



MODUL 1:

Multiple Sklerose verstehen

Deutsche Version



MODUL 1: Multiple Sklerose verstehen



1 Warum das Verständnis der Pathophysiologie der Multiplen Sklerose (MS) die Patientenversorgung verbessert

Intro

Für MS-Schwestern ist es wichtig, die pathophysiologischen (=krankheitsverursachenden) Faktoren zu kennen, die den Verlauf der MS mitbestimmen. Auf diese Weise stehen ihnen wichtige Informationen zur Verfügung, um die Fragen der Patienten zu den Ursachen ihrer Erkrankung und den Auswirkungen der Erkrankung auf ihr zukünftiges Leben beantworten zu können. Mit Hilfe dieser Aufklärung und Beratung können sich die Patienten, ihre Familie und ihre Betreuer ein realistisches Bild vom Krankheitsverlauf machen, die Vorteile der Behandlung beurteilen und angemessene Erwartungen an den Umgang mit der Behandlung stellen.

Anhand der Pathophysiologie können auch die verschiedenen Symptome erläutert werden, die bei Personen mit MS auftreten, und das dementsprechende Wissen unterstützt die Festlegung der Therapieziele sowie die Optimierung derzeitiger und zukünftiger Therapieformen. Außerdem kann durch das Verständnis für die Pathophysiologie der MS besser eingeschätzt werden, wie eine Person mit MS auf die Behandlung ansprechen wird. Sie vermittelt zudem wertvolle Einblicke, wie mögliche Nebenwirkungen, die während der Therapien auftreten, identifiziert und behandelt werden können.

2 Demographische Daten zur MS



2.1 Lernziele

Nach dem Durcharbeiten dieses Abschnitts sollten Sie in der Lage sein:

- die Bedeutung der Pathophysiologie für das Verständnis der MS zu erkennen.
- die verschiedenen Formen der MS zu unterscheiden
- die genetischen und umweltbedingten Faktoren zu kennen, die das Auftreten der MS beeinflussen.

2.2 Überblick über die MS

Die Häufigkeit an Neuerkrankungen (Inzidenz) von MS ist weltweit unterschiedlich und es scheint so, als gäbe es geografische Einflussfaktoren sowie einen genetischen Hintergrund. Nach Schätzungen sind weltweit bis zu 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt. Die Erkrankung tritt vermehrt in kühleren Klimazonen auf. Global beträgt die geschätzte mittlere Inzidenz der MS 2,5 pro 100.000 pro Jahr (mit einer Spanne von 1,1 - 4). Regional betrachtet ist die geschätzte mittlere Inzidenz der MS in Europa am höchsten (3,8 pro 100.000), gefolgt vom östlichen Mittelmeerraum (2), Amerika (1,5), dem westlichen Pazifik (0,9) und Afrika (0,1). Es erkranken zwei- bis dreimal so viele Frauen wie Männer. Im Alter zwischen 20 bis 40 Jahren ist die Inzidenz am höchsten.



In Europa beträgt die geschätzte mittlere Inzidenzrate für MS ca. 4 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Frauen doppelt so häufig an MS erkranken wie Männer.

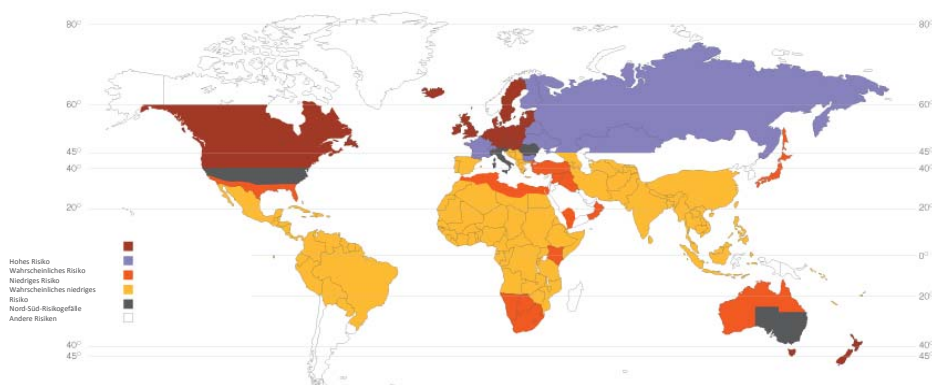


Abb. 1 – Geografische Verteilung von Multipler Sklerose

In europäischen Ländern ist die geschätzte Inzidenz von MS am höchsten, beispielsweise in der Schweiz (5 pro 100.000 pro Jahr), in Österreich (3) oder Deutschland (2,85) (Abb. 2 und 3).

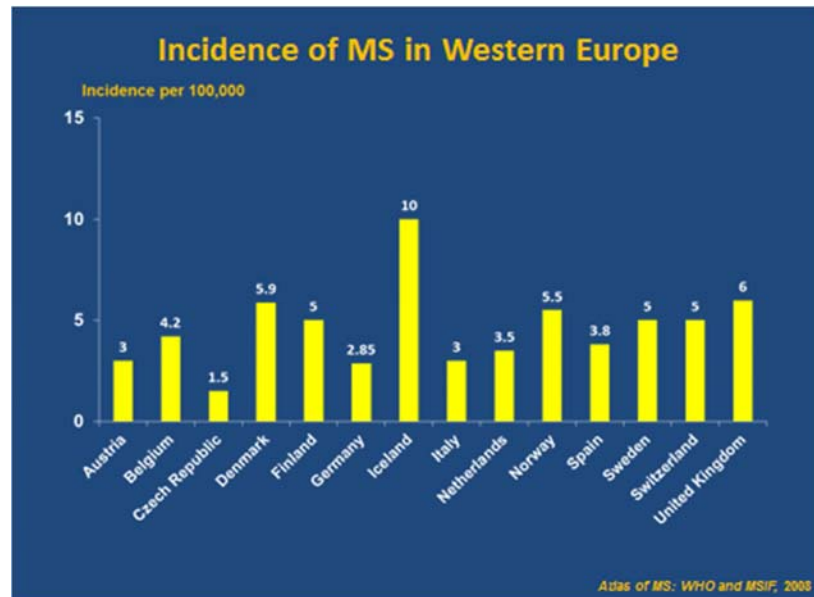


Abb. 2 – Jährliche Inzidenz von MS in Westeuropa

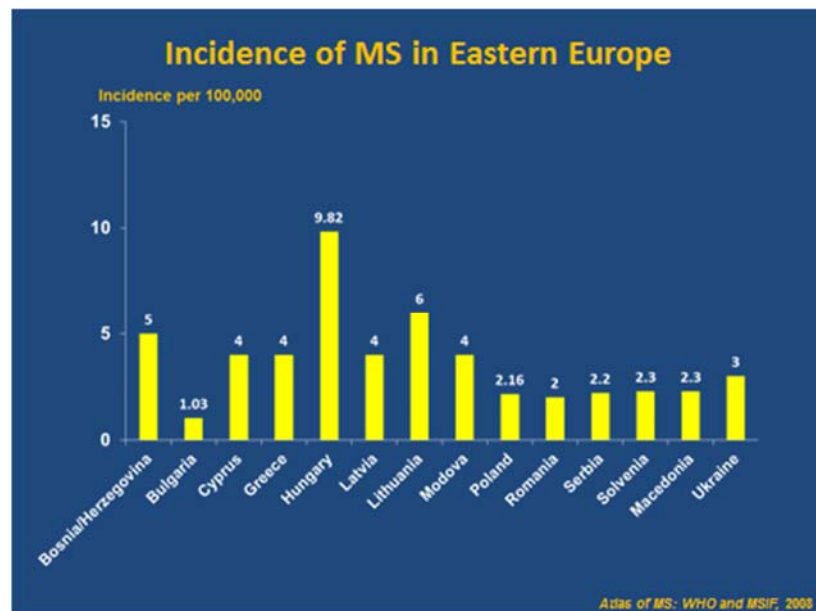


Abb. 3 – Jährliche Inzidenz von MS in Osteuropa

MS ist die häufigste chronische neurologische Krankheit bei jungen Erwachsenen. Es handelt sich um eine destruierende Autoimmunkrankheit (=fortschreitendes Überreagieren des Immunsystems mit Schädigung des eigenen Körpers) mit progressivem Verlauf, bei der eine Entzündung des zentralen Nervensystems (ZNS) auftritt (überwiegend in der weißen Substanz), die durch eine Wechselwirkung zwischen Genen und der Umwelt hervorgerufen wird. Die Erkrankung beginnt meist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren und tritt bei jungen Frauen häufiger auf als bei Männern. Bei Männern hingegen tritt die Krankheit häufiger später auf und dann mit einer schlechteren Prognose. Bei beiden Geschlechtern wird die Diagnose häufig zu einem Zeitpunkt gestellt, zu dem die Verantwortung für Familie und Beruf besonders hoch ist. Dies kann wiederum für die Familie ernsthafte sozioökonomische Auswirkungen haben.

MS kann verschiedenartige neurologische Beeinträchtigungen hervorrufen, die sich bei jedem einzelnen Erkrankten völlig unterschiedlich darstellen können. Da Schädigungen im gesamten ZNS auftreten können, kann die MS viele verschiedene Besorgnis erregende neurologische Symptome verursachen wie Fatigue, Sehstörungen, Harn- und Stuhlinkontinenz, Bewegungseinschränkungen, Spastizität, Tremor, Gefühlsstörungen, Schmerzen, sexuelle Funktionsstörungen, Depression und kognitive Störungen. Bei vielen an MS erkrankten Personen treten ein oder mehrere Symptome häufig schubartig auf und bessern sich ganz oder teilweise nach Tagen oder Wochen. Später entwickelt sich bei einem Großteil eine progressive (fortschreitende) Behinderung. Aufgrund dieser Vielfalt an Symptomen und des unvorhersehbaren Verlaufs zählt die MS zu den schwersten neurologischen Krankheiten mit den größten Herausforderungen bei deren Bewältigung.

In der Vergangenheit schwankten die Angaben aus Studien, die die Überlebenszeit der an MS erkrankten Personen untersuchten, äußerst stark, aktuellere Untersuchungen haben jedoch einige reproduzierbare statistische Daten hervorgebracht. So wurde beispielsweise unlängst berichtet, dass bei an MS erkrankten Briten die Sterblichkeit 3,5-mal höher ist als bei der Allgemeinbevölkerung. In einer norwegischen Studie wurde die mediane Überlebenszeit ab Beginn der MS-Erkrankung mit 41 Jahren im Vergleich zu 49 Jahren in der entsprechenden Allgemeinbevölkerung angegeben und die Sterblichkeit war 2,5-mal höher. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine große kanadische Studie, in der herausgefunden wurde, dass die 6.917 untersuchten MS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine um etwa 6 Jahre kürzere Überlebenszeit hatten.



MS ist die häufigste chronische neurologische Krankheit bei jungen Erwachsenen. Bei Männern tritt die Krankheit häufiger später auf und dann mit einer schlechteren Prognose. MS kann unvorhersehbare und verschiedenartige neurologische Beeinträchtigungen hervorrufen, die sich bei jedem einzelnen Erkrankten völlig unterschiedlich darstellen können.



Reflektierendes Lernziel

Wie kann ich meine Fähigkeit, mit meinen Patienten über MS zu sprechen, durch eine bessere Einschätzung der zugrunde liegenden Ursachen verbessern?

2.3 Definition und Klassifikation der Multiplen Sklerose

Wir haben bereits gelernt, dass bei MS die unterschiedlichsten klinischen Symptome in wechselndem Ausmaß mit hoher Variabilität auftreten können. Daher ist es unerlässlich, in Gesprächen das individuelle Krankheitsbild sorgsam zu formulieren und den Patienten verständlich zu vermitteln, dass jede Art der MS-Erkrankung von Patient zu Patient höchst unterschiedlich ist und einen individuellen Verlauf im jeweiligen Leben des Betroffenen nehmen wird. Außerdem ist zu beachten, dass der Umfang der Behinderungen bei jeder an MS erkrankten Person unterschiedlich ist und dass sich Prognosen und Funktionseinschränkungen bei jedem einzelnen Betroffenen vollständig anders darstellen können. Es gibt mehrere definierte Stadien und Arten der MS-Erkrankung. Diese werden nachfolgend erläutert.



Stellen Sie sicher, dass die Patienten begreifen, dass jede Art der MS-Erkrankung einen individuellen Verlauf im jeweiligen Leben des Betroffenen nehmen wird.

Nachfolgend werden die vier häufigsten Verlaufsformen kurz beschrieben. Kurzgefasst gibt es die folgenden Verlaufsformen:

2.3.1 Schubförmig-remittierende MS (Relapsing Remitting MS, RR-MS)

RR-MS ist die am häufigsten auftretende Form der MS und liegt bei 85 % der MS-Patienten am Beginn ihrer Erkrankung vor. Sie ist gekennzeichnet durch klar definierte Schübe (akute Verschlechterung der neurologischen Funktionen über mehr als 24 Stunden Dauer). Die neurologischen Symptome halten mindestens 24 Stunden, meist jedoch einige Tage bis wenige Wochen an und bilden sich dann ganz oder teilweise über Tage bis Wochen wieder zurück. Eine komplette Rückbildung der Symptome nennt man Remission. Es können jedoch auch nach jedem Schub bleibende Beschwerden (Residuen) zurückbleiben.



RR-MS ist mit 85 % die am Beginn der Erkrankung am häufigsten auftretende Form der MS. Schübe sind akut auftretende neurologische Symptome, die mindestens 24 Stunden bestehen bleiben.

2.3.2 Sekundär chronisch progrediente MS (SP-MS)

Wenn sich der klinische Verlauf der RR-MS verändert, geht die Multiple Sklerose bei mehr als der Hälfte der RR-MS-Patienten in die SP-MS über. Dabei nehmen die neurologischen Symptome des Patienten kontinuierlich zu und es kommt zu einem Nachlassen der Schubaktivität.

2.3.3 Primär chronisch progrediente MS (PP-MS)

Die PP-MS wird bei etwa 10 bis 15 % der MS-Patienten diagnostiziert. Im Gegensatz zur RR-MS entwickeln sich die Symptome bei beiden Geschlechtern schneller und die Krankheit nimmt von Beginn an einen progressiven Verlauf, wobei keine bzw. nur sehr seltene Schübe oder Remissionen auftreten.



Die PP-MS wird bei etwa 10 bis 15 % der MS-Patienten diagnostiziert.

2.3.4 Progredient schubförmige MS (PR-MS)

Die PR-MS (Progressive-relapsing MS) betrifft etwa 5 % der MS-Patienten. Wie bei der PP-MS ist bei an PR-MS erkrankten Patienten von Krankheitsbeginn an eine progressive Zunahme der neurologischen Defizite festzustellen. Jedoch treten, wie bei den an SP-MS erkrankten Personen, vereinzelt Schübe auf, die den progressiven Verlauf überlagern.



Die PR-MS betrifft etwa 5 % der MS-Patienten.

Unabhängig davon, welche Art der MS bei einer Person diagnostiziert wird, tritt die Krankheit bei jeder an MS erkrankten Person mit einem höchst unterschiedlichen Schweregrad auf.

2.4 Der klinische Verlauf der MS im Zeitablauf

Trotz des generell unvorhersehbaren Verlaufs der MS geben folgende Faktoren Hinweise zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes:

- (i) Faktoren, die auf eine eher günstige Prognose hindeuten, sind:
 - Krankheitsbeginn im jüngeren Alter
 - weibliches Geschlecht
 - monosymptomatische Präsentation (besonders optische und sensorische Präsentation)
 - vollständige Rückbildung zwischen den Schüben
 - lange Zeitabstände zwischen Schüben und geringe Anzahl an Schüben
- (ii) Faktoren, die auf eine schlechtere Prognose hindeuten, sind:
 - männliches Geschlecht
 - Krankheitsbeginn im fortgeschrittenen Alter (>40 Jahre)
 - motorische, zerebelläre oder Sphinktersymptome bereits zu Beginn der Erkrankung
 - polysymptomatische Präsentation
 - häufige Schübe in den ersten 5 Jahren
 - kurze Zeitabstände zwischen den beiden ersten Schüben
 - schnelles Erreichen der EDSS-Stufe 4 (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

2.5 Faktoren, die MS begünstigen

Sowohl umweltbedingte als auch genetische Faktoren beeinflussen die Ätiologie der MS, wobei sich beide Faktoren auch auf das individuelle MS-Risiko auswirken. MS ist besonders in den nordeuropäischen Bevölkerungsgruppen und bei deren Nachfahren, die in Australien, Neuseeland und Nordamerika leben, verbreitet. Es wurde die Vermutung geäußert, dass die MS häufiger in den Regionen auftritt, in denen sich Wikinger und Goten angesiedelt hatten, und dass sich die MS über Migranten aus diesen Regionen in Europa, der Neuen Welt, Südafrika, Australien und Neuseeland ausbreiten konnte. Die Häufigkeit der Erkrankung in einzelnen Ländern (Prävalenz) ist beispielsweise wie folgt:

- Deutschland und Österreich: 150 pro 100.000
 - Großbritannien: 80 - 250 pro 100.000
 - Skandinavien: 32 - 93 pro 100.000
 - Norden der Vereinigten Staaten (oberhalb 37° N): 69 pro 100.000
 - Asien, Afrika, Südamerika: 5 pro 100.000
 - Kanada: 150 - 200 pro 100.000
 - Orkney- und Shetlandinseln und Süd-Osten Schottlands: 250 pro 100.000
- Gesamtbevölkerung – dies ist weltweit die höchste Prävalenzrate.

Die Prävalenz der MS steigt mit jedem Grad nördlicher Breite an, bei Männern um 1,5 % ($p = 0,013$) und bei Frauen um 1 % ($p = 0,015$). In äquatornahen Ländern ist das Erkrankungsrisiko normalerweise niedrig, während das Risiko in den nördlichsten Ländern der nördlichen Hemisphäre und den südlichsten Ländern der südlichen Hemisphäre tendenziell höher ist. Diese Annahme ist jedoch nicht ganz unumstritten, da in den Ländern in niedrigeren Breitengraden der medizinische Standard niedriger ist und man davon ausgeht, dass die Diagnose bei vielen Erkrankten nicht gestellt wird.



Sowohl umweltbedingte als auch genetische Faktoren beeinflussen die Ätiologie der MS, wobei sich beide Faktoren auch auf das Erkrankungsrisiko auswirken.

Einfluss von Ethnie, Geschlecht und genetischen sowie umweltbedingten Faktoren auf die Inzidenz der MS

An MS erkrankte Personen stellen häufig die Frage, warum sie an MS erkrankt sind. Es gibt zumeist keine einzelne Ursache. Vielmehr handelt es sich um eine multifaktorielle Krankheitsentstehung, die durch eine genetische Veranlagung, Umwelteinflüsse, Virusinfektion und mögliche hormonelle Wechselwirkungen ausgelöst werden kann.

MS-Pflegefachkräfte müssen ein Verständnis für die aktuellen Ansätze zur MS-Ätiologie und für die pathologischen Veränderungen haben, die für die Krankheit kennzeichnend sind, damit sie auf die Belange und Anliegen ihrer Patienten und deren Familien besser eingehen können.

2.5.1 Ethnie

Betrachtet man alle Ethnie, so tritt die MS am häufigsten bei Kaukasiern auf. Unter Schwarzafrikanern war die MS lange Zeit nahezu unbekannt, wenngleich in jüngster Vergangenheit in dieser Ethnie über eine steigende Anzahl an Erkrankungen berichtet wird. Auch wenn die MS bei den weißen Amerikanern eine höhere Inzidenz als bei den Afroamerikanern aufzeigt, kann die MS bei Afroamerikanern einen aggressiveren Krankheitsverlauf aufweisen und zu größeren Behinderungen führen. Bei der Ursachenforschung der MS spielen Migrationsstudien eine besonders wichtige Rolle. Das Risikopotenzial, an MS zu erkranken, kann bereits in jungen Jahren begründet werden. Menschen, die in einer Region mit hohem Risiko leben (z. B. Nordeuropa, Norden der USA) und als Kind oder Jugendliche vor dem 15. Lebensjahr in eine Region mit niedrigem Risiko übersiedeln (z. B. Asien, Lateinamerika, Naher Osten), übernehmen das niedrigere Erkrankungsrisiko des Ziellandes. Entsprechend könnten Menschen japanischer Abstammung, die in den USA leben, eher an MS erkranken als Japaner, die in Japan leben.

Einige ethnische Gruppen weisen eine unverhältnismäßig niedrige Häufigkeit von MS-Erkrankungen auf, z. B. Malteser, Inuit, Lappen, Sibirier, ungarische Sinti und Roma und Zentralasiaten.



Betrachtung aller Ethnie tritt die MS am häufigsten bei Kaukasiern auf. Das Risikopotenzial, an MS zu erkranken, kann bereits in jungen Jahren begründet werden.

2.5.2 Alter

Auch wenn die MS in jedem Lebensalter auftreten kann, wird die Krankheit weltweit durchschnittlich bei Personen im Alter von etwa 30 Jahren diagnostiziert. Eine MS in der Kindheit ist ungewöhnlich (betrifft etwa 5 % der Erkrankten). Bei über 90 % der Erkrankungsfälle mit pädiatrischer MS handelt es sich um die RR-MS. Die Krankheit verläuft normalerweise langsamer als bei Erwachsenen, jedoch kann der lange Krankheitsverlauf bereits im jungen Erwachsenenalter zu einer erheblichen Behinderung führen.



Die Krankheit wird weltweit durchschnittlich im Alter zwischen 25 und 35 Jahren diagnostiziert.

2.5.3 Geschlecht

Wie für den Großteil der Autoimmunkrankheiten gilt auch bei der MS, dass Frauen häufiger betroffen sind. Es erkranken etwa zwei- bis dreimal so viele Frauen wie Männer. Dies steht im Einklang mit dem Phänomen, dass Frauen, besonders im gebärfähigen Alter, gegenüber Autoimmunkrankheiten anfälliger sind. Bei Frauen in Regionen mit hohem Risiko liegt das Lebenszeitrisko bei 1 : 200. Außerdem werden die MS-Symptome von den normalen hormonellen Schwankungen während des Menstruationszyklus beeinflusst. Die einzige Ausnahme hiervon ist die PPMS, an der zahlenmäßig genauso viele Frauen wie Männer erkranken. Eine MS-Erkrankung bei Männern weist häufiger einen schwereren Krankheitsverlauf mit schlechterer Prognose auf.



Eine MS-Erkrankung bei Männern weist häufiger einen schwereren Krankheitsverlauf auf und dem männlichen Geschlecht wird typischerweise eine schlechtere Prognose zugeordnet.

Es ist bekannt, dass Sexualhormone eine zentrale Rolle als Modulatoren der Immunantwort bei Autoimmunkrankheiten spielen. Die Durchführung einer Hormontherapie könnte theoretisch zu einem niedrigeren MS-Risiko führen. Hierbei stützt man sich auf die Annahme, dass die Sexualhormone für das verringerte Schubrisiko während der Schwangerschaft und für das erhöhte Schubrisiko nach der Entbindung ursächlich sein können. Um die genaue Beziehung zwischen der MS und Hormonschwankungen bestimmen zu können, sind jedoch noch weitere Studien durchzuführen.

2.5.4 Genetik

Familien- und Zwillingsstudien haben ergeben, dass in der Ätiologie der Multiplen Sklerose die genetischen Faktoren eine bedeutsame Rolle spielen. MS-Erkrankungen bei Familienmitgliedern einer an MS erkrankten Person treten statistisch öfter auf als in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz dieser Krankheit ist bei Verwandten ersten Grades der an MS erkrankten Personen 20- bis 40-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Trotzdem ist die MS keine Erbkrankheit im klassischen Sinn, sondern eher im Sinne einer Veranlagung, Umweltfaktoren spielen eben auch eine Rolle.



20 % der an MS erkrankten Personen haben eine positive Familienanamnese. Trotz der genetischen Veranlagung ist die MS keine Erbkrankheit im klassischen Sinne.

Zwillingsstudien

Wenn nur Gene für die Bestimmung des MS-Erkrankungsrisikos verantwortlich wären, müsste folglich theoretisch das Erkrankungsrisiko für einen Zwilling bei 100 % liegen, wenn bei dem anderen eineiigen Zwilling MS diagnostiziert wird. Dies trifft jedoch nicht zu. Für eine kanadische Studie haben der Wissenschaftler Sadovnick und seine Kollegen die an der Studie teilnehmenden Probanden über einen Zeitraum von 7,5 Jahren beobachtet. Dabei wurde eine Konkordanzrate von etwa 30 % bei eineiigen Zwillingen im Gegensatz zu der Konkordanzrate von etwa 4,7 % bei zweieiigen Zwillingen festgestellt. Die Rate der letztgenannten Gruppe entspricht in etwa dem gleichen Erkrankungsrisiko wie bei Geschwistern, die keine Zwillinge sind.

Aktuelle Studien weisen einerseits darauf hin, dass eineiige Zwillinge nicht unbedingt genetisch bzw. epigenetisch übereinstimmen müssen. Andererseits haben Dr. Baranzini und seine Kollegen das Genom von zwei eineiigen Zwillingspaaren mit unterschiedlicher Ausprägung bezüglich Multipler Sklerose sequenziert und auch die DNA-Methylierung und die Genexpression des Genoms untersucht. Zwischen den erkrankten und den nicht erkrankten Zwillingen konnte weder in der DNA-Sequenz noch in der DNA-Methylierung oder der Genexpression eine übereinstimmende Abweichung gefunden werden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass für die Nichtübereinstimmung bei Zwillingen die Umwelt verantwortlich ist.

Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass bis zu 75 % der MS-Erkrankungen nicht durch genetische Faktoren hervorgerufen werden.

Eine der am häufigsten gestellten Fragen von Personen mit neu diagnostizierter MS lautet „Ist MS vererbbar?“. Bei der Beratung von an MS erkrankten Personen und deren Verwandten muss erläutert werden, dass das Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades von MS-Patienten größer ist als für Verwandte zweiten Grades. Insgesamt betrachtet haben Geschwister das höchste altersangepasste Erkrankungsrisiko, gefolgt von Eltern, Kindern, Onkeln, Tanten, Cousins und Cousinen (Abb. 4).

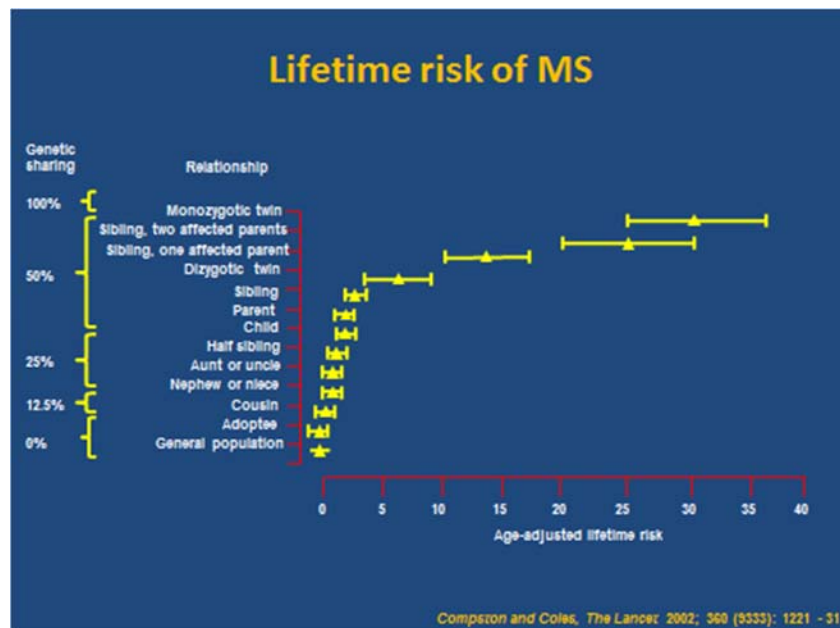


Abb. 4 – Lebenszeitrisiko für MS

„Ist MS vererbbar?“

In einer britischen Studie wurden die Risiken für eine MS-Erkrankung sowohl bei Verwandten ersten als auch zweiten Grades eines MS-Patienten untersucht. Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

- Schwester = 4,4 %
- Bruder = 3,2 %
- Elternteil = 2,1 %
- Kind = 1,8 %

Wenn beide Elternteile an MS erkrankt sind, ist das Erkrankungsrisiko ihrer Kinder höher und liegt dann nahe 20 %.



Das Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades von MS-Patienten ist größer als für Verwandte zweiten Grades.

Einige spezifische Genmarker wurden als mögliche Gene identifiziert, die das Risiko an MS zu erkranken erhöhen, wenngleich diese Gene nicht bei allen MS Patienten gleichermaßen nachzuweisen sind. Patienten möchten ggf. in Verbindung mit ihrer Familienplanung über die Vererbbarkeit der MS aufgeklärt werden. Aufgrund der Komplexität der Genetik und des Zusammenwirkens von genetischen und umweltbedingten Faktoren ist eine entsprechende Beratung schwierig. Für MS gibt es derzeit keine verlässlichen genetischen Untersuchungsverfahren, um die Erkrankung vorhersagen zu können. Es besteht eine Verbindung zwischen bestimmten HLA-Genen (humane Leukozyten-Antigene) wie HLA-DR2 und der Entstehung der MS. Nicht nur HLA-Gene, sondern auch andere Gene können in Verbindung mit einer MS-Veranlagung eine Rolle spielen.

Wie den Daten aus [Zwillingsstudien](#) entnommen werden kann, ist die MS keine reine Erbkrankheit. Die höhere Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen (25 - 34 %) im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen (2 - 5 %) weist jedoch auf die oben dargestellte genetische Veranlagung hin. In verschiedenen genetischen Studien wurde das Erkrankungsrisiko von Familienmitgliedern betroffener Patienten untersucht. Dies ergab, dass genetisch identische Personen (eineiige Zwillinge) das größte Risiko haben (etwa 25 - 34 %) und genetisch nicht verwandten Personen (Allgemeinbevölkerung) das geringste Risiko (etwa 0,1 - 0,2 % in Regionen mit hohem Risiko). Das Erkrankungsrisiko von Adoptivkindern entspricht dem der Allgemeinbevölkerung. Dies zeigt, dass das Zusammenleben mit einem betroffenen Patienten kaum oder gar keine Auswirkungen auf das Risiko nicht Erkrankter hat, wenn es sich nicht um biologische Verwandtschaft handelt.



Genetische Veranlagung und Umwelteinflüsse sind beides Auslösefaktoren für die Entstehung und die klinischen Manifestationen der MS.

Da es bisher noch keine Testverfahren gibt, mit denen die genetische Veranlagung von Menschen für eine MS sicher bestimmt werden kann, gestaltet sich die Beratung von Patienten schwierig, wenn diese über das Risiko aufgeklärt werden möchten, ob die Krankheit auf ihre Kinder vererbbar ist. Hier kann bestenfalls die Familienanamnese ausgewertet und auf eine einfühlsame Gesprächsführung geachtet werden. Auf jeden Fall sollte erwähnt werden, dass MS keine Erbkrankheit ist.

Zwillingsstudien

Wenn nur Gene für die Bestimmung des MS-Erkrankungsrisikos verantwortlich wären, müsste folglich theoretisch das Erkrankungsrisiko für einen Zwilling bei 100 % liegen, wenn bei dem anderen eineiigen Zwilling MS diagnostiziert wird. Dies trifft jedoch nicht zu. Für eine kanadische Studie haben der Wissenschaftler Sadovnick und seine Kollegen die an der Studie teilnehmenden Probanden über einen Zeitraum von 7,5 Jahren beobachtet. Dabei wurde eine Konkordanzrate von etwa 30 % bei eineiigen Zwillingen im Gegensatz zu der Konkordanzrate von etwa 4,7 % bei zweieiigen Zwillingen festgestellt. Die Rate der letztgenannten Gruppe entspricht in etwa dem gleichen Erkrankungsrisiko wie bei Geschwistern, die keine Zwillinge sind.

Aktuelle Studien weisen einerseits darauf hin, dass eineiige Zwillinge nicht unbedingt genetisch bzw. epigenetisch übereinstimmen müssen. Andererseits haben Dr. Baranzini und seine Kollegen das Genom von zwei eineiigen Zwillingspaaren mit unterschiedlicher Ausprägung bezüglich Multipler Sklerose sequenziert und auch die DNA-Methylierung und die Genexpression des Genoms untersucht. Zwischen den erkrankten und den nicht erkrankten Zwillingen konnte weder in der DNA-Sequenz noch in der DNA-Methylierung oder der Genexpression eine übereinstimmende Abweichung gefunden werden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass für die Nichtübereinstimmung bei Zwillingen die Umwelt verantwortlich ist.

Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass bis zu 75 % der MS-Erkrankungen nicht durch genetische Faktoren hervorgerufen werden.

2.5.5 Vitamin D

Ein weiterer Faktor, der möglicherweise die Entstehung von MS begünstigt, ist das durch die Ernährung aufgenommene und durch Sonneneinstrahlung erzeugte Vitamin D im Körper. Wiederholt wurde die Prävalenz der MS-Erkrankungen in Zusammenhang mit der geografischen Sonnenexposition gebracht.

Die Hygienehypothese – also die Ansicht, dass unsere modernen, extrem sauberen Lebensbedingungen eine Überreaktion des Immunsystems hervorrufen – kann ebenfalls eine Rolle spielen, da die geografische Häufung genau dort erfolgt, wo sich die Länder der „Ersten Welt“ befinden.

2.5.6 Welche Rolle spielt Stress bei MS?

Seit vielen Jahren wird vermutet, dass MS-Schübe durch Stress ausgelöst werden können. Jüngste Studien haben dies teilweise bestätigt. Beispielsweise konnte bei Patienten, die in einem Kriegsgebiet leben, ein erheblicher Anstieg der MS-Schübe verzeichnet werden.

2.5.7 Rauchen und MS

Rauchen fördert die Entstehung von MS. Epidemiologische Studien haben ergeben, dass sich durch Rauchen das Risiko, an MS zu erkranken, um 40 bis 80 % erhöht. Kinder, die Zigarettenrauch ausgesetzt sind (passives Rauchen), haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, an MS zu erkranken. Dabei gilt: Je länger eine Person dem Zigarettenrauch ausgesetzt ist, desto höher ist das Risiko. Ob Zigarettenrauch den Übergang von einer RR-MS zu einer SP-MS begünstigt, ist noch nicht abschließend erwiesen.

Unter den an MS erkrankten Personen wird Rauchen mit stärkeren Behinderungen und in der MR-Bildgebung mit einer größeren Anzahl an T2- und T1-Läsionen, einem größeren Läsionsvolumen und einer stärker ausgeprägten Hirnatrophie in Verbindung gebracht.

2.5.8 Virale Faktoren

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass die MS und die mit ihr einhergehenden Exazerbationen mit viralen oder mikrobiellen Infektionen in Verbindung gebracht werden können. Beispielsweise kann ein Schub durch eine virale Infektion, wie eine Infektion der oberen Atemwege, ausgelöst werden. Es wurden in der Vergangenheit und werden auch weiterhin viele virale Auslöser mit der MS in Verbindung gebracht, wie z. B. Paramyxoviren, Coronavirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes-Zoster, Herpes-Simplex-Virus, humanes Herpesvirus, Masern und Röteln. Allerdings ist ein sicherer Zusammenhang mit einem Virus und dem Auftreten der MS bislang nicht nachgewiesen worden.

Vitamin D

Die Wirkung von Vitamin D auf das Immunsystem und Entzündungen im Gehirn bei MS ist zunehmend besser erforscht. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass der biologisch aktive Metabolit von Vitamin D die Umformung von T-Zellen in einen eher entzündungshemmenden und regulierten Zustand begünstigt. Die geographische Verteilung der MS könnte somit auch durch die Vitamin-D-Stoffwechselhypothese erklärt werden. Allerdings ist es bislang noch nicht gelungen, einen positiven Effekt einer Therapie mit einem Vitamin D-Präparat auf den Erkrankungsverlauf nachzuweisen, dies wird derzeit in unterschiedlichen Therapiestudien untersucht



Wie würden Sie einer Person, bei der soeben MS diagnostiziert wurde, die aktuellen Theorien über die Ursachen einer MS erläutern?

Wie würden Sie überprüfen, ob die Person das verstanden hat, was Sie ihr erklärt haben?

Über die Ursachen der MS gibt es viele Theorien. Neu diagnostizierte Patienten stellen häufig die Frage „Wie habe ich diese Krankheit bekommen?“. Eine Aufklärung ist wichtig, da die Betroffenen ihre Krankheit ohne ein klares Verständnis der Zusammenhänge häufig verleugnen und sich eventuell gegen eine Behandlung entscheiden. Sowohl umweltbedingte als auch genetische Faktoren beeinflussen die Ätiologie der MS, wobei sich die genetischen Faktoren im Sinne einer MS-Veranlagung auswirken. MS ist besonders in den nordeuropäischen Bevölkerungsgruppen und bei deren Nachfahren verbreitet. Es gibt also nicht nur eine einzige Ursache sondern vielmehr handelt es sich um eine multifaktorielle Krankheitsentstehung, die durch eine genetische Veranlagung, Umwelteinflüsse, Vireninfektion und mögliche hormonelle Wechselwirkungen ausgelöst werden kann.

Bei Betrachtung aller Ethnie tritt die MS am häufigsten bei Kaukasiern auf. Das Risikopotenzial, an MS zu erkranken, kann bereits in jungen Jahren begründet werden. Menschen, die in einer Region mit hohem Risiko geboren wurden (z. B. Nordeuropa, Norden der USA) und als Kind oder Jugendliche vor dem 15. Lebensjahr in eine Region mit niedrigem Risiko übersiedeln (z. B. Asien, Lateinamerika, Naher Osten), übernehmen das niedrigere Erkrankungsrisiko des Ziellandes. Auch wenn die MS in jedem Lebensalter auftreten kann, wird die Krankheit weltweit durchschnittlich bei Personen im Alter von etwa 30 Jahren diagnostiziert. Sie tritt bei Kindern genauso auf wie bei älteren Menschen, wenngleich deutlich seltener. Wie für den Großteil der Autoimmunkrankheiten gilt auch bei der MS, dass Frauen häufiger betroffen sind.

Einige der geografischen Variationen dieser Krankheit können durch eine genetische Prädisposition hervorgerufen werden. Die Prävalenz dieser Krankheit ist bei Verwandten ersten Grades der an MS erkrankten Personen 20- bis 40-mal höher als in der Gesamtbevölkerung. Dies kann jedoch nicht vollständig einer erblichen Veranlagung zugeschrieben werden, da die Familienmitglieder meistens den gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt sind und einen ähnlichen Lebensstil führen. Einige spezifische Genmarker wurden als mögliche MS prädisponierende Gene identifiziert, wenngleich diese nicht bei allen MS-Betroffenen nachzuweisen sind.

Ein weiterer Faktor, der möglicherweise die Entstehung von MS begünstigt, ist das durch die Nahrung aufgenommene und durch Sonneneinstrahlung erzeugte Vitamin D im Körper. Wiederholt wurden in Verbindung mit MS-Erkrankungen geografisch bedingte Anstiege beobachtet, wobei die Prävalenzrate besonders in höheren Breitengraden ansteigt – d. h. mit zunehmender Entfernung vom Äquator und abnehmender Sonnenexposition. Rauchen fördert die Entstehung und den Verlauf der MS. Epidemiologische Studien haben ergeben, dass sich durch Rauchen das Risiko, an MS zu erkranken, um 40 bis 80 % erhöht. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass die MS und die mit ihr einhergehenden Exazerbationen mit viralen oder mikrobiellen Infektionen in Verbindung gebracht werden können.

Krankenschwestern sollten die Informationen mit den Patienten und deren Familien durchgehen. Dabei ist besonders auf Fragen einzugehen, die von ihnen gestellt werden, wie z. B. zu MS-Erkrankungen in der Familie. All diese Informationen können bei einem Gespräch über krankheitsmodifizierende Therapien durchgegangen werden. Eine gute Möglichkeit um festzustellen, ob ein Patient die erhaltene Information verstanden hat, ist es, den Patienten aufzufordern, die Informationen mit eigenen Worten zu wiederholen.



Reflektierendes Lernziel

Welche Rolle spielt das Wissen über die Faktoren, die die Entstehung und den Verlauf der MS beeinflussen, für meine Kompetenz als MS-Schwester?



2.6 Zusammenfassung

- MS ist die häufigste chronische neurologische Krankheit bei jungen Erwachsenen.
- Die MS kommt mit zunehmender Entfernung vom Äquator zunehmend häufiger vor.
- Ethnie, Geschlecht sowie genetische und umweltbedingte Faktoren können die Inzidenz der MS beeinflussen.
- Auch wenn die MS in nur vier Subtypen untergliedert wird (RR-MS, SP-MS, PP-MS und PR-MS), ist die individuelle Prognose für jeden einzelnen Patienten höchst unterschiedlich.

3 Ursachen der MS verstehen

3.1 Einführung

Intro

Fundierte Kenntnisse über die Pathophysiologie der MS sind für eine MS-Schwester wichtig, da eine der am häufigsten gestellten Fragen von MS-Patienten lautet „Wodurch wird die Krankheit verursacht?“. Auf diese Frage muss eine MS-Schwester eine klare Antwort geben können, mit der die Patienten ein besseres Verständnis der Erkrankung erhalten und die Begründung ihrer Behandlung besser verstehen können, sowohl bezüglich der ihnen verordneten Medikamente als auch hinsichtlich des extrem wichtigen, ihnen angeratenen Selbstmanagements.



Fundierte Kenntnisse über die Pathophysiologie der MS sind für eine MS-Schwester wichtig, da eine der am häufigsten gestellten Fragen von MS-Patienten lautet „Wodurch wird die Krankheit verursacht?“.

Die Pathophysiologie der MS umfasst die Mechanismen, die der für MS typischen Entzündung und Degeneration des Nervensystems zugrunde liegen. Dies hat praktische Auswirkungen auf die Anwendung der derzeit verfügbaren krankheitsmodifizierenden Therapien und auf die laufenden und zukünftigen Forschungsaktivitäten. Dieses Wissen bildet die Grundlage für die rationale Wahl der Behandlungsform, ermöglicht, das Ansprechen auf eine Behandlung besser vorhersehen zu können, und fördert das Verständnis für eventuell auftretende Nebenwirkungen.

3.2 Lernziele

Nach dem Durcharbeiten dieses Abschnitts sollten Sie in der Lage sein:



- die Struktur des Nervensystems zu beschreiben und wie sich dessen Funktion durch MS verändert.
- die Funktion des Immunsystems zu erläutern und wie dessen Funktion durch MS gestört wird.

3.3 Gesamtstruktur des gesunden Nervensystems

Das Nervensystem besteht im Wesentlichen aus zwei Komponenten:

- dem zentralen Nervensystem (ZNS) bestehend aus Gehirn und Rückenmark und
- dem peripheren Nervensystem (PNS), das die Nerven außerhalb des Gehirns und
 - des Rückenmarks umfasst.

Das **ZNS** umfasst das Gehirn und das Rückenmark sowie die Seh- und Geruchsnerve. Es ist das lebenswichtige Befehls- und Steuerungssystem des Körpers, das alle eingehenden Informationen empfängt und verarbeitet und Befehle als Antworten sendet. Das Gehirn ist in vier Hauptbereiche unterteilt:

Die **Hirnhemisphären**, die für höhere Funktionen des Gehirns wie z. B. Sprache, Gedächtnis, Logik, Emotionen, Bewusstsein, Interpretation und Verarbeitung von Gefühlen sowie willkürliche Bewegung zuständig sind. Die Zellkörper der Neuronen, die an diesen höheren Funktionen beteiligt sind, befinden sich sowohl in der äußeren Schicht des Großhirns mit der schwach myelinisierten grauen Substanz (Cortex), die als **Großhirnrinde** bezeichnet wird, als auch in den Basalganglien. Die Großhirnrinde besteht aus mehreren hundert Milliarden Neuronen. In der Großhirnrinde erfolgt die Informationsverarbeitung. Die myelinisierte weiße Substanz besteht aus dicht gebündelten Nervenfasern, die die elektrischen Impulse zu und von der Hirnrinde übertragen. Die weiße Substanz gewährleistet die Übertragung von Informationen zwischen verschiedenen Funktionsbereichen der grauen Substanz und zwischen der grauen Substanz und dem restlichen Körper (siehe Abb. 5 und 6).

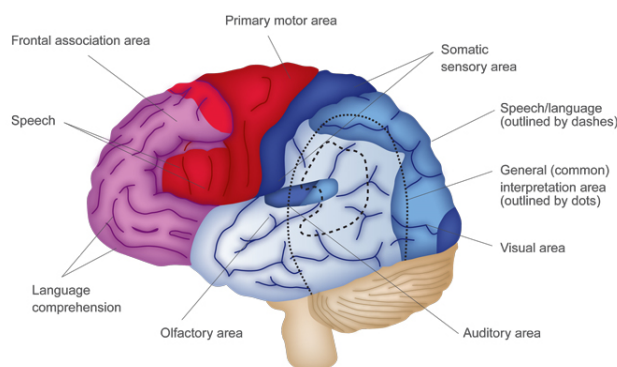


Abb. 5 – Die Funktionsbereiche der linken Hemisphäre

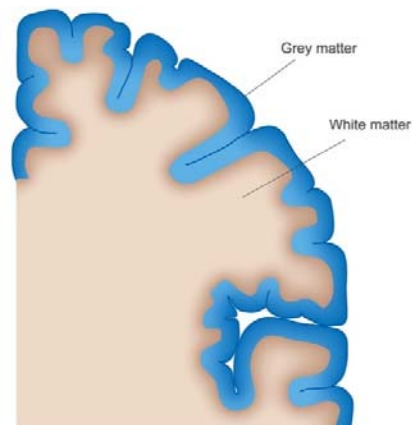


Abb. 6 – Die Großhirnrinde

Das **Diencephalon** befindet sich oberhalb des Hirnstamms und ist von den Hirnhemisphären umschlossen. Es umfasst:

- den **Thalamus**, eine Umschaltstation für sensible und sensorische Impulse, die an die Hirnrinde übertragen werden.
- den **Hypothalamus**, der Körpertemperatur, Wasserhaushalt und den Stoffwechsel reguliert.
- Den **Epithalamus**, der die Zirbeldrüse und den Plexus choroideus enthält, ein Gefäßkonvolut, das für die Bildung der Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) zuständig ist.

Der **Hirnstamm**, steuert u.a. überlebenswichtige Körperfunktionen wie Atmung, Blutdruck, Schlucken, Sprachmotorik und Augenbewegungen. Das **Zerebellum**, koordiniert Bewegungsabläufe und Balance und steuert das Gleichgewicht (siehe Abb. 7).

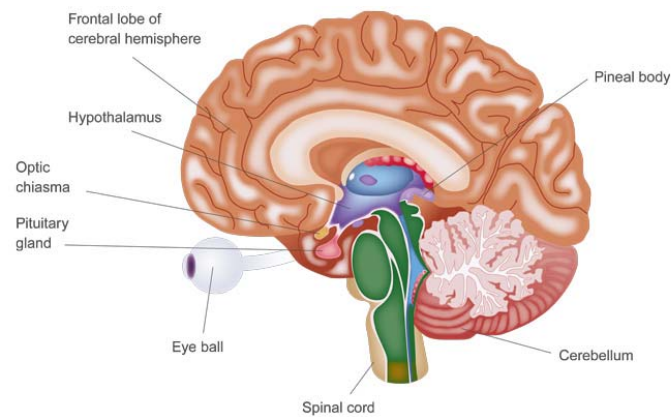


Abb. 7 – Hirnhemisphäre, Diencephalon, Hirnstamm, und Zerebellum

Ein **Neuron** besteht einerseits aus dem Soma, dem Hauptkörper der Zelle, das den Kern und die anderen Zellstrukturen enthält und in dem der Stoffwechsel der Zelle stattfindet (siehe Abb. 8). Die Zelle besitzt andererseits faserartige Zellfortsätze, die bis zu einem Meter lang sein können. Es gibt zwei Arten von Fasern:

- **Dendriten**, die elektrische Signale von benachbarten Zellen empfangen,
- **Axone**, die die Signale erzeugen, übertragen und zum nächsten Neuron weiterleiten.

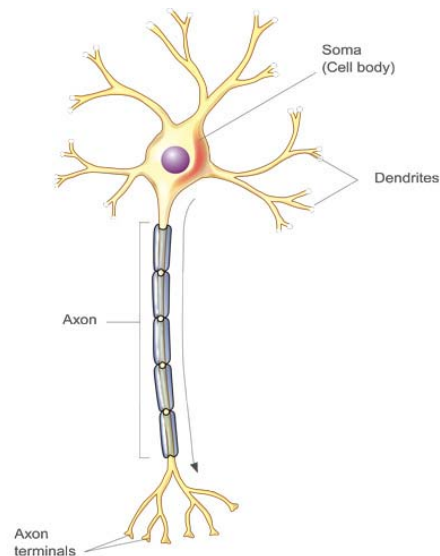


Abb. 8 – Darstellung eines Neurons

Informationen werden über ein Neuron mithilfe elektrischer Signale weitergegeben (siehe Abb. 9). Diese Signale umfassen eine Reihe von Vorgängen (vorrangig die Bewegung von Ionen, besonders Natrium (Na^+) und Kalium (K^+)), durch die die elektrische Ladung in der Zelle von ihrer positiv geladenen Depolarisation in das negativ geladene Ruhepotenzial zurückversetzt wird. Die daraus resultierenden elektrischen Erregungen werden als Aktionspotenziale bezeichnet.

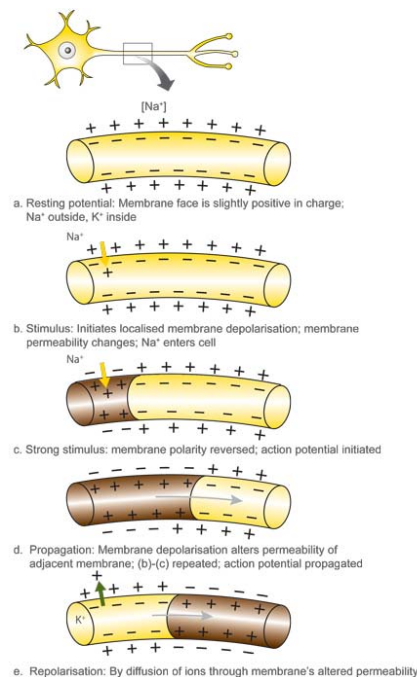


Abb. 9 – Der Nervenimpuls

Wenn der Nervenimpuls am Endknöpfchen eines Axons ankommt, werden Neurotransmitter im synaptischen Spalt zwischen den beiden Neuronen freigesetzt. Die Neurotransmitter diffundieren dann im synaptischen Spalt, binden an den Rezeptoren an und reizen die Dendriten des zweiten Neurons. Somit wird ein Nervensignal sowohl elektrisch als auch chemisch innerhalb und zwischen den Zellen übertragen.



Ein Nervensignal wird sowohl elektrisch (innerhalb einer Nervenzelle) als auch chemisch (zwischen den Zellen) übertragen.

Axone sind ähnlich der Isolierung eines Elektrokabels von **Myelinscheiden** umhüllt. Sie verhindern eine Abschwächung des elektrischen Signals, während es ein Axon durchläuft. Diese Scheiden werden von *Oligodendrozyten* gebildet. Dabei handelt es sich um Zellen, die ausschließlich im ZNS vorkommen und bis zu 60 verschiedene Axone umhüllen können. Die Myelinscheide ist an jedem Axon an mehreren Stellen unterbrochen. Dort befindet sich kein Myelin. Diese Stellen werden als *Ranviersche Schnürringe oder Knoten* bezeichnet. Über die Ranvier-Knoten können elektrische Nervenimpulse schnell entlang eines Axon weitergeleitet werden. Die Aktionspotenziale springen von Knoten zu Knoten, wodurch eine schnellere Erregungsleitung ermöglicht wird.

Myelin ist ein Glykoprotein (ein Protein mit gebundenen Kohlenhydratmolekülen) und wird als solches von den Bestandteilen des Immunsystems erkannt. Bei einer MS wird Myelin von körpereigenen Abwehrkräften angegriffen und beschädigt, wodurch im Verlauf verhärtete Plaques entstehen können, die als **Sklerosen** bezeichnet werden. Dabei wird die Myelinscheide beschädigt und die elektrische Signalübertragung wird gestört. In der Anfangszeit der Krankheit baut sich die Myelinscheide partiell wieder auf (häufig als Ausdruck einer Remission in frühen Stadien bestimmter MS-Erkrankungsarten). Jedoch kann die Myelinscheide auch vollständig

zerstört werden, sodass die freiliegenden Axone direkt angegriffen und durchtrennt werden können. Die Folge ist eine zunehmende Behinderung.



Bei einer MS wird Myelin von körpereigenen Abwehrkräften angegriffen und beschädigt, wodurch im Verlauf verhärtete Plaques entstehen können, die als Sklerosen bezeichnet werden.

Die verschiedenen Zellarten, die die Neuronen umhüllen, werden als Gliazellen bezeichnet.

Das Gehirn und das Nervensystem werden durch die **Blut-Hirn-Schranke** vor möglichen Toxinen (einschließlich bestimmter Drogen) und Organismen geschützt. Diese besteht aus Kapillargefäßen, deren Durchlässigkeit so gering ist wie sonst nirgendwo im Körper und die mit Endothelzellen ausgekleidet sind. Diese Endothelzellen sind so dicht aneinander gepackt wie bei sonst keinen anderen Zellen, und bilden sogenannte Tight Junctions. Zusätzlich sind die Endothelzellen auf der ZNS-Seite der Schranke mit einer dünnen Basalmembran sowie von Zellen, den *Perizyten*, und den Endfüßchen der *Astrozyten* bedeckt (siehe Abb. 10).

Man unterscheidet folgende Gliazellen:

Astrozyten

Diese Zellen bilden eine Verankerung und Verstrebung zwischen Nerven- und Blutgefäßzellen. Sie sind außerdem am Stoffaustausch zwischen Nerven- und Blutgefäßzellen beteiligt und bilden zusammen mit den Gefäßendothelzellen eine Schranke (Blut-Hirn-Schranke), die die empfindlichen Neuronen vor toxischen Substanzen aus dem Blut schützt.

Mikroglia

Diese Zellen haben eine phagozytierende Funktion (Fresszellen) und sind immunkompetent. Sie spielen beim Verlauf verschiedener demyelinisierender Erkrankungen eine wichtige Rolle. Dies trifft auch auf die MS zu.

Ependymzellen

Gliazellen, die die Ventrikel und die Oberflächen des Gehirns und des Rückenmarks mit einer Zellschicht auskleiden und die Hirnflüssigkeit (Liquor) vom Hirnnervengewebe trennen. Durch den Liquor wird ein Schutzpolster um das ZNS gebildet.



Das Gehirn und das Nervensystem werden durch die Blut-Hirn-Schranke vor möglichen Toxinen und Organismen geschützt.

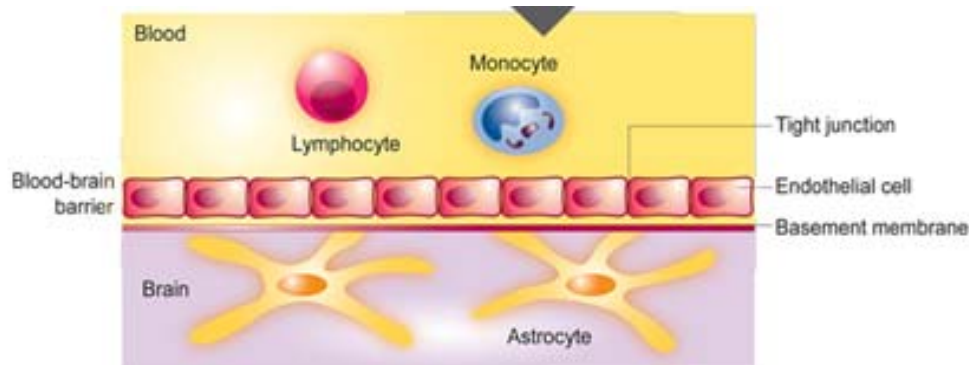


Abb. 10 – Darstellung eines Blutgefäßes im ZNS, das die Blut-Hirn-Schranke begründet

Nur Wasser, Glukose, wichtige Aminosäuren, Lipide und lipidlösliche Moleküle können die Membran dieser Kapillargefäße überwinden. Daher können Hormone diese Schranke normalerweise nicht passieren. Lipidlösliche Substanzen wie Alkohol, Anästhetika und bestimmte Drogen sind jedoch in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten.

3.3.1 Struktur des Rückenmarks

Das Rückenmark ist die Verlängerung des Hirnstamms, die eine wechselseitige Übermittlung von Informationen zwischen dem Körper und dem Gehirn ermöglicht. Der Mensch besitzt 31 paarige Spinalnerven (Nervenwurzeln), die dem Rückenmark entspringen, die die Wirbelsäule über das Zwischenwirbelloch verlassen und sich dann jeweils in die peripheren Nerven verzweigen.

Das Rückenmark besteht aus grauer und weißer Substanz. Die graue Substanz umschließt den Zentralkanal des Marks, der mit Rückenmarksflüssigkeit gefüllt ist, und setzt sich aus dem Hinter- und Vorderhorn zusammen. Nerven sind über die dorsalen und ventralen Wurzeln mit dem Rückenmark verbunden, wobei die Axone der Motoneuronen über die ventralen Wurzeln aus dem Rückenmark austreten. Die weiße Substanz wird in Vorder-, Seiten- und Hinterstrang unterteilt und umschließt das Hinter- und Vorderhorn der grauen Substanz (siehe Abb. 11).

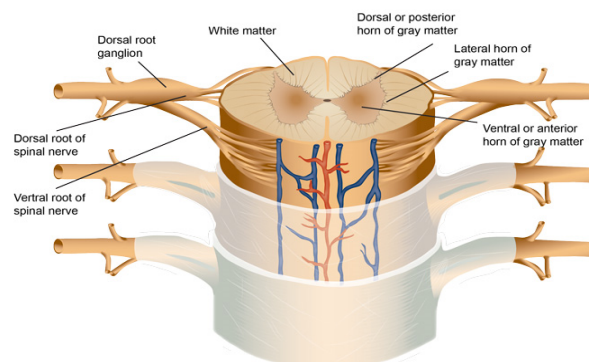


Abb. 11 – Darstellung der Struktur des Rückenmarks

3.3.2 Zusammenfassung



Das Nervensystem besteht aus zwei Komponenten: dem zentralen Nervensystem (ZNS) und dem peripheren Nervensystem (PNS). Beide zusammen übertragen mithilfe von elektrischen Impulsen als Signalgeber sowohl physische als auch kognitive Informationen über die Makro- und Mikroumgebung im Körper und um den Körper herum.

Die das Axon umschließende Scheide besteht aus Myelin. Sie ist für die Weiterleitung elektrischer Signale durch das Axon von entscheidender Wichtigkeit. Bei MS wird diese Myelinscheide von körpereigenen Abwehrkräften des Immunsystems angegriffen und zerstört.

3.4 Allgemeine Funktionsweise eines gesunden Immunsystems

Das Immunsystem ist hoch differenziert und besteht aus vielen verschiedenen Zelltypen und ebenso vielen komplexen Mechanismen. Seine Aufgabe ist es, den Körper vor spezifischen Bedrohungen einschließlich Mikroorganismen, bestimmten Molekülen (z. B. Toxine) und körpereigenen Bedrohungen (z. B. Malignome) zu schützen. Das Immunsystem:

- ist antigenspezifisch – Es erkennt Proteine bzw. Glykoproteine an der Membran einer eingedrungenen Zelle.
- ist systemisch – Die Bestandteile befinden sich im systemischen Kreislauf.
- hat ein Gedächtnis – Nachdem der Körper ein Antigen erkannt hat, wird die einmal erlernte spezifische Immunantwort für das jeweilige Antigen gespeichert, um bei erneutem Auftreten im Körper binnen kurzer Zeit eine angemessene Abwehrreaktion zu ermöglichen.



Das Immunsystem schützt den Körper vor spezifischen Bedrohungen einschließlich Mikroorganismen, bestimmten Molekülen (z. B. Toxine) und körpereigenen Bedrohungen (z. B. Malignome).

3.4.1 Angeborene und adaptive Immunabwehr

Das Immunsystem besteht aus zwei Bestandteilen, die durch ihre wechselseitige Wirkung das Eindringen von gefährlichen Organismen und Substanzen in den Körper verhindern:

- Das einfachere **angeborene Immunsystem** (die erste Schutzreaktion einer unspezifischen Immunabwehr nach dem Eindringen fremder Organismen)
- Das **adaptive Immunsystem**, das hoch differenzierte, systemische Zellen und Prozesse umfasst, sorgt dafür, dass Pathogene nicht in den Körper eindringen bzw. diesen möglichst schnell wieder verlassen. Hierbei werden spezifische Pathogene erkannt und Informationen hierüber in Gedächtniszellen gespeichert, um die Immunabwehr zu aktivieren. Außerdem verstärkt sich bei jedem erneuten Eindringen des Pathogens die Immunantwort.

Alle Zellen des Immunsystems werden aus Stammzellen im Knochenmark gebildet. Nach ihrer Bildung als nicht-spezialisierte Stammzellen, beginnen sie, sich in lymphoide und myeloide Zellen zu spezialisieren.



Alle Zellen des Immunsystems werden aus Stammzellen im Knochenmark gebildet.

Lymphoide Zellen (T- und B-Lymphozyten) haben äußerst spezifische Funktionen und sind Bestandteil der adaptiven Immunantwort.

Lymphoide Zellen bilden sich entweder als **B-Zellen** oder **T-Zellen** aus. Dies ist davon abhängig, ob sie im Knochenmark gebildet werden (B-Zellen) oder ob sie im Knochenmark gebildet werden und dann in den Thymus wandern, wo sie ausreifen (T-Zellen). Sie tragen auf ihren Oberflächen jeweils einen spezifischen Rezeptor und erkennen so nur jeweils ein spezifisches Antigen (siehe Abb. 12).

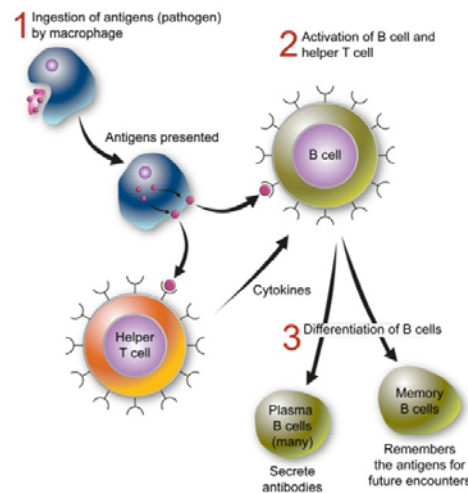


Abb. 12 – Die humorale Immunantwort

B-Zellen

B-Zellen wandern in die Milz, in Lymphknoten und in Ansammlungen von lymphatischem Gewebe (z.B. Mucosal-Associated Lymphoid Tissue, MALT). Sie sind dafür zuständig, Antikörper zu produzieren und zu sezernieren. Es wird unterschieden zwischen (B-) Plasmazellen, die Antigene erkennen und für die entsprechende Immunantwort Antikörper produzieren, und (B-) Gedächtniszellen, die einen Antikörper bzw. Rezeptor für ein spezifisches Antigen speichern, nachdem ihnen dieses Antigen das erste Mal präsentiert wurde. Bei einer Stimulation durch eine erneute Präsentation des Antigens können die B-Gedächtniszellen eine schnellere und effektivere Immunantwort gewährleisten als dies bei B-Zellen der Fall ist, denen das Antigen das erste Mal präsentiert wird.

T-Zellen

T-Zellen reifen im Thymus aus und sammeln sich in sekundären lymphoiden Organen, wo sie sich in zytotoxische T-Zellen (auch als CD8+ T-Zellen bezeichnet) oder T-Helferzellen (auch als CD4+ T-Zellen bezeichnet) differenzieren. T-Zellen werden durch Makrophagen stimuliert, die eingedrungene Zellen und Viren fressen, zerlegen und dann die aufgenommenen Teile des Erregers auf ihrer Zelloberfläche zusammen mit einem eigenen Oberflächenmarker aus dem Haupthistokompatibilitäts-Komplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) präsentieren. Hierdurch werden die zytotoxischen T-Zellen stimuliert, durch das Freisetzen von Toxinen die infizierten Zellen zu vernichten. Zytotoxische T-Zellen stimulieren auch das Differenzieren von T-Zellen in:

- Killer T-Zellen (vernichten die antigenpräsentierenden Zellen, für die sie spezifisch sind)
- T-Helferzellen (stimulieren T- und B-Zellen)
- regulatorische T-Zellen (hemmen T- und B-Zellen und unterdrücken die Immunantwort, wenn der Angriff vorbei ist)
- T-Gedächtniszellen (speichern Antigene für zukünftige Angriffe)

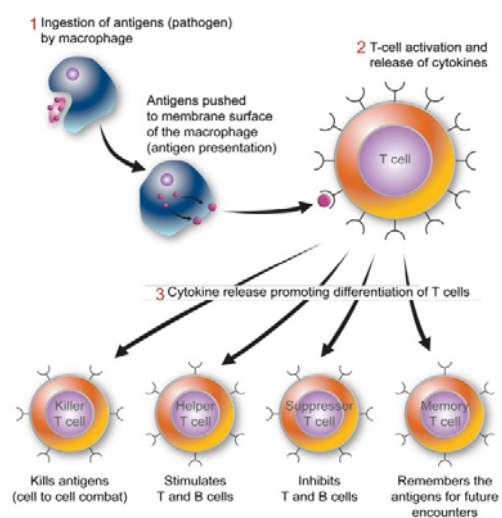


Abb. 13 – Die zelluläre Immunantwort

Lymphozyten, die sich gegen körpereigene Antigene richten, werden normalerweise schnell und effektiv vernichtet, sobald sie entstehen. Bei einer Autoimmunkrankheit passiert dies jedoch nicht.

3.4.2 Angeborene Immunabwehr

Myeloide Zellen reagieren auf das Eindringen von Erregern schnell und unspezifisch und bilden die angeborene Immunantwort.

Das angeborene Immunsystem ist ein genetisch verankerter, unspezifischer Abwehrmechanismus, der für Infektionen eine sofortige Barriere darstellt. Ihm fehlen jedoch die Spezifität und das Gedächtnis und es bietet keine langfristige bzw. schützende Immunität. Durch die Antigenpräsentation spielt es jedoch bei der Aktivierung des adaptiven Immunsystems eine entscheidende Rolle.

Die zellulären Mediatoren des angeborenen Immunsystems sind Phagozyten (Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Granulozyten) und natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Die löslichen Bestandteile sind u. a. Komplementproteine und Zytokine.

3.4.3 Adaptive Immunabwehr

Es gibt zwei Arten der spezifischen adaptiven Immunantwort: die humorale Immunantwort und die zelluläre Immunantwort. T-Zellen sind die effektiven Mediatoren der zellulären Antwort, während die von B-Zellen sezernierten Antikörper die Effektoren der humoralen Antwort sind.

zellulären Antwort

Zelluläre oder zellvermittelte Immunität

Hier spielen die weißen Blutkörperchen in der Immunabwehr eine wichtige Rolle. Es sind hauptsächlich Lymphozyten beteiligt. Einige dieser Lymphozyten zerstören fremde Zellen direkt, andere wiederum wirken indirekt, indem sie chemische Mediatoren freisetzen, die die Entzündung aufrechterhalten oder Zellen aktivieren, die die Eindringlinge zerstören.

humoralen Antwort sind

Humorale Immunität

Die Arbeitsweise des Immunsystems basiert vor allem darauf, dass es Antikörper gegen Antigene bildet. Antikörper sind Moleküle, die von B-Lymphozyten produziert werden und im Blut und in der Lymphe zirkulieren. Sie heften sich an die Antigene, die an der Oberfläche der eindringenden Bakterien, Viren oder anderen Organismen präsentiert werden, und inaktivieren sie oder erleichtern ihre Zerstörung mithilfe von Zellen des Immunsystems.



Auf welche Weise würden Sie die Funktion des Immunsystems einer an MS erkrankten Person erklären?

Fundierte Kenntnisse über die Pathophysiologie der MS sind wichtig, da eine der am häufigsten gestellten Fragen von MS-Patienten lautet „Wodurch wird die Krankheit verursacht?“.

Ich beginne normalerweise damit, das Nervensystem zu erläutern und wie dies im Wesentlichen aus den beiden folgenden Komponenten besteht:

- dem zentralen Nervensystem (ZNS) und
- dem peripheren Nervensystem (PNS), das die Nerven außerhalb des Gehirns und des Rückenmarks umfasst.

Das **ZNS** umfasst das Gehirn und das Rückenmark sowie den Sehnerv. Es ist das lebenswichtige Befehls- und Steuerungssystem des Körpers, das eingehende Daten empfängt und verarbeitet und Befehle als Antworten sendet. Das ZNS besteht aus vielen Zelltypen, zu denen auch Neuronen gehören. Neuronen sind Zellen, die für die Übermittlung von Informationen zwischen Gehirn und Körper zuständig sind. Neuronen bestehen aus dem Zellkörper und dem Axon, der wie ein langer Schwanz aussieht. Das Axon ist oft von einer Schutzschicht umhüllt, die als Myelin bezeichnet wird. Bei einer MS wird Myelin von körpereigenen Abwehrkräften angegriffen und beschädigt, wodurch verhärtete Plaques entstehen, die als Sklerosen bezeichnet werden. Wenn das Myelin beschädigt ist, können auch Axone zerstört werden. Derart geschädigte Bereiche sind häufig in MRT-Aufnahmen zu erkennen und viele geschädigte Bereiche erzeugen die typischen Symptome der MS.

Die Abwehrkräfte des Immunsystems schützen uns vor Krankheitserregern und reagieren auf Verletzungen. Das normale Immunsystem kann viele verschiedene Krankheitserreger erkennen, Schädigungen des eigenen Gewebes verhindern und sich an eine frühere Exposition gegenüber demselben Erreger erinnern. Wenn jedoch das Immunsystem nicht normal funktioniert, greifen T- und B-Zellen irrtümlicherweise das körpereigene Gewebe an. Dies ist bei einer Autoimmunkrankheit wie der MS der Fall. Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass MS die Folge einer gestörten Autoimmunreaktion auf Myelin ist, die sich bei Personen mit einer genetischen Prädisposition durch Umwelteinflüsse entwickeln kann. Die Kombination der Auswirkungen dieser Autoimmunreaktion führt zu Demyelinisierung, axonaler Schädigung sowie Narbenbildung und ist für neue Läsionen im Gehirn und im Rückenmark verantwortlich, die im MRT von MS-Erkrankten zu erkennen sind.

3.4.4 Zusammenfassung



- Die Abwehrkräfte des Immunsystems schützen uns vor Krankheitserregern und reagieren auf Verletzungen. Das Immunsystem besitzt mehrere wichtige Eigenschaften wie Diversität, Spezifität sowie Gedächtnis und es unterscheidet zwischen eigen und fremd.
- Das normale Immunsystem kann viele verschiedene Krankheitserreger erkennen, Schädigungen des eigenen Gewebes verhindern und sich an eine frühere Exposition gegenüber demselben Erreger erinnern, um schnell reagieren zu können.
- Bestimmte T- und B-Zellen können auch auf Autoantigene reagieren. Ein normal funktionierendes Immunsystem behält die Kontrolle über diese autoreaktiven Immunzellen, sodass sie keine unerwünschte Antwort auslösen.
- Jedoch kann die Toleranz gegenüber einigen Autoantigenen bei einem fehlgesteuerten Immunsystem gestört sein und die autoreaktiven T- und B-Zellen greifen irrtümlicherweise das körpereigene Gewebe an. Dies ist bei einer Autoimmunkrankheit wie der MS der Fall.

3.5 Pathophysiologie der MS

Die Ursachen der MS sind nicht bekannt. Es scheint aber so, als würde sie auftreten, wenn das Immunsystem Autoantigene nicht von fremden Antigenen unterscheiden kann. Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass MS die Folge einer gestörten Autoimmunreaktion auf Myelin ist, die sich bei Personen mit einer genetischen Prädisposition durch Umwelteinflüsse entwickeln kann.



Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass MS die Folge einer gestörten Autoimmunreaktion auf Myelin ist, die sich bei Personen mit einer genetischen Prädisposition durch Umwelteinflüsse entwickeln kann.

Wenn die Immunantwort ausgelöst wird, erfolgt eine periphere Aktivierung der T-Zellen und diese aktivierten Lymphozyten treten dann aus den Lymphknoten aus und wandern über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das ZNS. Wenn sich die Zellen dann im ZNS befinden, werden sie erneut aktiviert und stimulieren die Produktion von inflammatorischen Zytokinen, die die BHS und die Bestandteile des ZNS schädigen.

Die Kombination der Auswirkungen dieser Autoimmunreaktion führt zu Demyelinisierung, axonaler Schädigung sowie Narbenbildung und ist für neu entstehende Läsionen im Gehirn und im Rückenmark verantwortlich, die im MRT von MS-Erkrankten zu erkennen sind. Demyelinisierung sowie axonale Degeneration und axonale Transsektion können zu vorübergehenden oder dauerhaften neurologischen Störungen führen. Das kann bereits im Frühstadium der Krankheit beginnen. Diese Störung der Leitfähigkeit in den Nerven und der Nervenfunktion ruft Symptome einer MS hervor. Außerdem kann eine Hirnatrophie auftreten und derartige Störungen können auf irreversible Gewebeschädigungen hindeuten.

- Es ist unstrittig, dass genetische Faktoren eine Rolle spielen.
- Mögliche Umwelteinflüsse werden diskutiert.



Eine Störung der Leitfähigkeit in den Nerven und der Nervenfunktion ruft die Symptome einer MS hervor.

3.5.1 Läsionen bei Multipler Sklerose

Das pathologische Merkmal der MS sind Plaques. Die histologischen Merkmale von akuten Läsionen sind hohe Zelldichte, Lymphozyten-Infiltration bei Blutgefäßen, Verlust von Oligodendrozyten und Myelin, axonale Schädigungen und parenchymale Ödeme. Gelegentlich erfolgt eine Remyelinisierung. Läsionen können überall in der weißen und grauen Substanz des ZNS auftreten. Meistens sind sie jedoch in der tiefen weißen Substanz und im Rückenmark zu beobachten.



Das pathologische Merkmal der MS sind Plaques. Diese Läsionen können überall in der weißen und grauen Substanz des ZNS auftreten. Meistens sind sie jedoch in der tiefen weißen Substanz und im Rückenmark zu beobachten.

Es bilden sich überwiegend periarteriöläre und perivenuläre Läsionen. Entsprechend sind Läsionen häufig in Bereichen mit hoher Vaskularität zu finden, einschließlich Sehnerv, Rückenmark, dem juxtakortikalen Bereich und der periventrikulären Zone.

Daher gehen erste klinische Symptome häufig mit Läsionen am Hirnstamm, am Sehnerv, am Rückenmark oder am Zerebellum einher, die eine Optikusneuritis, eine transverse Myelitis oder ein Hirnstammsyndrom verursachen können.

3.5.2 Die pathologischen Kernprozesse: Entzündung und Neurodegeneration

Die klinische Präsentation der MS umfasst Schübe und einen Krankheitsverlauf, der zu einer fortschreitenden dauerhaften Behinderung führt.

- Schübe werden durch eine **akute entzündliche Demyelinisierung** verursacht.
- Der chronisch progredient fortschreitende Verlauf bezieht sich mehr auf die **Neurodegeneration** einschließlich des Verlusts von Axonen mit fortschreitender Hirnatrophie.

Früher wurde vermutet, dass der pathologische Verlauf mit einer Entzündung beginnt, die eine Demyelinisierung verursacht, was wiederum später während des Krankheitsverlaufs zum Verlust von Axonen führt, dem wiederholt neue Entzündungen folgen. Aktuelle Daten lassen jedoch vermuten, dass Entzündung und Neurodegeneration gleichzeitig oder nahezu zeitgleich auftreten. Dies wird durch Autopsieergebnisse und MRT-Studien gestützt, aus denen hervorgeht, dass die axonale Schädigung bereits im Frühstadium der MS auftritt. Mehrere Studien zeigten, dass axonale und neuronale Schädigungen in der MS überwiegend unabhängig von den Entzündungsprozessen auftreten können. Allerdings ist noch nicht endgültig geklärt, ob Entzündung und Neurodegeneration voneinander unabhängig sind.

Diese Daten zeigen, dass mit der Behandlung einer MS frühestmöglich begonnen werden muss, auf jeden Fall noch bevor eine dauerhafte Behinderung offensichtlich wird.



Schübe werden durch eine akute entzündliche Demyelinisierung verursacht. Der fortschreitende Verlauf spiegelt die Neurodegeneration einschließlich des Verlusts von Axonen wider. Aktuelle Daten lassen vermuten, dass Entzündung und Neurodegeneration gleichzeitig oder nahezu zeitgleich auftreten.

3.5.3 An der Pathogenese der MS beteiligte Zellen

Die bei der MS primär beteiligten Zelltypen sind T-Zellen und B-Zellen. Es wird vermutet, dass die MS durch aktivierte myelinspezifische T-Zellen verursacht wird, die mit einem oder mehreren Antigenen im Myelin reagieren, was zur Bildung der typischen entzündlichen Demyelinisierungsläsionen führt.

Diese Annahme wird durch tierexperimentelle Daten gestützt, die gezeigt haben, dass die autoreaktiven CD4+ oder CD8+ T-Zellen eine Demyelinisierung im ZNS verursachen. Indem diese aktivierten Zellen aus dem peripheren Blut in das ZNS gelangen, wird die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwunden. Es wird vermutet, dass dies bei Personen mit einer genetischen Prädisposition für MS durch Umwelteinflüsse (z. B. Krankheitserreger) ausgelöst werden kann, wie dies bereits an früherer Stelle erläutert wurde. Durch diesen Auslöser können Adhäsionsmoleküle auf den Endothelzellen des Gehirns und des Rückenmarks hochreguliert werden (z. B. VCAM-1), was die Transmigration von zirkulierenden Lymphozyten ermöglicht.

Nur aktivierte T-Zellen (z. B. durch eine virale Infektion im Körper aktiviert) können in das ZNS gelangen. Dieser Prozess und die Vorgänge beim Durchdringen der BHS und der

anschließenden Schädigung des Gewebes sind komplex. Nach dem Eindringen in das ZNS muss eine Reaktivierung der T-Zellen erfolgen.

Auch wenn man sich bezüglich der Schädigung des ZNS bei der MS hauptsächlich auf die T-Zell-vermittelte Pathogenese stützt, gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass auch die humorale Immunität eine Rolle spielt. Bereits seit langer Zeit werden erhöhte Immunglobulinwerte im Liquor von MS-Erkrankten beobachtet.

In den letzten Jahren wurde immer mehr die Vermutung geäußert, dass Immunglobuline die Demyelinisierung begünstigen. In den Meningen von MS-Patienten wurden B-Zellen nachgewiesen. MS-Patienten mit SPMS waren besonders stark betroffen. Dies könnte anzeigen, dass die Reifung von B-Zellen im ZNS aufrechterhalten bleibt.

Reflektierendes Lernziel



Welche Bedeutung hat das Verständnis für die entzündlichen und neurodegenerativen Prozesse der MS für meine Arbeit als MS-Schwester?

komplex

Im ersten Schritt erfolgt die periphere Aktivierung von T-Zellen, die im ZNS Antigene erkennen. Um dies zu ermöglichen, muss den T-Zellen das Antigenfragment mithilfe der MHC-Komplexe präsentiert werden, die von den antigenpräsentierenden Zellen dargeboten werden (dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen, Mikrogliazellen im ZNS und B-Zellen). Die aktivierten T-Zellen binden an die Endothelzellen der BHS (Schritt 2) an und wandern durch die BHS und das ZNS, wo sie reaktiviert werden und das Myelin schädigen.

Aktivierte T-Zellen differenzieren in die als Helferzellen bezeichneten Untergruppen. Dies sind:

- Typ1-Helferzellen (Th1): Sie produzieren die schädigenden, proinflammatorischen Zytokine IL12, IL23, INF γ und TNF α .
- Typ2-Helferzellen (Th2): Sie schütten die entzündungshemmenden, schützenden Zytokine IL4, IL5 und IL13 und möglicherweise auch IL10 aus.

Bei der MS liegt eine überschießende Th1-Antwort vor. Die Modulation der Th1- und Th2-Antworten ist eines der Ziele der MS-Therapie.

In den Meningen von MS-Patienten wurden B-Zellen nachgewiesen

Mögliche Mechanismen, durch die die Anhäufung von B-Zellen im ZNS zur Pathogenese der MS beiträgt, sind Antigenpräsentation, Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, Komplementbindung und antiidiotypische Netzwerke. Eine Theorie ist, dass B-Zellen im Liquor von MS-Patienten die Antworten der T-Zellen im ZNS mithilfe der Präsentation von antigenen Peptiden verstärken.

3.5.4 Zusammenfassung



- Die Pathophysiologie der MS umfasst zwei Komponenten: Entzündung und Neurodegeneration.
- Rezidiv (Schub) ist der klinische Begriff für eine akute entzündliche Demyelinisierung, während der chronisch progredient fortschreitende Verlauf mehr die neurodegenerativen Prozesse, einschließlich des Verlusts von Axonen, mit fortschreitender Hirnatrophie bezeichnet.
- Jüngste Forschungsergebnisse legen nahe, dass Entzündung und Neurodegeneration gleichzeitig oder nahezu zeitgleich passieren.
- Diese Daten zeigen, dass mit der Behandlung einer MS frühestmöglich begonnen werden sollte.

4.0 Verbindung zwischen Pathophysiologie und MS-Symptomen



< 4.1 Lernziele

Nach dem Durcharbeiten dieses Abschnitts sollten Sie in der Lage sein:

- die zugrunde liegenden pathophysiologischen Ursachen der häufigsten Symptome in Verbindung mit MS zu beschreiben.
- zu erkennen, dass hierbei die Entzündung und die Demyelinisierung von Axonen, durch die die Nervenleitung gestört wird, von zentraler Bedeutung sind.
- sich klar zu machen, dass die kortikale Pathologie, d. h. entzündliche, herdförmige Läsionen (kortikale Läsionen) und Atrophie (kortikale Dicke), während des Krankheitsverlaufs der MS kognitive Störungen verursachen kann.

4.2 Einführung

Intro

Eine MS-Erkrankung äußert sich durch äußerst vielfältige Symptome. Der Grund hierfür ist, dass die Läsionen nahezu überall im zentralen Nervensystem (ZNS) auftreten können. Die meisten Läsionen treten in den scheinbar „ruhigen“ Bereichen im Gehirn auf und verursachen somit keine erkennbaren Symptome. Die Krankheit ist daher bereits oftmals viel weiter vorangeschritten, als dies eine klinische Kontrolle vermuten lassen würde. Bei den meisten Symptomen handelt es sich um den Verlust einer Funktion. Dies macht sich während der Schübe bemerkbar, da dort, wo die Läsionen auftreten, die Leitfähigkeit der Axone gestört ist. Die Blockade der Leitfähigkeit wird durch die lokale Demyelinisierung verursacht, die die saltatorische Erregungsleitung verhindert. Außerdem spielen Entzündungen eine Rolle, die die Eigenschaften von neuronalen Zellen und auch von Gliazellen, besonders Astrozyten und Mikroglia, verändern und dadurch neurologische Ausfälle begünstigen. Dies kann die neurologische Funktion beeinträchtigen.

Als Remission wird die Rückbildung der klinischen Schubsymptome bezeichnet. Dies geht sehr wahrscheinlich einher mit der Wiederherstellung einer Funktion der betroffenen Axone und der Remyelinisierung, wodurch die Leitfähigkeit der demyelinisierten Axone wiederhergestellt werden kann. Auch die Entzündungen klingen wieder ab. Die Leitfähigkeit der Nerven ist danach jedoch häufig langsamer und instabiler, was sich durch veränderte Bedingungen, wie z. B. einen Anstieg der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen), oder nach der Übertragung einer großen Anzahl an Impulsen klinisch bemerkbar machen kann. Die Remission ist von der Größe und dem Ort der Läsion abhängig und kann vollständig oder teilweise sein. Im Verlauf einer MS-Erkrankung tritt überwiegend ein sich langsam entwickelnder, diffuser und chronischer Verlust von Axonen in Entzündungsherden auf.



Als Remission wird die Wiederherstellung klinisch gestörter Funktionen, verbunden mit der Remyelinisierung und Erhaltung der betroffenen Axone bezeichnet, wodurch die Leitfähigkeit der demyelinisierten Axone wiederhergestellt werden kann. Im Verlauf einer MS-Erkrankung tritt überwiegend ein sich langsam entwickelnder, diffuser und chronischer Verlust von Axonen in und außerhalb von Entzündungsherden auf.

Einige Symptome der MS sind so genannte „Positivsymptome“, die auf eine erworbene Übererregbarkeit der Nervenzellen zurückzuführen sind. Sie können entweder spontan (z. B. Parästhesien, Spastik) oder durch Reize (mechanisch, sensorisch, emotional) ausgelöst auftreten.



Reflektierendes Lernziel

Wie wirkt sich das Verständnis für die Pathophysiologie der MS-Symptome auf die erfolgreiche Betreuung Ihrer Patienten aus?

4.3 Hitzeempfindlichkeit von MS-Patienten

Zwischen 60 % und 80 % der MS-Erkrankten berichten, dass sie bei Hitze unter Symptomverschlechterung leiden. Bei diesem als Uhthoff-Phänomen bekannten und 1890 erstmals beschriebenen Phänomen wird durch eine erhöhte Körpertemperatur bei Fieber oder körperlicher Betätigung eine Verschlechterung der Symptomatik z. B. der Sehkraft oder Einschränkung der körperlichen Bewegungsfähigkeit hervorgerufen. In einer multinationalen, Internet-basierten Umfrage unter MS-Erkrankten (n=2.529) gaben 70 % an, dass sich bei ihnen die MS-Symptomatik bei höheren Temperaturen verschlechtert (z. B. bei einer heißen Dusche oder beim Föhnen der Haare). Nachdem sie ein Glas kaltes Wasser getrunken hatten, klangen die Symptome wieder ab.



Zwischen 60 % und 80 % der MS-Erkrankten berichten, dass sie bei Hitze unter Symptomverschlechterung leiden.

Die Hitzereaktion blockiert das Aktionspotenzial und die Leitfähigkeit des demyelinisierten Neurons. Die Demyelinisierung führt zu einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit. Interessanterweise können Aktionspotenziale auch bereits durch einen äußerst geringen Temperaturanstieg (der sowohl durch die Umgebungsbedingungen als auch durch Bewegung ausgelöst wird) blockiert werden. Die Darstellungen der Patienten bezüglich Temperaturempfindlichkeit variieren sehr stark, was darauf hindeutet, dass hier mehrere Mechanismen beteiligt sind.

Nachdem sich die Temperatur wieder normalisiert hat, klingen die Anzeichen und Symptome üblicherweise wieder ab oder verschwinden vollständig. Die Hitzeempfindlichkeit wurde als eines der Symptome eines Fatigue-Syndroms der MS beschrieben.



Aktionspotenziale können bereits durch einen äußerst geringen Temperaturanstieg blockiert werden. Nachdem sich die Temperatur wieder normalisiert hat, klingen die Anzeichen und Symptome üblicherweise ab oder verschwinden vollständig.

4.4 Beziehung zwischen Fatigue und Pathophysiologie der MS

Fatigue ist bei MS-Patienten ein häufig auftretendes Symptom. Sie führt bei den Patienten zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Die pathophysiologischen Mechanismen sind immer noch ungeklärt. Eine mögliche Erklärung ist, dass Fatigue bei einer MS-Erkrankung auf Beeinträchtigungen kognitiver (geistiger) Funktionen und deren vorzeitige Ermüdung und nicht auf den Umfang der körperlichen Behinderung und der motorischen Einschränkungen zurückzuführen ist. Dies wird auch bestätigt durch ein von A. Chaudhuri und P.O. Behan vorgelegtes Modell, das besagt, dass eine „Störung beim Initiieren bzw. beim Durchführen von Aufmerksamkeitsaufgaben (geistige Ermüdung) und körperlichen Aktivitäten (körperliche Ermüdung) vorliegt, die eine Selbstmotivation erfordert.



Fatigue könnte bei einer MS-Erkrankung eher auf eine diffuse Beeinträchtigung kognitiver Prozesse, z. B. auf Beeinträchtigungen bei der Wahl und Planung der eigenen Handlungen zurückzuführen sein.

4.5 Optikusneuritis

Die Optikusneuritis (ON) wird durch eine akute Entzündung des Sehnervs verursacht, die zum Verlust des Sehvermögens führt. Bei Auftreten der ON können Augenbewegungen außerdem im betroffenen Auge Schmerzen verursachen. In der klinischen Praxis ist die Optikusneuritis das häufigste Erstsymptom einer MS-Erkrankung. Nach einem akuten Schub können die Sehstörungen wieder nachlassen.



Die Optikusneuritis (ON) wird durch eine akute Entzündung des Sehnervs verursacht, die zu einem (häufig vorübergehenden) Verlust des Sehvermögens führt.

Die ON kann durch die Demyelinisierung und Entzündung des Sehnervs und der Sehbahn verursacht werden, wodurch sich die geraden extraokulären Muskeln, die den Sehnerv umschließen, entzünden können, was nicht selten Augenschmerzen bei Augenbewegungen verursacht.

4.6 Positivsymptome und MS

Die Schädigung hemmender Nervenzellen kann zu Kontrollverlust und Übererregbarkeit an anderen Nervenzellen führen und zum Auftreten sogenannter Positivphänomene. Damit gemeint ist, dass nicht mehr einer zentralen Kontrolle unterliegende Nervenzellen ungezügelt Informationen senden. Dies äußert sich klinisch z. B. als Kribbeln im Körperstamm und in den Extremitäten. Einige Patienten berichten auch über Missempfindungen bei bestimmten Bewegungen. Beispielsweise können bei Patienten mit Läsionen an der Halswirbelsäule „elektrisierende“ Gefühle auftreten, wenn sie ihren Kopf neigen oder drehen (Lhermitte Zeichen). Bei Patienten mit demyelinisierenden Läsionen im Sehnerv können bei Augenbewegungen Lichtblitze auftreten.

MS-Patienten beklagen häufig Schmerzen und es scheint so, dass diese unterschiedlichen Ursprungs sein können. Vermutlich sind schmerzhafte Empfindungen ebenfalls auf überschießende Impulse zurückzuführen, die in den Schmerzfasern entstehen. Es spricht einiges dafür, dass die Positivphänomene durch die pathologische Impulsübertragung in MS bedingten Demyelinisierungsherden ausgelöst werden können.

4.7 Psychische Störungen bei MS-Patienten

In Verbindung mit MS können verschiedene psychische Störungen auftreten, die die Gemütslage, das Verhalten und die Persönlichkeit beeinträchtigen. Dabei tritt die Depression am häufigsten auf. Psychische Symptome werden oft während der Entwicklung der Krankheit beobachtet. Jedoch treten sie selten als Erstsymptome auf, man schätzt, bei 1 % der an MS erkrankten Personen.

Die psychischen Störungen von an MS erkrankten Personen können unter anderem die Folge von demyelinisierenden Läsionen im Schläfenlappen sein. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind in diesem Bereich noch nicht aufschlussgebend erforscht. Der Schläfenlappen ist für Sprache, Erinnerungen und Gefühle zuständig. Läsionen an dieser Stelle des Gehirns können zu Halluzinationen, Gemütsschwankungen und Denkstörungen, Euphorie,

Reizbarkeit und kognitiven Defiziten führen. Diese Region des Gehirns wird besonders mit psychischen Veränderungen in Verbindung gebracht.

4.8 Kognitive Beeinträchtigungen bei der MS

Abhängig vom Krankheitsstadium und dem Krankheitstyp treten bei 40 bis 65 % der an MS erkrankten Personen kognitive Störungen in unterschiedlichen Schweregraden auf. In Studien konnte bislang kein eindeutig direkter Zusammenhang zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und subkortikalen pathologischen Veränderungen (Herde) an der weißen Substanz nachgewiesen werden. Etwas deutlicher sind die Zusammenhänge kognitiver Störungen mit MRT Hirnatrophie Parametern. Im vergangenen Jahrzehnt wurde anhand einer steigenden Zahl an Beobachtungen die vorrangige Rolle der kortikalen Pathologie – d. h. entzündliche, herdförmige Läsionen (kortikale Läsionen) und Atrophie (kortikale Dicke) – bei der Bestimmung globaler bzw. selektiver kognitiver Behinderungen bei MS-Patienten nachgewiesen. Durch Anwendung neuer MRT Techniken konnte gezeigt werden, dass sich spezifische kognitive Defizite, wie Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite und Verlangsamung bei der Erledigung geistiger Aufgaben, besser durch kortikale Herde als durch subkortikale Läsionen der weißen Hirnsubstanz erklären lassen.



Kognitive Störungen bei MS sind abhängig vom Krankheitsstadium häufig. Sie betreffen vor allem Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen. Die Korrelationen kognitiver Störungen zu Standard MRT Parametern sind schwach, Atrophiemessungen und neuere Untersuchungsmethoden zeigen deutlich bessere Zusammenhänge.

4.9 Pathophysiologische Darmstörung bei der MS



MS kann die neurologische Steuerung der Darm- und Sphinkterfunktion beeinträchtigen.

Eine gut erhaltene Darmfunktion und -kontinenz ist abhängig von vielen Faktoren: Darmpassage, Funktion der Beckenbodenmuskulatur, anorektales Empfinden, Motivation, die Stuhlkontrolle zu erhalten, und die Fähigkeit, eine Toilette aufsuchen zu können. Bei MS können viele dieser Funktionen gestört sein, was zu einer neurologischen Fehlsteuerung der Darm- und Sphinkterfunktion führen kann. Beispielsweise kann eine emotionale Störung aufgrund eines geschädigten Frontallappens zu Verhaltensstörungen führen, die eine fehlgesteuerte Entspannung der Beckenbodenmuskulatur oder ein Ignorieren des Stuhldrangs verursachen, oder es können Schäden an Hirnzellen der vegetativen Zentren im Hirn oder Rückenmark zu einer Verschlechterung der Darmmotorik führen.

Weitere Faktoren, die die Darmfunktion beeinträchtigen können, sind Muskelschwäche, Spastizität, Fatigue und Bewegungsmangel. Einige Medikamente wie z. B. Anticholinergika, die bei Funktionsstörungen der Blase verschrieben werden, Antidepressiva oder Antispastika beeinträchtigen viszerale Funktionen.

4.10 Blasenfunktionsstörungen und MS

Schätzungen zufolge leiden 64 bis 68 % der MS-Patienten tagsüber an erhöhtem und häufigem Harndrang, Harninkontinenz und verzögerter Blasenentleerung.

Ähnlich wie bei der Steuerung der Darmfunktion kann MS eine komplexe mehrstufige Funktionsstörung der Harnwege mit progressivem Verlauf verursachen. Die Symptome im Harnbereich verstärken sich im Verlauf der MS-Erkrankung und mit Zunahme der motorischen Beeinträchtigungen. Die anatomischen Läsionen treten meist am Rückenmark auf, jedoch können auch kortikale Zentren beeinträchtigt sein.

4.11 Zusammenfassung



- Die Ursache für das Auftreten von Symptomen wie Lähmung, Gefühlstörungen und Sehstörungen sind Störungen der Weiterleitung von Nervenimpulsen. Dies wird überwiegend durch Demyelinisierung und Entzündungen verursacht.
- Es gilt als allgemein bekannt, dass sich diese Symptome bei erhöhter Körpertemperatur verstärken.
- Symptome wie z. B. Kribbeln entstehen durch unkontrollierte Impulsfolgen und durch das Auslösen weiterer Fehlimpulse bei der Übertragung von normalen Impulsen in den Demyelinisierungsherden.
- Kognitive Störungen können unter anderem auf Läsionen in der Großhirnrinde zurückgeführt werden



Modul-Zusammenfassung

- MS ist die häufigste chronische neurologische Krankheit bei jungen Erwachsenen.
- Sie ist häufiger in den Ländern anzutreffen, die vom Äquator am weitesten entfernt sind.
- Ethnie, Geschlecht sowie genetische und umweltbedingte Faktoren können die Inzidenz der MS beeinflussen.
- Auch wenn die MS in vier Subtypen untergliedert wird, sind die Prognosen für jeden einzelnen Patienten höchst unterschiedlich.
- Das Nervensystem besteht aus zwei Komponenten: dem zentralen Nervensystem (ZNS) und dem peripheren Nervensystem (PNS).
- Im Nervensystem werden mithilfe von elektrischen Impulsen sowohl physische als auch kognitive Informationen im Körper verteilt.
- Die das Axon (Nervenfortsatz) umschließende Scheide besteht aus Myelin und ist für die Weiterleitung elektrischer Signale durch das Axon von entscheidender Wichtigkeit.
- Bei MS wird die Myelinscheide von körpereigenen Abwehrkräften des Immunsystems angegriffen und zerstört.
- Die Abwehrkräfte des Immunsystems schützen uns vor Krankheitserregern und reagieren auf Verletzungen. Das Immunsystem besitzt mehrere wichtige Eigenschaften wie Diversität, Spezifität sowie Gedächtnis und es unterscheidet zwischen eigen und fremd.
- Das normale Immunsystem kann viele verschiedene Krankheitserreger erkennen, Schädigungen des eigenen Gewebes verhindern und sich an eine frühere Exposition gegenüber demselben Erreger erinnern, um schnell reagieren zu können.
- Bestimmte T- und B-Zellen können auch auf Autoantigene reagieren. Ein normal funktionierendes Immunsystem behält die Kontrolle über diese autoreaktiven Immunzellen, sodass sie keine unerwünschte Antwort auslösen.
- Bei einem fehlgesteuerten Immunsystem kann die Toleranz gegenüber einigen Autoantigenen gestört sein und die autoreaktiven T- und B-Zellen greifen das körpereigene Gewebe an. Dies ist bei einer Autoimmunkrankheit wie der MS der Fall.
- Die Pathophysiologie der MS umfasst zwei Komponenten: Entzündung und Neurodegeneration.
- Rezidiv (Schub) ist der klinische Begriff für eine akute entzündliche Demyelinisierung, während der chronisch progredient fortschreitende Verlauf mehr die neurodegenerativen Prozesse, einschließlich des Verlusts von Axonen, mit fortschreitender Hirnatrophie bezeichnet.
- Jüngste Forschungsergebnisse legen nahe, dass Entzündung und Neurodegeneration gleichzeitig oder nahezu zeitgleich passieren.
- Die Hauptursache für Symptome wie Lähmung, Erblindung und Taubheit ist die Blockade der Leitungsfunktion in den Nerven. Dies wird überwiegend durch Demyelinisierungen und Entzündung verursacht.
- Es gilt als allgemein bekannt, dass sich diese Symptome bei erhöhter Körpertemperatur verstärken.

- Symptome wie z. B. Kribbeln entstehen durch unkontrollierte Impulsfolgen und durch das Auslösen weiterer Fehlimpulse bei der Übertragung von normalen Impulsen in den Demyelinisierungsherden.
- Kognitive Störungen können unter anderem auf Läsionen in der Großhirnrinde zurückgeführt werden