546.
- 30 Lassmann H. Targets of therapy in progressive MS. *Mult Scler.* 2017 Oct;23(12):1593-1599.
- 31 Andriavozou A, Dardiotis E, Artemiadias A, Sokratos M, Siokas V, Tsouris Z, Aloizou AM, Nikolaidis I, Bakirtzis C, Tsigoulis G, Deretzi G, Grigoriadis N, Bogdanos DP, Hadjigeorgiou GM. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Auto Immun Highlights.* 2019 Aug 10;10(1):7.
- 32 Pontillo G, Petracca M, Coccozza S, Brunetti A. The Development of Subcortical Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: One Size Does Not Fit All. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Sep;41(9):E80-E81.
- 33 Reali C, Magliozzi R, Roncaroli F, Nicholas R, Howell OW, Reynolds R. B cell rich meningeal inflammation associates with increased spinal cord pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2020 Jul;30(4):779-793.
- 34 Rubin R. „Smoldering“ Brain Lesions Might Signal Severe Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019 Sep 24;322(12):1133.
- 35 Zivadnov R, Stosic M, Cox JL, Ramasamy DP, Dwyer MG. The place of conventional MRI and newly emerging MRI techniques in monitoring different aspects of treatment outcome. *J Neurol.* 2008 Mar;255 Suppl 1:61-74.
- 36 Drobay A, Yuen KS, Muthuraman M, Reitz SC, Fleischer V, Klein J, Gracien RM, Ziemann U, Deichmann R, Zipp F, Gross C. Changes in brain functional connectivity patterns are driven by an individual lesion in MS: a resting-state fMRI study. *Brain Imaging Behav.* 2016 Dec;10(4):1117-1126.
- 37 Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Pavone L, Mandolesi G, Musella A, Gentile A, Gilio L, Centonze D, Buttarì F. Modeling Resilience to Damage in Multiple Sclerosis: Plasticity Meets Connectivity. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 24;21(1):143.
- 38 Tommasin S, De Giglio L, Ruggieri S, Petsas N, Gianni C, Pozzilli C, Pantano P. Relation between functional connectivity and disability in multiple sclerosis: a non-linear model. *J Neurol.* 2018 Dec;265(12):2881-2892.
- 39 Fleischer V, Muthuraman M, Anwar AR, Gonzalez-Escamilla G, Radetz A, Gracien RM, Bittner S, Luessi F, Meuth SG, Zipp F, Gross C. Continuous reorganization of cortical information flow in multiple sclerosis: A longitudinal fMRI effective connectivity study. *Sci Rep.* 2020 Jan 21;10(1):806.
- 40 Abel S, Vavasour I, Lee LE, Johnson P, Ackermans N, Chan J, Dvorak A, Schabas A, Wiggemmer V, Tam R, Kuan AJ, Morrow SA, Wilken J, Laule C, Rauscher A, Bhan V, Sayao AL, Devonshire V, Li DK, Carruthers R, Traboulsee A, Kolind SH. Myelin Damage in Normal Appearing White Matter Contributes to Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* 2020 Mar;30(2):205-211.
- 41 Charalambous T, Clayden JD, Powell E, Prados F, Tur C, Kanber B, Chard D, Ourselin S, Wheeler-Kingshott CAMG, Thompson AJ, Toosy AT. Disrupted principal network organisation in multiple sclerosis relates to disability. *Sci Rep.* 2020 Feb 27;10(1):3620.
- 42 Meijer KA, Steenwijk MD, Douw L, Schoonheim MM, Geurts JGG. Long-range connections are more severely damaged and relevant for cognition in multiple sclerosis. *Brain.* 2020 Jan 1;143(1):150-160.
- 43 Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Pavone L, Mandolesi G, Musella A, Gentile A, Gilio L, Centonze D, Buttarì F. Modeling Resilience to Damage in Multiple Sclerosis: Plasticity Meets Connectivity. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 24;21(1):143.
- 44 Bertoli M, Tecchio F. Fatigue in multiple sclerosis: Does the functional or structural damage prevail? *Mult Scler.* 2020 Mar 12;1352458520912175. 9.
- 45 Soares JM, Conde R, Magalhães R, Marques P, Magalhães R, Gomes L, Gonçalves OF, Arantes M, Sampaio A. Alterations in functional connectivity are associated with white matter lesions and information processing efficiency in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav.* 2020 Feb 29 doi: 10.1007/s11682-020-00264-z.
- 46 Koutsouraki E, Kalatha T, Grosi E, Koukoulidis T, Michmizos D. Cognitive decline in Multiple Sclerosis patients. *Hell J Nucl Med.* 2019 Jan-Apr;22 Suppl:75-81.
- 47 Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MA, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, Hernández-Navarro VE, Sánchez-López AL, Alatorre-Jiménez MA. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res.* 2014 Nov;45(8):687-97.
- 48 Shirani A, Stüve O. Natalizumab: Perspectives from the Bench to Bedside. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec 3;8(12):a029066.
- 49 Florou D, Katsara M, Feehan J, Dardiotis E, Apostolopoulos V. Anti-CD20 Agents for Multiple Sclerosis: Spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab. *Brain Sci.* 2020 Oct 20;10(10):E758.
- 50 Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019 Apr 12;10:726.
- 51 Prineas JW, Parratt JDE. Multiple sclerosis: Serum anti-CNS autoantibodies. *Mult Scler.* 2018 Apr;24(5):610-622.
- 52 Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2012 Nov 5;8(11):613-23.
- 53 Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, Sørensen PS, Hohlfeld R, Hauser SL. Expert Panel of the 27 ECF Annual Meeting. The role of B cells in Multiple Sclerosis and related disorders. *Ann Neurol.* 2020 Oct 9.
- 54 Tsai S, Santamaria P. MHC Class II Polymorphisms, Autoreactive T-Cells, and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2013 Oct 10;4:321.
- 55 Parnell GP, Booth DR. The Multiple Sclerosis (MS) Genetic Risk Factors Indicate both Acquired and Innate Immune Cell Subsets Contribute to MS Pathogenesis and Identify Novel Therapeutic Opportunities. *Front Immunol.* 2017 Apr 18;8:425.
- 56 Bell L, Lenhart A, Rosenwald A, Monoranon CM, Berberich-Siebelt F. Lymphoid Aggregates in the CNS of Progressive Multiple Sclerosis Patients Lack Regulatory T Cells. *Front Immunol.* 2020 Jan 15;10:3090.
- 57 Saferding V, Blüml S. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102382.
- 58 Jäckle K, Zeis T, Schaeren-Wiemers N, Junker A, van der Meer F, Kramann N, Stadelmann C, Brück W. Molecular signature of slowly expanding lesions in progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2020 Jul 1;143(7):2073-2088. doi: 10.1093/brain/awaa158.
- 59 He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, Kubala Haidova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lyck R, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Larochelle C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):307-316.
- 60 Tsantes E, Curti E, Collura F, Bazzurri V, Fiore A, Granella F. Five- and seven-year prognostic value of new effectiveness measures (NEDA, MEDA and six-month delayed NEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020 Jul 15;414:116827.
- 61 Böker B, Schütt C, Fleischer B. Grundwissen Immunologie. Springer Spektrum 2019.
- 62 Borucki DM, Toutouji A, Couch C, Mallah K, Rohrer B, Tomlinson S. Complement-Mediated Microglial Phagocytosis and Pathological Changes in the Development and Degeneration of the Visual System. *Front Immunol.* 2020 Sep 24;11:566892.
- 63 Liu Y, Given KS, Owens GP, MacKlin WB, Bennett JL. Distinct patterns of glia repair and remyelination in antibody-mediated demyelination models of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Glia.* 2018 Dec;66(12):2575-2588.
- 64 Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2012 Nov 5;8(11):613-23.
- 65 Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends Mol Med.* 2019 Feb;25(2):112-123.
- 66 Pryce G, Baker D. Oligoclonal bands in multiple sclerosis: Functional significance and therapeutic implications. Does the specificity matter? *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Oct;25:131-137.
- 67 Gudowska-Sawczuk M, Tarasiuk J, Kulakowska A, Kochanowicz J, Mroczko B. Kappa Free Light Chains and Igg Combined in a Novel Algorithm for the Detection of Multiple Sclerosis. *Brain Sci.* 2020 May 27;10(6):324.
- 68 Allen JC, Sheremata W, Cosgrove JB, Osterland K, Shea M. Cerebrospinal fluid T and B lymphocyte kinetics related to exacerbations of multiple sclerosis. *Neurology.* 1976 Jun;26(6 Pt 1):579-83.
- 69 Janius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit HF, Akman-Demir G, Wick M, Wildemann B. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol.* 2017 Mar;264(3):453-466.
- 70 Gesundheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS) Therapiehandbuch Januar 2020.
- 71 Kapoor R, Smith KE, Allegretta M, Arnold DL, Carroll W, Comabella M, Furlan R, Harp C, Kuhle J, Leppert D, Plavina T, Sellebjerg F, Sincoc C, Teunissen CE, Topalli I, von Raison F, Walker E, Fox RJ. Serum neurofilament light as a biomarker in progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2020 Sep 8;95(10):436-444.
- 72 Varhaug KN, Torkildsen Ø, Myhr KM, Vedeler CA. Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019 Apr 5;10:338.
- 73 Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmudi Z, Mousavi MJ, Aslani S. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res.* 2019 Jan;68(1):25-38.
- 74 Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2019 Jun;32(3):365-377.
- 75 Rocha Cabrero F, Morrison EH. Cladribine. 2020 Aug 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 31424891.
- 76 Willis MD, Robertson NP. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Sep;16(9):84.
- 77 Cohan S, Lucassen E, Smoot K, Brink J, Chen C. Sphingosine-1-Phosphate: Its Pharmacological Regulation and the Treatment of Multiple Sclerosis: A Review Article. *BioMedicine.* 2020 Jul 18;8(7):227.
- 78 Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol.* 2020 Sep 24;11:545642.
- 79 Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs.* 2014 Apr;74(6):659-74.
- 80 Kieseier BC. The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2011 Jun 1;25(6):491-502.

Bildnachweis:

Titel: © enot-poloskun-istockphoto.com; S. 3: © Halfpoint-istockphoto.com; S. 9: © cgtoolbox-istockphoto.com; S. 13: © utah778-istockphoto.com; S. 17: © Dr_Microbe-istockphoto.com; S. 20: © selvanegra-istockphoto.com; S. 21: © urfinguss-istockphoto.com; S. 24: © damircudic-istockphoto.com;

Treten Sie mit uns in Kontakt

Haben Sie **medizinische Fragen** zu Novartis-Produkten oder Ihrer Erkrankung, die mit Novartis-Produkten behandelt wird, dann kontaktieren Sie uns, den medizinischen InfoService der Novartis Pharma, gerne unter:

- ☎ Telefon: 0911 - 273 12 100*
- Fax: 0911 - 273 12 160
- E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
- Internet: www.infoservice.novartis.de
- Live-Chat: www.chat.novartis.de

*Mo. – Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr

Das MS und Ich-Servicecenter erreichen Sie unter:

- ☎ Telefon: 0 800 - 987 00 08**
- E-Mail: info@msundich.de
- Internet: www.msundich.de

**gebührenfrei Mo. – Fr. von 10:00 bis 17:00 Uhr



Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
www.novartis.de

NOVARTIS