

# ANGRIFF AUS DER KÖRPERABWFHR

Wenn das Immunsystem krank macht

**Multiple Sklerose**  
»Wir sind alle infiziert«

**Somatopsychologie**  
Kranker Körper – kranke Seele

**Therapien**  
Ein neuer Weg zur Toleranz





Antje Findeklee  
E-Mail: [findeklee@spektrum.de](mailto:findeklee@spektrum.de)

Folgen Sie uns:



Liebe Leserin, lieber Leser,  
das Immunsystem agiert normalerweise als entscheidender Wächter unserer Gesundheit. In manchen Fällen jedoch wendet es sich gegen körpereigene Zellen und Gewebe – mit fatalen Folgen: So genannte Autoimmunkrankheiten wie multiple Sklerose, Diabetes Typ 1 oder Zöliakie können daraus hervorgehen. Aber auch beim Chronischen Erschöpfungssyndrom oder manchen Fällen von Depressionen wird dem Immunsystem eine entscheidende Rolle zugesprochen. Was wissen Forscher inzwischen über das Wechselspiel im Körper – und welche Wege gibt es, die Attacken einzudämmen?

Eine informative Lektüre wünscht Ihnen

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Antje Findeklee".

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 26.09.2016

# IMPRESSUM

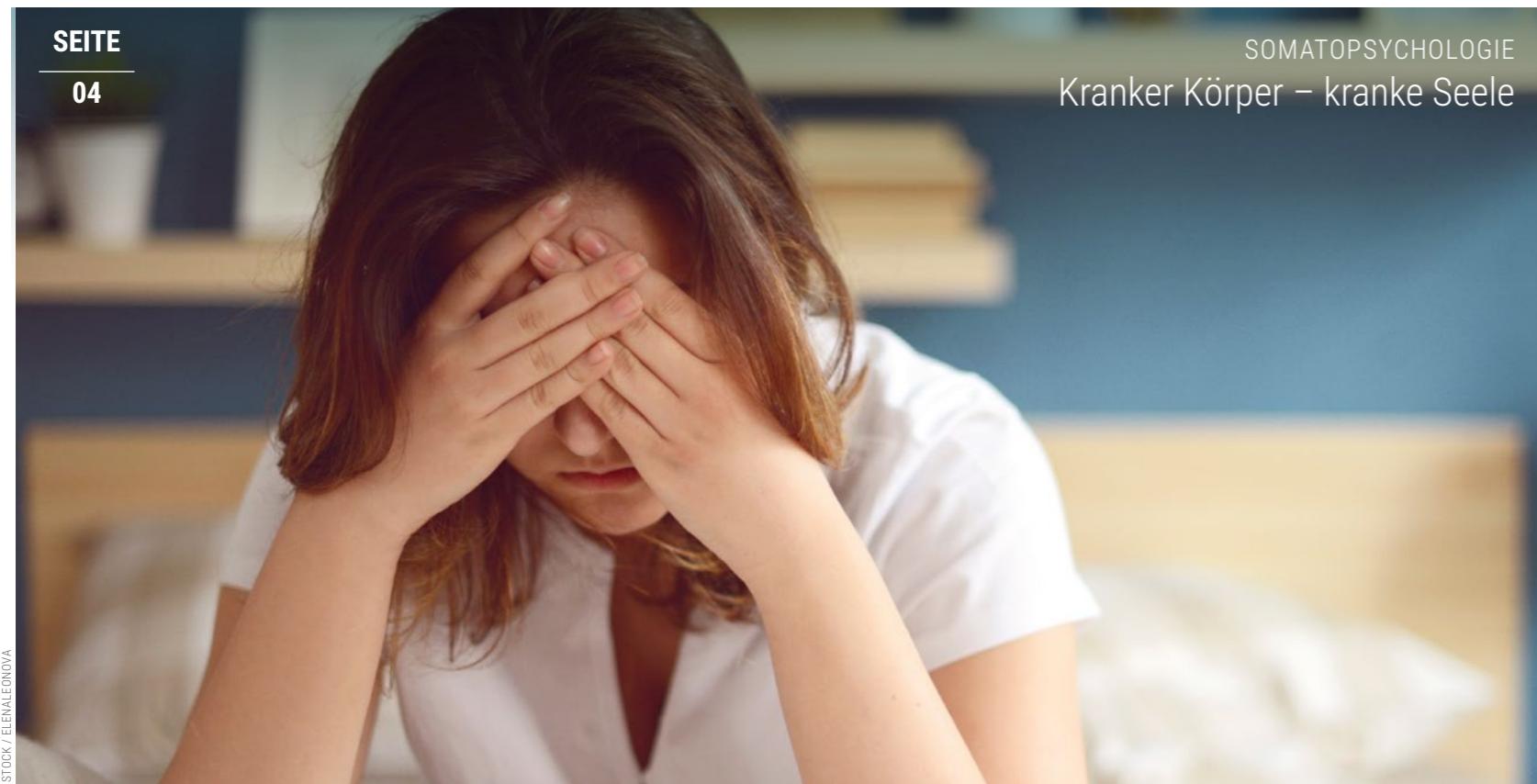
**CHEFREDAKTEURE:** Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.), Dr. Uwe Reichert  
**REDAKTIONSLINTER:** Christiane Gelitz, Dr. Hartwig Hanser, Dr. Daniel Lingenhöhl  
**ART DIRECTOR DIGITAL:** Marc Grove  
**LAYOUT:** Oliver Gabriel  
**SCHLUSSREDAKTION:** Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle  
**BILDREDAKTION:** Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe  
**PRODUKTMAGERIN DIGITAL:** Antje Findeklee  
**VERLAG:** Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, UStd-Id-Nr. DE147514638  
**GESCHÄFTSLEITUNG:** Markus Bossle, Thomas Bleck  
**MARKETING UND VERTRIEB:** Annette Baumbusch (Ltg.)  
**LESER- UND BESTELLSERVICE:** Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ute Park, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: [service@spektrum.de](mailto:service@spektrum.de)

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

**BEZUGSPREIS:** Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer  
**ANZEIGEN:** Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an [anzeigen@spektrum.de](mailto:anzeigen@spektrum.de).

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2016 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

# INHALT



- 10 CHRONISCHES ERSCHÖPFUNGSSYNDROM  
Rätselhafte Schwäche
- 28 MULTIPLE SKLEROSE  
»Wir sind alle infiziert«
- 45 ANTI-NMDA-REZEPTOR-ENZEPHALITIS  
Der Feind im Innern
- 52 ZÖLIAKIE  
Wenige Peptide verschulden  
Glutenintoleranz
- 54 DARMFLORA  
Weibliches Mikrobiom steigert  
Risiko für Autoimmunleiden
- 57 UMWELTGIFTE  
Quecksilber begünstigt Vorstufe  
von Autoimmunkrankheiten



SOMATOPSYCHOLOGIE

# KRANKER KÖRPER KRANKE SEELE

Stefanie Reinberger

Nicht nur die Psyche macht den Körper krank, sondern auch umgekehrt – das wird inzwischen immer deutlicher. Eine wichtige Rolle spielt dabei das Immunsystem.

**M**ens sana in corpore sano« – »in einem gesunden Körper steckt ein gesunder Geist«, schrieb der römische Satiredichter Juvenal irgendwann zwischen dem ersten und zweiten Jahrhundert nach Christus. Heute, fast 2000 Jahre später, tauchen die Erkenntnisse aus den Bereichen der Psychoneuroimmunologie und der Somatopsychologie diesen Satz in ein ganz neues Licht. Denn immer mehr dämmert Wissenschaftlern: Wenn der Körper krank ist, leidet auch die Seele. Und nicht selten spielt ausgerechnet das Immunsystem eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von psychischen Beschwerden.

So etwa bei einer Abiturientin, die quasi über Nacht eine psychotische Störung mit akustischen Halluzinationen entwickelte. Da sie zugab, ein- bis zweimal in der Woche Cannabis zu rauchen, fiel der Verdacht zunächst auf eine drogeninduzierte Psychose. Doch eine Behandlung mit Neuroleptika blieb ohne Erfolg. Vielmehr verschlimmerten sich ihre Situation, und die junge Frau fiel in eine regelrechte Starre – emotional ebenso wie körperlich. Wenig später erlitt sie einen epileptischen Anfall.

Eine Laboruntersuchung der Gehirnflüssigkeit ergab: Die Schülerin litt unter Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, einer Autoimmunerkrankung, bei der die körpereigene Abwehr die so genannten NMDA-Rezeptoren attackiert. Das beeinträchtigt die Signalübertragung zwischen den betroffenen Neuronen, und in der Folge können Nervenverbindungen in großem Maßstab untergehen. »Wird die Krankheit rechtzeitig erkannt, lässt sie sich meist erfolgreich durch eine geeignete Immuntherapie behandeln – etwa durch Immunsuppressiva und eine Blutwäsche, bei der man die autoreaktiven Antikörper entfernt«, sagt Harald Prüß, der an der Berliner Charité Krankheiten wie die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis untersucht.

### Die Revolution der gesamten Psychiatrie

Die Krankheit ist selten und trifft nur etwa einen von 100 000 Menschen. Prüß geht jedoch davon aus, dass die Dunkelziffer höher ist. »Außerdem haben wir mittlerweile bis zu 30 weitere autoreaktive Antikörper im Verdacht, die vergleichbare Gehirnentzündungen mit schwerer psychiatrischer Symptomatik auslösen«, sagt der Arzt. Er hofft daher, dass in Zukunft Routinetests

zur Diagnose solcher Autoimmunerkrankungen Betroffenen einen langen Leidensweg ersparen. »Interessant wäre herauszufinden, ob es unter den Psychosepatienten auch solche mit niedrigem Antikörperspiegel gibt, der in den heute verfügbaren Tests noch gar nicht auffällt«, so Prüß. Sollte sich das bestätigen, könnte dies die Sicht auf psychotische Erkrankungen und die gesamte Psychiatrie revolutionieren.

Auch Viruserkrankungen wie Hepatitis B und C oder bestimmte Tumoren können eng mit psychischen Beschwerden in Zusammenhang stehen: Sie werden mit Interferon-Alpha behandelt, einem Immunbotenstoff aus der Gruppe der Typ-1-Interferone. Die Therapie kann allerdings starke psychische Nebenwirkungen mit sich bringen. Betroffene Patienten leiden unter Schlafstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen und Depressionen, die nicht selten zum Therapieabbruch führen.

Das Forscherteam um Marco Prinz von der Universitätsklinik Freiburg veröffentlichte im April 2016 im Fachjournal »Immunity« [eine Studie, die diesen Zusammenhang erklären kann](#). Im Experiment mit Mäusen hatten die Wissenschaftler be-

obachtet, dass eine Gabe von Typ-1-Interferonen, zu denen Interferon-Alpha zählt, den so genannten IFNAR-Rezeptor in Zellen der Blut-Hirn-Schranke aktivieren. Auch Infektionen mit bestimmten Viren regen diesen Rezeptor an. Die Zellen der Blut-Hirn-Schranke produzieren daraufhin einen Signalstoff namens CXCL10, dessen Aufgabe darin besteht, Immunzellen anzulocken. Doch nicht nur das: Wie die Freiburger Forscher festgestellt haben, hemmt CXCL10 auch Nervenzellen im Bereich des Hippocampus und beeinträchtigt so dessen Plastizität. Der Hippocampus spielt unter anderem eine zentrale Rolle bei der Regulation von Emotionen – eine eingeschränkte Plastizität in diesem Hirnareal ist ein bekanntes Phänomen im Zusammenhang mit Depressionen.

Auch Patienten mit multipler Sklerose (MS) leiden auffallend häufig an einer De-



## ZWEISCHNEIDIGE ABWEHR

**Ist das Immunsystem mit Schuld an psychischen Erkrankungen wie einer Depression? Immer mehr Studien deuten darauf hin, dass es zumindest bei manchen Patienten eine wichtige Rolle spielen könnte.**

pression. »Wenn Sie heute im Wartezimmer einer beliebigen MS-Sprechstunde eine Befragung durchführen, wird ein Viertel der anwesenden Patienten von depressiven Symptomen berichten«, sagt Stefan Gold, Professor für Neuropsychiatrie an der Charité. Auf die gesamte Lebenszeit gesehen, treffen Niedergeschlagenheit, Freud- und Antriebslosigkeit sogar rund die Hälfte aller MS-Patienten. »Das sind rein statistisch betrachtet viel zu viele, um die Ursache alleine in der Belastung durch die gravierende und gleichzeitig ungewisse Diagnose zu suchen«, erklärt Gold. Gerade mal die Hälfte der Depressionen bei Menschen mit multipler Sklerose mögen der psychischen Belastung geschuldet sein. Die andere Hälfte stehe in direktem biologischen Zusammenhang mit der Krankheit, so die Überzeugung des Spezialisten.

## Diffuse Entzündungen im Gehirn

Auch die multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung: Zellen des Immunsystems greifen die Myelinscheiden, die Isolation der Nervenzellen, an und bauen diese ab. Doch scheint das nicht die direkte Ursache für das Stimmungstief zu sein. Depressive Symptome bei MS-Patienten stehen

vielmehr in einem Zusammenhang mit Gewebeschädigungen in Hirnregionen wie dem Hippocampus, wie die Arbeitsgruppe mit Hilfe bildgebender Verfahren nachwies. Erst im letzten Jahr untersuchte Gold gemeinsam mit niederländischen Kollegen die mögliche molekulare Grundlage dieser Schädigungen an Gehirnen verstorbener Patienten. Was er dort entdeckte, untermauerte seine Hypothese: Demnach zieht die Autoimmunreaktion diffuse Entzündungen im Denkorgan nach sich. Mikroglia, die Immunzellen des Nervensystems, werden auf den Plan gerufen, der Pegel an Botenstoffen der proinflammatorischen, also der entzündlichen Immunreaktion steigt an. Dadurch wird insbesondere der Hippocampus in Mitleidenschaft gezogen und seine Verschaltung mit anderen Hirnregionen geschädigt. Die Regulation von Emotionen wird erschwert, und depressive Symptome werden begünstigt.

Gold ist der Überzeugung, dass auch Entzündungsprozesse in anderen Körperregionen zu Depressionen führen können. So weiß man etwa, dass proinflammatorische Botenstoffe die Serotoninproduktion drosseln. Serotonin ist ein wichtiger Nervenbotenstoff – ein Mangel wird oft bei Pa-



ISTOCK / SDOMINICK

»Bei Menschen mit Depression und Patienten mit bipolarer Störung fanden Wissenschaftler erhöhte Konzentrationen von entzündungsfördernden Immunbotenstoffen«

tienten mit einer Depression beobachtet. Umgekehrt fanden Wissenschaftler bei Depressiven ebenso wie bei Menschen mit bipolarer Störung erhöhte Konzentrationen von entzündungsfördernden Immunbotenstoffen – wenn auch längst nicht bei allen. Entsprechend verwundert es nicht, dass Entzündungshemmer wie ASS und COX2-Inhibitoren in einigen Fällen auch eine Linderung psychischer Beschwerden bewirken können.

Auch Manfred Schedlowski vom Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie am Universitätsklinikum Essen hat die entzündliche Immunantwort im Visier. Er ahmt bei seinen Probanden die Vorgänge einer bakteriellen Infektion nach. »Wir machen im Prinzip gesunde Leute krank und schauen dann, was passiert«, erklärt er. Wirklich krank werden die Probanden natürlich nicht. Vielmehr spritzt Schedlowski ihnen so genannte Lipopolysaccharide, chemische Moleküle aus der Zellhülle gram-negativer Bakterien. Das alleine ruft bereits das Immunsystem auf den Plan – und versetzt den Körper für einen Zeitraum von vier bis sechs Stunden in den Zustand einer Infektion, in dem sich die Probanden auch psy-

chisch angeschlagen fühlen. Sie berichten etwa von Niedergeschlagenheit und erhöhter Ängstlichkeit.

Im Experiment mit Ratten hatte das Team um Schedlowski bereits 2011 beobachtet, dass eine Gabe von Liposacchariden die Produktion von proinflammatorischen Botenstoffen im Gehirn ankurbelt – insbesondere in der Amygdala, unserem Angstzentrum. »Wir gehen davon aus, dass beim Menschen ähnliche Prozesse ablaufen wie bei den Nagern«, sagt Schedlowski. Er vermutet, dass im Rahmen einer Infektion auch die Mikroglia im Denkorgan aktiviert werden. »Letztlich entsteht im Gehirn ein Immunstatus, der mit dem des Körpers korrespondiert.« Wie die Information »Infektion« die Blut-Hirn-Schranke passiert, ist allerdings noch nicht endgültig geklärt. Möglicherweise existieren dafür spezielle Mechanismen – ähnlich wie die Freiburger Forscher um Marko Prinz dies für Typ-1-Interferone beobachten konnten.

Klar ist für Schedlowski indes: Die psychische Abgeschlagenheit im Rahmen einer Infektion ist evolutionsbiologischesehen absolut sinnvoll. »Wer eine Infektion ausbrütet, kommt schon Tage vorher nicht mehr aus dem Kreuz, wie wir hier im Ruhr-

pott sagen würden«, so Schedlowski. »Auch ein kranker Steinzeitmensch hat sich in diesem Zustand wohl eher in seiner Höhle verkrochen – statt sich draußen der erhöhten Gefahr auszusetzen, einem Säbelzahntiger zum Opfer zu fallen.« Dieses Prinzip gilt auch für moderne Mitteleuropäer, die sich nicht mehr vor wilden Tieren fürchten müssen. Denn auch im Straßenverkehr haben Gesunde bessere Chancen zu bestehen. Und: Wer sich zurückzieht, verringert das Risiko, seine Mitmenschen anzustecken. Fachleute sprechen vom »Sickness-Behaviour«, vom Krankheitsverhalten.

## Nicht jede Depression ist immunologisch gesteuert

Doch auch wenn schon ein banaler grippaler Effekt auf die Psyche drückt und sowohl bei Menschen mit Depression als auch bei Patienten mit bipolaren Störungen erhöhte Konzentrationen an Botenstoffen der entzündlichen Immunantwort gemessen wurden: Man darf nicht den Fehler machen, die Ursache für psychische Erkrankungen allein dem Abwehrsystem anzulasten. »Sicher ist nicht jede Depression immunologisch gesteuert«, so Gold. »Aber es gibt eine relevante Untergruppe, die bes-

---

»Man darf nicht den Fehler machen, die Ursache für psychische Erkrankungen allein dem Abwehrsystem anzulasten«

---

ser identifiziert werden muss, um die Betroffenen gezielter zu behandeln.«

Die Trennung zwischen Körper und Seele, die René Descartes im 17. Jahrhundert postulierte und die auch heute noch gang und gäbe ist, ist damit hinfällig. »Wir müssen den Patienten als Ganzes im Blick haben und die Medizin muss wieder zum ganzheitlichen Heilberuf werden«, fordert Schedlowski.

Christian Schubert, Psychoneuroimmunologe an der Medizinischen Universität Innsbruck, bestätigt diese Einschätzung: »Wir haben es mit einem ganzheitlichen, dynamischen System zu tun«, sagt er. Es wäre daher nicht korrekt, das Immunsys-

tem als eine Art Mittler zwischen Körper und Geist zu sehen – denn auch das entspräche letztlich Descartes' dualistischem Prinzip, nur mit einer zwischengeschalteten Schnittstelle. Schubert betrachtet die Arbeiten vieler Kollegen kritisch. »Es wäre wichtig, dieses Zusammenspiel unter gelebten Alltagsbedingungen aufzuzeigen, denn nur das spiegelt die wahren Zusammenhänge wider«, erklärt er. »Experimente können immer nur eine manipulierte Momentaufnahme zeigen, niemals das vollständige Bild.«

Der österreichische Psychoimmunologe entwickelt daher mit seinen Mitarbeitern in Innsbruck eine Methode, um die dynamischen Vorgänge im System über einen längeren Zeitraum hinweg zu beobachten. Dazu bitten die Wissenschaftler ihre Probanden, 25 oder sogar 50 Tage lang ihren gesamten Urin zu sammeln – jeweils von acht Uhr morgens bis acht Uhr abends und dann wieder bis acht Uhr in der Früh. In diesen Proben erheben die Forscher ein Profil diverser Immunbotenstoffe. Gleichzeitig protokollieren die Probanden mit Hilfe von Fragebögen ihr Befinden und werden wöchentlich zu ihren Erlebnissen befragt. »Uns ist es dabei immer wichtig,

die Einzelperson im Auge zu behalten, denn es dürfte massive interindividuelle Unterschiede geben, wie schnell jemand auf einen Außeneinfluss reagiert«, betont Schubert.

Derzeit untersuchen die Österreicher auf diese Weise Brustkrebspatientinnen – und machten dabei bereits eine bemerkenswerte Beobachtung: Immer wenn das Niveau des Immunbotenstoffs Interleukin-6 (IL6) ansteigt, hebt sich auch die Stimmung der Probandinnen. IL6 zählt zwar bislang zu den proinflammatorischen Signalstoffen, aktiviert aber selbst eine Reihe antiinflammatorischer, also entzündungshemmender Mediatoren. Der Botenstoff könnte daher in gewisser Weise an der Schwelle zwischen entzündlicher und anti-entzündlicher Immunantwort stehen. »Wenn sich diese Beobachtung bestätigt, wäre das ein erster konkreter Hinweis darauf, dass das Immunsystem die Psyche auch positiv beeinflusst«, meint Schubert. Dieser umgekehrte Zusammenhang wird zwar seit einiger Zeit in Fachkreisen diskutiert – konkrete Beweise dafür stehen aber noch aus.

(Spektrum.de, 26. September 2016)



CHRONISCHES ERSCHÖPFUNGSSYNDROM

# Rätselhafte Schwäche

von Franziska Badenschier

Die Ursachen sind unklar, die Symptome zunächst mit denen einer Depression zu verwechseln: Das Chronische Erschöpfungs syndrom wird oft verkannt. Forscher warten nun mit neuen Erkenntnissen auf – und wollen die Störung sogar umbenennen.

**H**eiko ist extra zu der Jahrestagung des Selbsthilfvereins nach Berlin gekommen. Statt am Programm teilzunehmen, liegt er nun allerdings im Ruheraum auf einer Klappliege. »Vorhin wurde mir schwindlig, und ich fing an zu schwitzen«, sagt er. »Ich bin ganz müde geworden. Mein Gesicht ist wieder angeschwollen. Dann habe ich mich einfach hingelegt.«

Heiko, Anfang 40, ist nicht der Einzige, der auf diese Weise Teile der Tagung verpasst. Denn [»Fatigatio«, wie der Selbsthilfverein heißt](#), bringt CFS-Patienten zusammen – Menschen also, die am Chronic Fatigue Syndrome leiden, dem Chronischen Erschöpfungssyndrom. Diesen Begriff lehnen viele Betroffene allerdings ab. Zu oft haben sie Kommentare gehört wie: »Ja, erschöpft bin ich auch nach einer anstrengenden Arbeitswoche« oder »Spann doch mal aus, dann wird das wieder«. Nur: CFS ist anders – und das versteht kaum jemand.

Laut Schätzungen aus den USA und Großbritannien sollen etwa 3 von 1000 Menschen betroffen sein, allein in Deutschland wären das rund 250 000. Die Betroffenen sind im Alltag massiv eingeschränkt:

Eine Frau berichtet etwa, sie könne die Spülmaschine manchmal nur mit Erholungspausen ausräumen, selbst wenn sie schnell damit fertig werden möchte. Eine andere erzählt, wie sie sich tagelang zu Hause eingelt und schont, um fit zu sein für eine Stunde Kaffeeklatsch mit Freunden. Ein Dritter weiß von einem Bekannten, der keine Kraft hat, ins Badezimmer zu gehen, und deswegen eine Campingtoilette neben dem Bett stehen hat. Heiko selbst spricht im Interview anfangs voller Elan, aber bald stockt er, weil er kaum noch einen klaren Gedanken fassen kann und ihm die passenden Wörter nicht mehr einfallen.

Depressive Menschen hätten rein physisch Kraft für all das und mehr, aber ihnen fehlt der Antrieb. Menschen mit CFS geht es andersherum: Sie würden gern dies oder jenes tun, allein es fehlt ihnen die Kraft oder Konzentration.

Heikos Krankengeschichte ist in vieler Hinsicht typisch: 2004 hatte er einen Infekt; die Ärzte tippten auf Bronchitis oder Pfeiffer-Drüsenvirus. Nach fünf Wochen hatte er genug davon, krankgeschrieben zu sein, und schleppete sich zur Arbeit. Er wolle arbeiten, für seine Familie da sein, seinen Mann stehen, sagt Heiko: »Ich kann

## AUF EINEN BLICK

# Dauerhaft schlapp

- 1 Entgegen einem verbreiteten Vorurteil handelt es sich beim Chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS) um ein körperliches Leiden. Psychische Probleme können jedoch eine Folge sein.
- 2 Die Ursachen der Störung sind unklar, eine wichtige Rolle scheint allerdings eine Regulationsstörung des Immunsystems zu spielen.
- 3 Ein Expertenkomitee erstellte kürzlich einfachere Diagnosekriterien und schlug einen neuen Namen für CFS vor: SEID – Systemic Exertion Intolerance Disease (systemische Belastungsintoleranz-Erkrankung).

Leistung bringen. Ein, zwei Tage. Aber dann ist für drei Wochen Feierabend.« Ständig hat er Infekte, Hustenanfälle. Manchmal ist selbst Radfahren zu anstrengend. Freunde und Kollegen verstünden das nicht: »Irgendwann wünscht man sich ein Geschwür, damit man sagen kann: Hier, Freunde, ich habe was gefunden! Das reißen wir raus, und dann habe ich mein Leben wieder.« Aber Heiko hat kein Geschwür, sondern CFS.

Die Erfahrungsberichte Betroffener ähneln sich: Den Weg zum Supermarkt etwa empfinden sie wie einen Marathon. Danach brauchen sie Tage zur Regeneration. Schlaf ist nicht erholsam. Es ist, als ob sie ständig Muskelkater hätten, Jetlag oder Grippe. Sie haben keine Kraft, und Sport macht alles nur schlimmer – wie bei einem alten Akku, der immer kürzer Höchstleistung bringt und dafür immer länger aufgeladen werden muss.

## Nach der Kur kräcker als vorher

Auch im Kopf fühlen sich CFS-Betroffene oft wie vernebelt; mitunter können sie am Ende eines Gesprächs nicht mehr sagen, worum es anfangs ging. Und sie erleben, dass die Symptome sich verschlechtern,

wenn sie sich körperlich oder psychisch angestrengt haben; Post-Exertional Malaise sagen Experten dazu. Im Extremfall sind die Betroffenen bettlägerig und lehnen selbst ein Gespräch ab: zu anstrengend.

Wenn jemand mit solchen Symptomen zum Arzt geht, diagnostiziert dieser oft eine depressive Episode, Diagnoseschlüssel F32.2. Oder wegen der Schmerzen, die keine erkennbare Ursache haben, eine Somatisierungsstörung, F45.0. Oder eine nichtorganische Hypersomnie, F51.1, weil der Patient ständig schlafen könnte. Möglicherweise tippt der Arzt gar auf eine hypochondrische Störung, F45.2 – also die ausgeprägte Angst, ernsthaft krank zu sein, obwohl objektiv nichts zu finden ist. Bei all diesen Diagnosen schickt der Arzt den Betroffenen zum Psychologen, in eine psychiatrische Klinik oder zur Kur.

Viele CFS-Patienten fühlen sich deshalb zu Unrecht in die »Psychoecke« gedrängt und wollen sich von den stigmatisierenden Zuschreibungen distanzieren: Anders als die vermeintlich lustlosen und antriebslosen Depressiven wollten sie doch durchaus etwas tun und arbeiten! Nur lasse das ihr Körper eben nicht zu. Gerade nach Kuren oder Klinikaufenthalten berichten Be-



ISTOCK / ANETLANDA

»Vor der Chemotherapie war die Patientin auf den Rollstuhl angewiesen; jetzt konnte sie ihr Haus streichen und im Garten arbeiten. Fünf Monate nach Behandlungsende war das Erschöpfungssyndrom aber wieder voll ausgeprägt«

troffene immer wieder von einem Dilemma: Wenn sie bei all den Therapien von Gruppengespräch bis Sport nicht mitmachten, würden sie als Simulanten abgestempelt. Wenn sie sich hingegen über die Erschöpfung und die Schmerzen hinwegsetzten, kehrten sie nur umso kräcker nach Hause zurück. Eigentlich sollten CFS-Patienten die so genannte Pacing-Strategie verfolgen, raten Ärzte, die sich mit dem Krankheitsbild auskennen: sorgsam mit ihren Energiereserven umgehen, sich nicht komplett schonen, aber vor allem auch nicht ganz auspowern.

Durch Einschränkungen, Überlastung und das verbreitete Unverständnis werden tatsächlich einige CFS-Kranke – konkrete Zahlen gibt es nicht – depressiv. Das psychische Leiden ist dann eine Folge des Erschöpfungssyndroms, nicht seine Ursache. Der Selbsthilfeverein Fatigatio geht davon aus, dass sich jedes Jahr etwa ein CFS-kranker Mensch in Deutschland das Leben nimmt. Auch Heiko hatte diesen Gedanken schon. Doch meist überwiegt die Hoffnung, wie auch bei seiner Leidenschaft, dem Pilzesammeln: »Wenn ich in den Wald gehe, komme ich so schnell nicht wieder heraus, weil ich denke: Hinter dem nächs-

ten Baum steht noch ein Pilz. So geht es mir jetzt auch. Ich denke: Morgen schaffe ich es.« Das hofft er seit mittlerweile elf Jahren. Aber es geht ihm nicht besser. Nun hat er Erwerbsminderungsrente beantragt. Ohne seine neue Partnerin würde er das alles nicht durchstehen, sagt Heiko. Es ist durchaus üblich, dass Monate, gar Jahre vergehen, bis der Verdacht auf das Chronische Erschöpfungssyndrom fällt. Und es ist auch durchaus üblich, dass die Betroffenen selbst auf diesen Verdacht kommen, nicht ihre Ärzte.

»G93.3 – Chronisches Müdigkeitssyndrom, inklusive benigne myalgische Enzephalomyelitis, chronisches Müdigkeitssyndrom bei Immundysfunktion, postvirales Müdigkeitssyndrom.« Ein Syndrom, vier Synonyme: So steht es in der Diagnoseliste ICD der Weltgesundheitsorganisation. Wichtig ist der Buchstabe: F steht für psychische Störungen und Verhaltensstörungen; G für Krankheiten des Nervensystems. Tatsächlich ist längst belegt, dass CFS physische Ursachen hat. Auch wenn diese weniger im Nervensystem zu finden sind als im Immunsystem.

»Dass man Gliederschmerzen hat oder ein Infektgefühl: Das sind Symptome, die

primär durch ein arbeitendes Immunsystem kommen«, sagt Carmen Scheibenbogen. Die Internistin und Hämatologin leitet die Immundefektambulanz an der Charité in Berlin. Zu ihr kommen auch Menschen mit Verdacht auf das Chronische Erschöpfungssyndrom – weil ihre Beschwerden mit einem Infekt begonnen haben oder weil sie anhaltend unter oft schweren Infekten leiden.

### **Testverfahren Mangelware**

»Man kann CFS nicht wie etwa Diabetes oder HIV mit einem einzigen Bluttest objektivieren«, sagt Scheibenbogen. Die Diagnose erfolgt per Ausschlussverfahren: Zunächst wird geprüft, ob nicht HIV/Aids, multiple Sklerose, chronische Leberentzündung oder andere Krankheiten die Abgeschlagenheit hervorrufen. Dann werden die Kanadischen Kriterien oder die Fukuda-Kriterien durchgegangen. Das sind zwei Diagnoseprotokolle speziell für CFS.

Auch die so genannte Spiroergometrie kann ein medizinisches Indiz für CFS liefern. Dabei muss man auf einem Fahrradergometer immer schwerer treten; gleichzeitig werden über eine Gesichtsmaske die Atemgase gemessen. Studien haben erge-

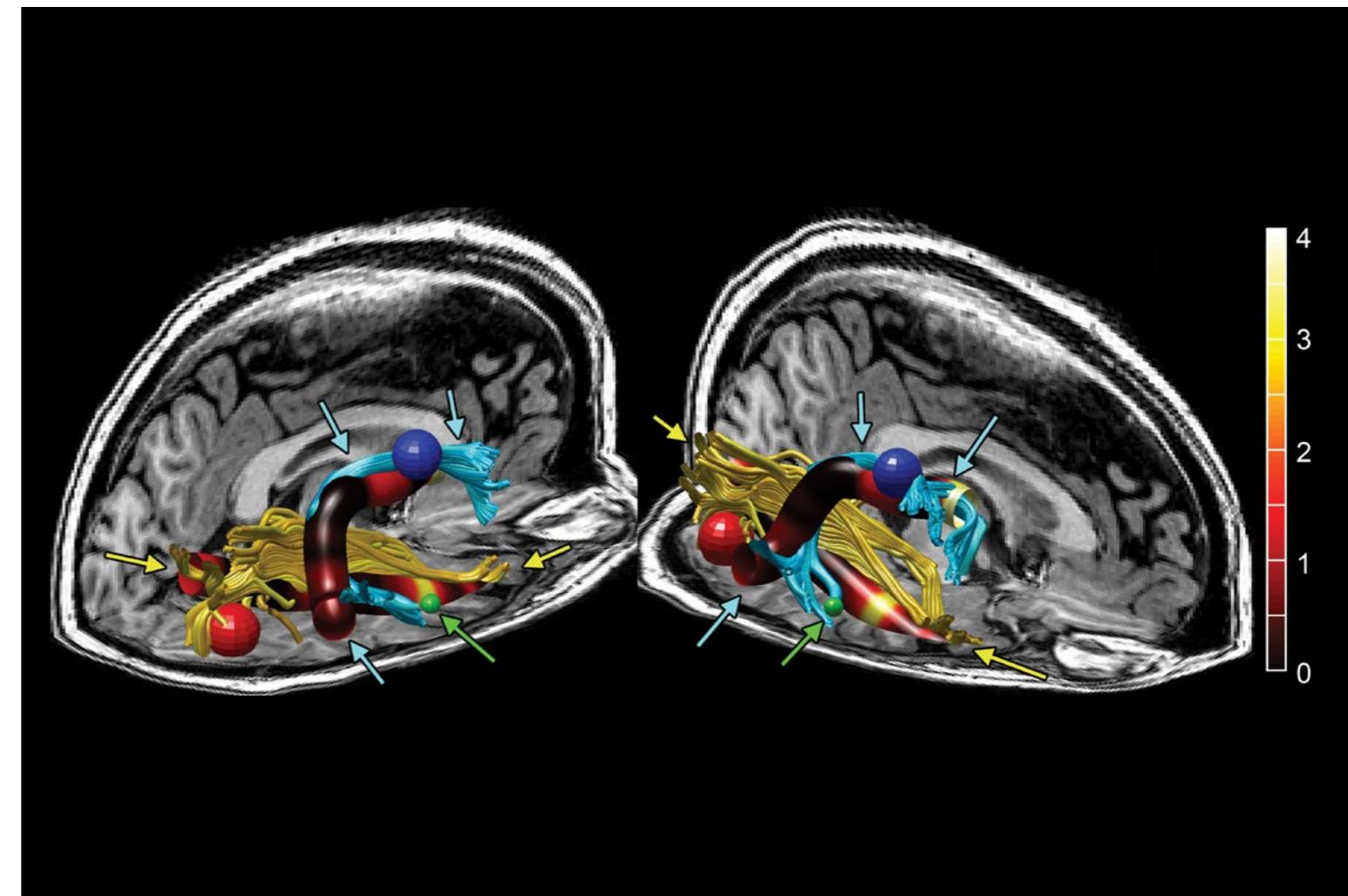
ben, dass CFS-Patienten weniger Sauerstoff aufnehmen und verwerten als gesunde Vergleichspersonen. Diese können zudem an zwei aufeinander folgenden Tagen ähnlich viel leisten; bei CFS-Kranken hingegen sinkt die Leistung. Der Haken bei diesem Test: Die Anstrengung kann Betroffenen durchaus schaden.

Carmen Scheibenbogen prüft daher stattdessen in der Regel ein paar spezielle Blutwerte rund um eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) als möglichem Auslöser. Eigentlich ist fast jeder Mensch mit diesem Erreger aus der Familie der Herpesviren infiziert, denn EBV wird durch Speichel übertragen. Kinder bekommen es von ihren Eltern oder später von einer oder anderen Jugendliebe. Die Viren schlummern dann lebenslang im Körper, normalerweise ohne krank zu machen. Wer sich aber erst als Erwachsener infiziert, bekommt das Pfeiffer-Drüsenvirus – und das könnte der Auslöser des Chronischen Erschöpfungs syndroms sein, sagt Scheibenbogen.

In einer Studie ihres Teams mit rund 450 CFS-Patienten fanden sich bei etwa jedem zehnten mehr EB-Viren im Blut im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, und bei mehr als jedem zweiten Patien-

## Spurensuche per Hirnscan

Die Abbildung zeigt zweimal die rechte Hirnhälfte – schräg von hinten (links) und schräg von vorn. Forscher fanden bei CFS-Patienten Auffälligkeiten am Fasciculus longitudinalis inferior (gelb) sowie an einem weiteren Nervenbündel, dem Fasciculus arcuatus (hellblau). Für diese per Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) erstellten Aufnahmen wurde gemessen, ob Wassermoleküle gleich gut in verschiedene Richtungen diffundieren. Diesen Messwert geben die Farbverläufe wieder. Die farbigen Kugeln markieren Bereiche, in denen zusätzlich die graue Substanz in der (hier nicht abgebildeten) Großhirnrinde verdickt war.



MICHAEL M. ZEINEH; ZEINEH, M.M. ET AL.: RIGHT ARCUATE FASCICULUS ABNORMALITY IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME.  
IN: RADIOLGY 274, S. 517-526, 2015, FIG. 3 UNIVERSITÄTSKLINIKUM MÜNSTER

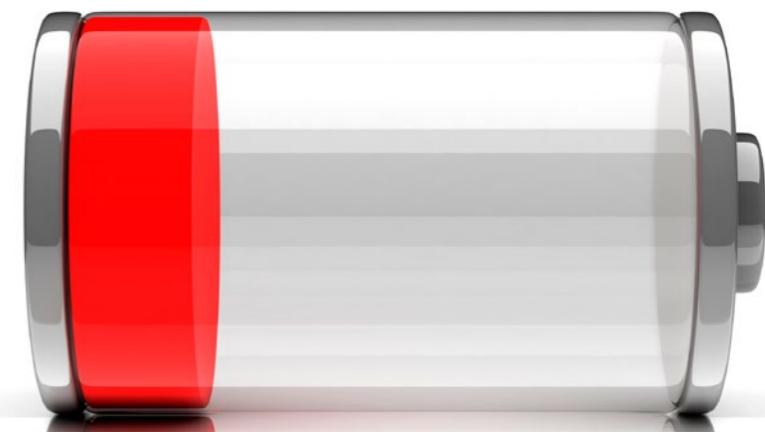
ten war die Immunantwort auf das Virus vermindert. Die Forscher konnten unter anderem nachweisen, dass einem Teil der Patienten ein bestimmter Antikörper fehlt, der auch bei einem heftigen Pfeiffer-Drüsenvieber und bei einer chronisch aktiven EBV-Infektion oft nicht hergestellt wird. Das Immunsystem sei in diesen Fällen möglicherweise zu schwach, um den Infekt zu überwinden, sagt Scheibenbogen, während es bei einem Teil der Betroffenen zugleich überaktiv sei. Ihre Schlussfolgerung: Bei CFS handle es sich um eine Regulationsstörung des Immunsystems.

Dazu passt eine Entdeckung des Onkologen Øystein Fluge vom Haukeland-Universitätsklinikum in Bergen. Im Jahr 2004 behandelte er eine Patientin mit Lymphdrüsenvieber, die sieben Jahre zuvor am Pfeiffer-Drüsenvieber erkrankt war und seitdem am CFS litt. Die Chemotherapie habe auch gegen das CFS gewirkt, erzählt Fluge. »Vor der Behandlung war sie mehr oder weniger auf den Rollstuhl angewiesen; jetzt konnte sie lange laufen. Sie konnte ihr Haus streichen und im Garten arbeiten.« Fünf Monate nach dem Ende der Chemotherapie war das Erschöpfungssyndrom aber wieder voll ausgeprägt.

Fluge hatte der Patientin Rituximab verabreicht, ein bei Lymphdrüsenvieber gängiges Mittel. Den positiven Effekt erklärt er folgendermaßen: Das Epstein-Barr-Virus befällt die so genannten B-Zellen. Das sind jene Zellen des Immunsystems, die Antikörper herstellen – Proteine also, die sich etwa an Viren, Bakterien oder Krebszellen heften und dafür sorgen, dass diese vernichtet werden. Manchmal verwechseln Antikörper gesunde Zellen mit dem Feind, so dass das Immunsystem den eigenen Körper angreift. Geschieht dies spontan, spricht man von einer Autoimmunerkrankung.

Rituximab nutzt denselben Effekt: Der künstlich hergestellte Antikörper heftet sich an die B-Zellen. Diese sterben daraufhin, wodurch auch die Epstein-Barr-Viren zerstört werden. Die Antikörper sind allerdings noch da, und mit ihnen die Symptome. »Antikörper haben eine Halbwertszeit von drei bis vier Wochen«, so Fluge. Sie müssten erst ausgewaschen werden, bevor die CFS-Patienten den Effekt spüren können.

Inwiefern Rituximab als Medikament gegen CFS eingesetzt werden kann, untersucht Fluge mit Kollegen noch. Nach zwei



ISTOCK / KOVA79

»Es ist, als ob sie ständig Muskelkater hätten, Jetlag oder Grippe: Betroffene haben keine Kraft, und Sport macht alles nur schlimmer – wie bei einem alten Akku, der immer kürzer Höchstleistung bringt und dafür immer länger aufgeladen werden muss«

Pilotstudien ist Ende 2014 eine groß angelegte Untersuchung in mehreren norwegischen Kliniken angelaufen.

Derweil bemühen sich andere Forscher darum, die Diagnostik zu verbessern. Carmen Scheibenbogen von der Charité etwa schlägt vor, die Immunantwort bei einer EBV-Infektion als diagnostischen Marker zu nutzen: Fällt sie zu schwach aus, wäre das ein Hinweis auf CFS. Wie verlässlich dieser ist, prüft ihr Team derzeit.

Eine andere Diagnosemethode schlugen Neurowissenschaftler der Stanford University Ende 2014 vor: Hirnscans. Die Forscher hatten 15 CFS-Patienten und 14 gesunde Vergleichspersonen in einen Magnetresonanztomografen geschoben und verschiedene Scan-Techniken angewendet. Bei den Patienten fanden sie weniger weiße Substanz sowie Verdickungen der grauen Substanz an fünf Stellen. Außerdem war der rechte Fasciculus arcuatus auffällig, ein Nervenstrang, der hintere und vordere Kortexareale verbindet: Entlang des Strangs war bei CFS-Betroffenen ein Wert erhöht, der angibt, wie schnell sich Wassermoleküle in eine Richtung bewegen. Der Effekt war stärker, wenn es den Patienten schlechter ging. Die Forscher schlussfolgerten: Bei

## Auf dem Weg zu klareren Diagnosekriterien

Bislang gab es zwei Kriterienkataloge für eine CFS-Diagnose. Laut den Fukuda-Kriterien von 1994 muss der Patient unter Fatigue (deutlicher körperlicher oder mentaler Erschöpfung) sowie unter mindestens vier weiteren Symptomen leiden, und zwar seit mindestens sechs Monaten. Weitere Symptome können Gedächtnis- und Konzentrationsprobleme sein, nicht erholsamer Schlaf, verschiedene somatische Beschwerden wie Halsschmerzen, Muskelschmerzen oder Kopfschmerzen sowie »Post-Exertional Malaise«, also Unwohlsein und/oder Symptomverschlimmerung nach Anstrengung. Kritiker halten diesen Katalog allerdings für zu weit gefasst: Er sei auch bei manchen psychischen und psychosomatischen Erkrankungen erfüllt.

Als spezifischer gelten die Kanadischen Kriterien von 2003. Sie rücken Fatigue und Post-Exertional Malaise in den Vordergrund. Zudem beinhalten sie neurologische beziehungsweise kognitive Symptome wie etwa Probleme mit Konzentration und Kurzzeitgedächtnis, Wortfindungsschwierigkeiten oder Wahrnehmungsstörungen. Überdies muss der Patient an Schlafstörungen und Schmerzen leiden sowie an hormonellen oder immunologischen Regulationsstörungen – das alles seit einem halben Jahr oder länger. Diesen Kriterienkatalog vereinfachte ein Komitee des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) Anfang 2015: SEID – eine neue Bezeichnung für CFS – liegt demnach vor, wenn der Patient seit mindestens sechs Monaten unter Fatigue, Post-Exertional Malaise und nicht erholsamem Schlaf leidet, kombiniert mit kognitiven Beeinträchtigungen und/oder einer Zustandsverschlechterung beim aufrechten Stehen.

Eine Depression ähnelt dem Krankheitsbild von CFS/SEID teilweise, hat laut WHO-Klassifikation aber drei andere Hauptsymptome: Niedergeschlagenheit, Interesselosigkeit und verminderter Antrieb.

Menschen mit schweren Konzentrations- und Gedächtnisproblemen könnte der rechte Fasciculus arcuatus als Biomarker für CFS genutzt werden.

Einerseits spricht einiges gegen diesen Ansatz: Die Studie war klein, und Diagnosekataloge in Verbindung mit dem Ausschlussprinzip können schneller, billiger und auch bei weniger schlimm Betroffenen zu einer Diagnose führen. Andererseits, so argumentiert die CFS-Selbsthilfeaktivistin Nicole Krüger: Vielleicht bräuchten manche Ärzte solch einen Bildbeweis, um anzuerkennen, dass ihr Patient ernsthaft körperlich krank ist. Krüger bekam im Jahr 2005 Pfeiffer-Drüsenvieber, wurde nie wieder gesund [und hat 2012 die Stiftung Lost Voices gegründet, um über CFS aufzuklären](#).

## Zweifler bleiben unbeeindruckt

Krügers Hoffnung ruht nun auf einem neuen Forschungsbericht. »Neudefinition einer Krankheit« heißt er; vorgestellt hat ihn das US-amerikanische Institute of Medicine (IOM), ein Teil der National Academy of Sciences. Ein Expertenkomitee hat dafür 9000 Fachartikel gesichtet, Interviews mit Fachleuten und Patienten ge-

führt sowie hunderte Zuschriften gelesen. Der Bericht kommt zu dem Ergebnis, dass alle CFS-Patienten unter drei Symptomen leiden: Sie sind körperlich abgeschlagen und können Alltagsdinge nicht mehr bewältigen. Nach physischen, kognitiven oder emotionalen Anstrengungen verschlimmert sich ihr Zustand. Und Schlaf ist nicht erholsam. Diese drei Merkmale sollten künftig als Kernsymptome angesehen werden, rät das Komitee.

Weitere übliche Symptome sind der umfangreichen Analyse zufolge kognitive Beeinträchtigungen und die »orthostatische Intoleranz«, das heißt, dass Symptome beim aufrechten Stehen auftreten und sich verbessern, wenn sich die Betroffenen hinsetzen und zurücklehnen oder hinlegen können. Mindestens eines dieser beiden Merkmale sollte deswegen für eine CFS-Diagnose ebenfalls erfüllt sein, so die Forscher. Schließlich sollten die Symptome sechs Monate oder länger auftreten, die Hälfte der Zeit oder mehr mit mindestens moderater Intensität.

Auch raten die Autoren dazu, die Erkrankung umzubenennen: Der Begriff Chronic Fatigue Syndrome sei missverständlich und führe zu Stigmatisierung und Triviali-

sierung. Viele Betroffene sprechen lieber von myalgischer Enzephalomyelitis (ME), also einer Entzündung des Gehirns und des Rückenmarks, die mit schmerzenden Muskeln einhergeht.

Allerdings halten die IOM-Experten auch diesen Namen für nicht angemessen: Muskelschmerzen seien kein Hauptsymptom der Erkrankung, und es mangle an Beweisen, dass tatsächlich das Gehirn entzündet ist. Stattdessen schlagen sie vor, die Krankheit künftig SEID zu nennen – Systemic Exertion Intolerance Disease, also systemische Belastungsintoleranz-Erkrankung. Diese Bezeichnung erfülle, was von einem Namen zu fordern sei: dass er die Symptomatik beschreibt, solange die Ursache noch unklar ist, und zwar so konkret wie möglich und so allgemein wie nötig.

Als der IOM-Bericht im Februar offiziell vorgestellt wurde, berichteten Medien in der ganzen Welt darüber. »Aber die Kommentare, die Leser und teilweise sogar Ärzte geschrieben haben, sind erschütternd«, sagt Nicole Krüger. Wieder ist von fehlenden wissenschaftlichen Belegen und Freifahrtscheinen für Faule die Rede, was allerdings für eine gewisse Bequemlichkeit der

**Spektrum**  
der Wissenschaft  
**KOMPAKT**

Kommentatoren selbst spricht. Denn wer solche Behauptungen aufstellt, kann sich nicht ernsthaft mit dem IOM-Bericht beschäftigt haben, der auf mehr als 300 Seiten zahlreiche Belege zusammenträgt und manches Gerücht ganz explizit widerlegt. Und so verstehen zumindest Teile von Ärzteschaft und Öffentlichkeit die Betroffenen nicht – und die Betroffenen verstehen die Welt nicht mehr.



(Spektrum.de, 9. Juli 2015)

Institute of Medicine: Beyond Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome – Redefining an Illness.  
The National Academies Press, Washington D. C., 2015  
Löbel, M. et al.: Deficient EBV-Specific B- and T-Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome.  
In: PLoS One 9, e85387, 2014  
Zeineh, M. M. et al.: Right Arcuate Fasciculus Abnormality in Chronic Fatigue Syndrome.  
In: Radiology 274, S. 517-526, 2015  
Fluge, Ø. et al.: Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study.  
In: PloS One 6, e26358, 2011

**KOOPERATION  
UND ALTRUISMUS**

FÜR NUR  
€ 4,99

Soziales Miteinander  
als Erfolgsrezept

Führungspositionen | Was Macht mit uns macht  
Vergeltung | Mein ist die Rache  
Anthropologie | Die Wurzeln der Zusammenarbeit

HIER DOWNLOADEN

NEUROIMMUNOLOGIE

# »MS

## ist ein Chamäleon«

von Bernhard Fleischer und Andreas Jahn



Der Neuroimmunologe Heinz Wiendl sucht nach individuellen Mustern in einem heterogenen Krankheitsbild. Sie könnten helfen, maßgeschneiderte Therapien zu entwickeln.

**M**ultiple Sklerose (MS) hat viele Gesichter. Unvorhersehbar greift die körpereigene Immunabwehr Nervenzellen an und zerstört sie nach und nach. Heinz Wiendl von der Uniklinik Münster erforscht die komplexen Wechselwirkungen zwischen Immun- und Nervensystem: Mit neuen Methoden will er die Krankheitsverläufe von MS-Patienten besser vorhersagen und mildern. In wenigen Jahren, so hofft er, könnten damit die meisten Betroffenen ein fast normales Leben führen.

**Herr Professor Wiendl, seit über 15 Jahren beschäftigen Sie sich mit multipler Sklerose. Wie kamen Sie zu diesem Forschungsgebiet?**

Das Nervensystem und das Immunsystem haben mich schon immer fasziniert. Als ich verstehen wollte, wie beide Systeme

miteinander sprechen, kam ich auf das Krankheitsbild der multiplen Sklerose, bei der diese Kommunikation nicht richtig funktioniert.

### **Warum greift hier das Immunsystem das eigene Nervensystem an?**

Diese Frage stellt sich generell bei Autoimmunerkrankungen. Das Immunsystem soll den Körper vor Krankheitserregern schützen. Wenn Sie sich mit externen Angreifern wie Bakterien und Viren infizieren, klappt das meist ziemlich gut: Das Immunsystem erkennt die Eindringlinge als fremd und bekämpft sie. Doch diese Unterscheidung von Fremdem und Körpereigenem ist ein schwieriger Balanceakt. Bei Autoimmunerkrankungen wie der multiplen Sklerose gelingt er nicht. Das heißt, das Immunsystem sieht Teile des eigenen Nervensystems fälschlicherweise als fremd an und attackiert sie.

### **Wodurch wird das ausgelöst?**

Im Wesentlichen kennt man zwei Faktoren. Zum einen wissen wir aus Zwillingsstudien, dass es eine genetische Veranlagung gibt. Beispielsweise ist, wenn ein einiger Zwilling unter MS leidet, der andere mit einer Wahrscheinlichkeit von 30 bis 40 Prozent ebenfalls betroffen. Also reicht Vererbung allein als Erklärung nicht aus. Erst gewisse Umweltfaktoren scheinen die Krankheit zum Ausbruch zu bringen. Wie diese zusammenwirken, ist aber noch nicht geklärt.

### **Welche Umweltfaktoren sind das?**

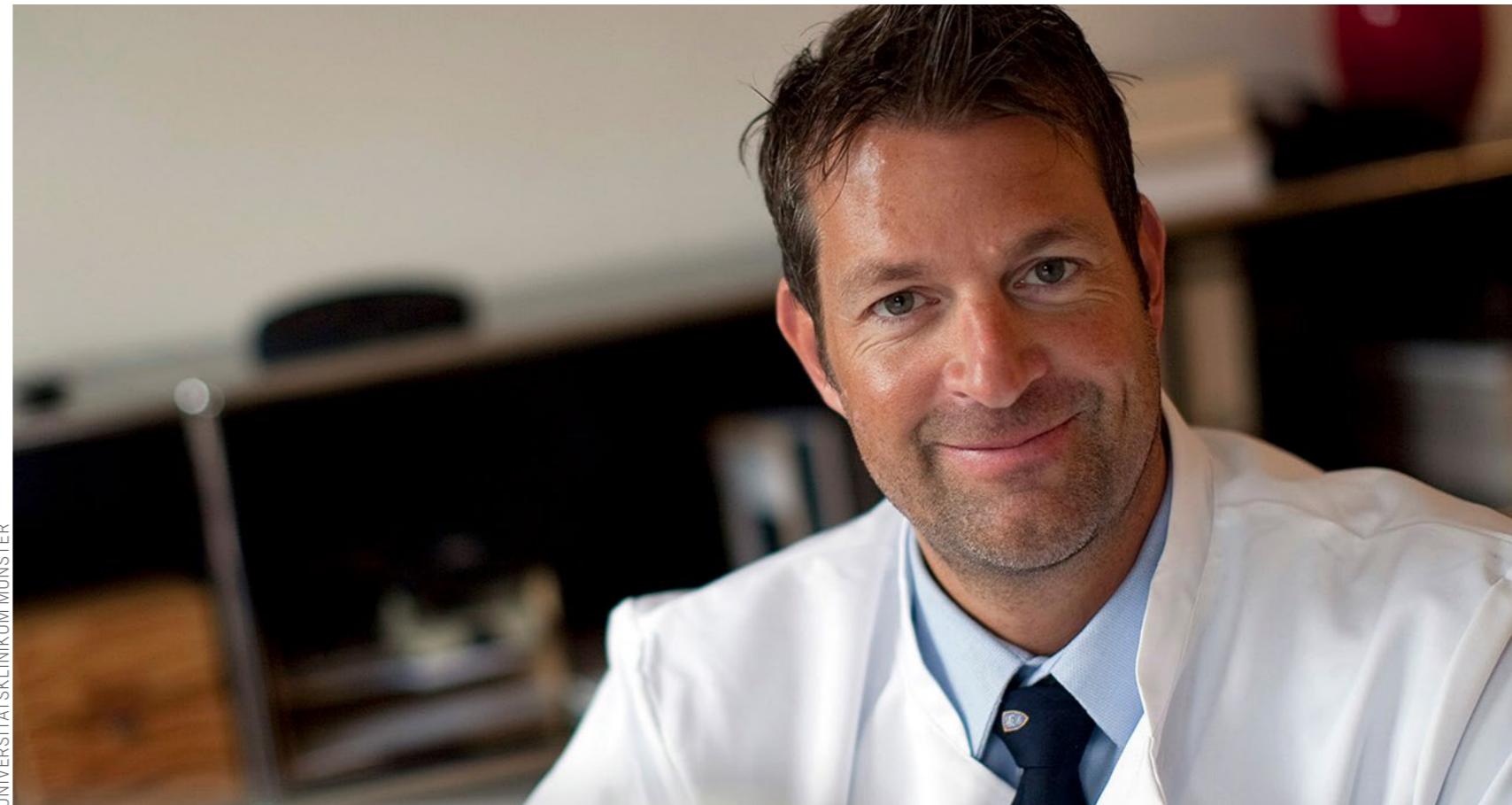
Da werden einige diskutiert. Zum Beispiel der Kontakt mit bestimmten Viren. Befunde deuten darauf hin, dass 100 Prozent der MS-Patienten schon einmal eine Epstein-Barr-Virus-Infektion durchgemacht haben, während es bei der Normalbevölkerung trotz des hohen Durchseuchungsgrads le-

diglich 90 Prozent sind. Rauchen, das Schlafverhalten oder Ernährungsgewohnheiten scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen. Zudem tritt MS besonders häufig in nördlichen Ländern auf. Als Hotspots gelten Deutschland, England und Skandinavien, während in südlichen Ländern viel weniger Menschen betroffen sind. Offenbar schützen Sonnenlicht und mit dessen Hilfe vom Körper gebildete Stoffe wie Vitamin D vor MS.

### Ist MS eine Zivilisationskrankheit?

Ja, tatsächlich korreliert die Erkrankungsrate auch mit dem Grad der Industrialisierung. Das gilt aber nicht nur für MS, sondern allgemein bei Autoimmunkrankheiten und für Allergien. Vermutlich hängt das mit den Ernährungsgewohnheiten und dem Hygienestandard zusammen. Grob gesprochen erziehen wir unser Immunsystem über Hygienemaßnahmen und über die Ernährung. Dieser lebenslange Prozess verläuft in westlichen Industriestaaten ganz anders als zum Beispiel in Dritte-Welt-Ländern. Das könnte erklären, warum sich Fehlregulationen des Immunsystems in Industrieländern häufen.

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MÜNSTER



## Heinz Wiendl

(Jahrgang 1968) wurde in Rötz in der Oberpfalz geboren. Er studierte Medizin in Erlangen, Basel und an der Duke University. Seine neurologische Ausbildung absolvierte er am Universitätsklinikum Erlangen. Zeitgleich forschte er als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried. Von 2000 bis 2004 leitete er eine Nachwuchsgruppe für Neuroimmunologie an der Universität Tübingen, 2005 wurde er zum Professor für Neurologie nach Würzburg berufen. 2010 wechselte er als Direktor der Neurologischen Klinik an die Wilhelms-Universität Münster und ist dort seit 2013 Direktor der Klinik für Allgemeine Neurologie. Für seine Forschungsarbeiten erhielt Wiendl zahlreiche Preise, unter anderem den Heinrich-Pette-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, den Felix-Jerusalem-Preis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrankheiten sowie den Sobek-Preis der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft.

## **Tragen Männer und Frauen dasselbe Risiko?**

Nein, Frauen sind drei- bis viermal häufiger betroffen. Das liegt vermutlich an den weiblichen Geschlechtshormonen, die einen großen Einfluss auf Immunregulationsprozesse haben.

## **Wird deswegen die Krankheit meist im Alter von 20 bis 40 Jahren diagnostiziert?**

Nein, das würde ich so nicht sagen. In diesem Alter treten generell viele Autoimmunerkrankungen auf. Die Grunderziehung des Immunsystems ist dann bereits abgeschlossen. In dieser Phase ist es sehr aktiv. Aber Sie haben natürlich Recht: Im gebärfähigen Alter unterscheiden sich Frauen hormonell von Männern am stärksten.

## **Was sind die Warnsignale der MS?**

Es gibt ein paar Symptome, die man unbedingt ärztlich abklären lassen muss. Betroffene berichten von verschiedenartigen Gefühlsstörungen wie Taubheitsempfindungen oder Überempfindlichkeit auf Wärme



CIM, PETER GREWER

und Kälte. Manchmal kommt es zu Schwindel, einem unsicheren Gang, Lähmungen und vermehrtem Stolpern. Häufig sind Sehstörungen wie verschwommenes Sehen oder eine beeinträchtigte Farbwahrnehmung. Bei vielen Patienten ist die Blasenfunktion beeinträchtigt. Das äußert sich in Schwierigkeiten beim Wasserhalten und -lassen.

**BLUTUNTERSUCHUNG**  
**Biomarker im Blut geben Nicholas Schwab Auskunft über das Entzündungsrisiko von MS-Patienten. Der Neuroimmunologe forscht mit Heinz Wiendl in der Abteilung für experimentelle und translationale Neuroimmunologie der Universität Münster.**

## **Das klingt nicht sehr spezifisch.**

Ja, das ist das große Problem bei MS. Die Entzündungsherde können im gesamten Zentralnervensystem auftreten, also mehr oder weniger zufällig, »von der Locke bis zur Socke«. Und je nachdem, wo das entzündete Gebiet liegt, kommt es zu einem entsprechenden neurologischen Ausfall. Die MS ist klinisch ein Chamäleon, deswegen wird sie auch häufig nicht erkannt. Grundsätzlich gilt aber: Wenn ein neurologisches Problem länger als 24 Stunden anhält, sollten Sie es auf jeden Fall vom Arzt abklären lassen.

## **Wie stellen Sie die Diagnose?**

MS ist eine Baukastendiagnose. Wir suchen nach einem bestimmten Muster von neurologischen Ausfällen und klinischen Symptomen. Dazu nehmen wir Proben von Blut sowie Hirnwasser und führen Kernspintomografien sowie elektrische Untersuchungen bestimmter Nerven durch. Die Schwierigkeit besteht vor allem darin, MS von einem Bündel anderer neurologischer und vor allem entzündlicher Erkrankungen abzugrenzen. Erst wenn ein

bestimmter Kriterienkatalog erfüllt ist, können wir uns auf die Diagnose festlegen.

## **Lässt sich MS auch schon vor dem Auftreten erster Symptome diagnostizieren?**

Manchmal ja. Durch die zunehmende Anwendung der Kernspintomografie kommt es immer häufiger zu Zufallsbefunden von MS. Hin und wieder finden wir Anzeichen für die Krankheit bei Patienten, die wegen Kopfschmerzen untersucht werden, aber noch nie unter einem typischen MS-Symptom gelitten haben. Das bezeichnet man dann als radiologisch isoliertes Syndrom: Die Kernspindiagnose der multiplen Sklerose liegt vor, aber noch kein medizinisches Problem. Das ist ein echtes Dilemma.

## **Warum?**

Weil die Diagnose einer MS an einem klinisch-neurologischen Problem festgemacht werden muss. Wenn nun noch gar keine neurologischen Ausfälle aufgetreten sind, stellen wir die Diagnose allein auf Grundlage eines Bildgebungsbefunds. Das erfüllt aber nicht die Formalkriterien einer korrekten MS-Diagnose.

## **Dann könnte man doch präventiv eingreifen.**

Ja, denn grundsätzlich gilt: Je früher man mit einer Therapie beginnt, desto besser ist die Prognose. Die Frage ist allerdings, wie aussagekräftig solche isolierten Befunde sind. Manchmal handelt es sich ja auch um harmlose Flecken im Gehirnscan, die eben nicht mit einer MS-Diagnose einhergehen. Wir untersuchen natürlich die Patienten weiter gehend, damit wir uns ein komplettes neurologisches Bild machen können, und beobachten sie vor allem über einen längeren Zeitraum.

Wenn sich bei Kontrolluntersuchungen neue Entzündungsherde zeigen, dann beginnen wir auch manchmal schon mit einer verlaufsmodifizierenden Behandlung, obwohl wir formal die Diagnose noch nicht korrekt stellen können.

## **Ist MS heilbar?**

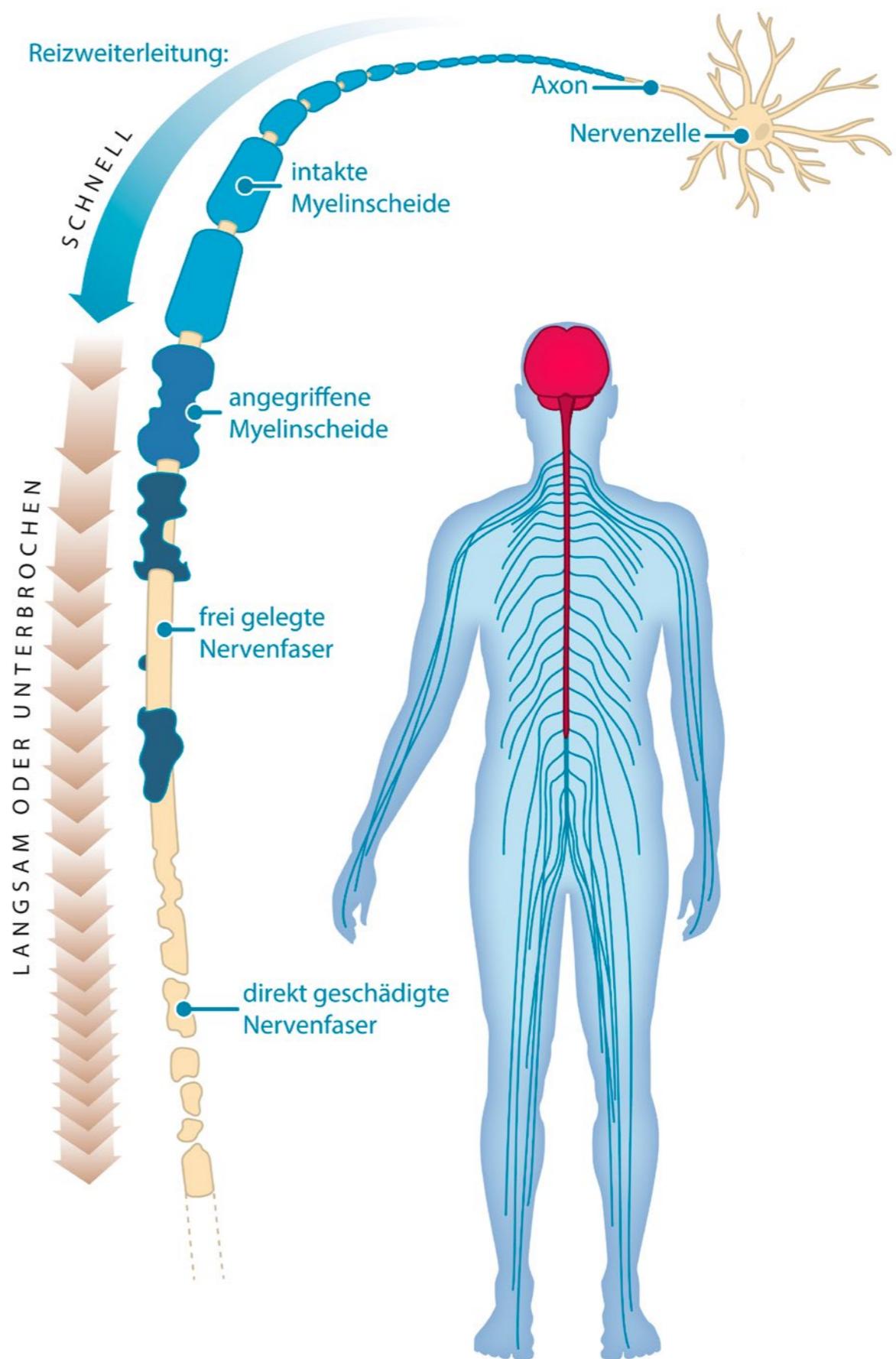
Nein, mit der Diagnose MS muss man leben. Unser Ziel ist es, die Erkrankung bestmöglich zu kontrollieren.

# Wie entsteht multiple Sklerose?

Bei der multiplen Sklerose (MS) sind vor allem die Oligodendrozyten in Gehirn und Rückenmark betroffen. Diese bilden normalerweise die Myelinscheiden, welche die Neurone schützend umhüllen. Das sorgt wiederum für eine schnelle Reizweiterleitung entlang der Zellfortsätze, der Axone. Bestimmte weiße Blutkörperchen, so genannte T-Zellen, greifen fälschlicherweise die Oligodendrozyten an. Die T-Zell-Attacke löst weitere Immunreaktionen aus; Antikörper und Fresszellen werden mobilisiert. Infolge der Attacke aus dem Immunsystem entzündet sich die Myelin-scheide und wird nach und nach zerstört. Die Nervenzellen leiten Signale immer langsamer weiter, bis der Signalfluss schließlich vollkommen zusammenbricht. Ausfallerschei-nungen wie Seh- und Gleichgewichtsstörungen, Taubheits-gefühle oder Lähmungen sind das Resultat.

## EINIGE SYMPTOME:

- Müdigkeit
- Blasenschwäche
- Sehstörungen, Gleichgewichtsverlust
- Taubheitsgefühl
- muskuläre Ermüdbarkeit, Koordinationsprobleme, Lähmungen
- geminderte sexuelle Empfindung
- Sprechstörungen





## **Bedrückt es Sie, wenn Sie diese niederschmetternde Diagnose Patienten mitteilen müssen?**

Das ist natürlich niemals angenehm und oft belastend. Doch als Neurologe muss ich oft ungünstige Diagnosen mitteilen. Im Fall von MS kann ich Patienten immerhin

die begründete Zuversicht vermitteln, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit ein völlig normales Leben führen werden – zwar mit verlaufsmodifizierender Therapie, aber letzten Endes vielleicht sogar ohne wesentliche Einschränkungen. Laien haben oft die Vorstellung, MS führe zwangsläufig zu Siechtum oder direkt in den Rollstuhl. Das

**PROBENRESERVOIR VON MS-PATIENTEN**  
**Im »cold room« der Münsteraner Neurologie lagert Nicholas Schwab Immunzellen aus Tausenden von Blutproben bei minus 187 Grad Celsius. Sie stammen von Patienten aus ganz Europa und Amerika.**

ist aber keineswegs so. Leider kann man im Einzelfall nicht hundertprozentig vorhersagen, wie sich die Krankheit entwickeln wird. Diese Ungewissheit ist sicher eine große Belastung. Die meisten Patienten können aber mit Hilfe moderner Therapien sehr gut ihren Beruf, ihren Alltag und ihr Familienleben meistern. Das lässt sich vielleicht mit Diabetes vergleichen, der ja auch eine Autoimmunerkrankung ist: Die Betroffenen müssen zwar lebenslang Insulin einnehmen, aber ansonsten bemerkt man ihre Krankheit kaum.

## **Warum verläuft die Krankheit in Schüben?**

Das wissen wir nicht. Es treten auch nicht immer Schübe auf, die Krankheit kann sich ganz unterschiedlich entwickeln. Bei der primär progredienten Form, von der fünf

bis zehn Prozent der Patienten betroffen sind, geht es oft ohne Schübe kontinuierlich bergab. Nur bei der schubförmig remittierenden MS, die sich etwa in 80 Prozent der Fälle entwickelt, lassen sich tatsächlich einzelne Schübe abgrenzen. Das sind aufflammende Entzündungen, die meist nach drei bis vier Wochen wieder abklingen. Wir wollen herausfinden, wie diese verschiedenen Ausprägungen zu Stande kommen. Immunologisch und genetisch unterscheiden sich die beiden Formen nämlich nicht wesentlich – aber darin, wie gut sie therapierbar sind. Was bei der schubförmigen Verlaufsform oft eindrucksvoll wirkt, hilft bei der primär progredienten Form meist überhaupt nicht.

## Gibt es individuell zugeschnittene Behandlungen?

Das wünschen wir uns, können sie aber noch nicht anbieten. Bislang richtet sich die Behandlung im Wesentlichen nach dem Ausmaß der Entzündungsherde: Je schlimmer die akuten Entzündungen sind, desto stärkere Medikamente bekommt der Patient. Desto mehr greifen wir aber auch in das Immunsystem ein. Bei Patienten, die

weniger stark betroffen sind, genügen mildernde Medikamente.

## Die auch weniger Nebenwirkungen haben.

Genau, je stärker wir in das Immunsystem eingreifen, desto höher ist das Risiko für Nebenwirkungen. Doch in Zukunft könnten individuell auf die Verlaufstypen der MS zugeschnittene Therapien möglich sein. Wir versuchen, durch verfeinerte Analysen biologischer und immunologischer Daten Untergruppen der MS zu definieren, um herauszufinden, warum multiple Sklerose bei Patienten so unterschiedlich verläuft.

## Was halten Sie von alternativen Behandlungen wie zum Beispiel Akupunktur oder UV-Bestrahlung?

Möglicherweise helfen alternative Methoden, doch wissenschaftliche Belege dafür, dass sie den Verlauf der MS maßgeblich beeinflussen, gibt es bisher nicht. Trotzdem: Als Zusatzmaßnahmen zur schulmedizinischen Behandlung könnten sie teilweise sinnvoll sein. Manche Patienten geben aber

auch sehr viel Geld für wirkungslose oder gar schädliche Behandlungen aus. Es gibt sicher unterstützende Maßnahmen, die – wenn sie korrekt dosiert sind – dem Patienten nicht schaden und durchaus nützlich sind. Dazu gehört zum Beispiel die Gabe von Vitamin D. Zum UV-Licht haben wir Studien durchgeführt, es gibt allerdings noch kein klinisches Anwendungsprotokoll, also eine Empfehlung, wie oft sich ein Patient unter die Höhensonnen legen sollte. Nötig wäre eine große kontrollierte Studie. Bei Akupunktur bin ich eher skeptisch. Auch hier bräuchte man gut gemachte Studien, um einschätzen zu können, ob es wirklich messbare Effekte auf die Erkrankung gibt. Das ist ein typisches Problem bei alternativen Ansätzen.

## Welche Fortschritte erwarten Sie in den nächsten Jahren in der Diagnostik und Behandlung von MS?

Da lehne ich mich inzwischen relativ weit aus dem Fenster: In fünf bis zehn Jahren können wir vermutlich 80 bis 90 Prozent der MS-Patienten so gut behandeln, dass sie ein überwiegend normales Leben ohne Einschränkungen führen werden. Bei die-

sen Patienten werden wir uns hauptsächlich darauf konzentrieren, sie optimal bei der immunologischen verlaufsmodifizierenden Therapie zu begleiten. Die größte Herausforderung für die MS-Forschung der nächsten Jahre wird zum einen sein, MS früher zu erkennen und zu managen, und zum anderen, die progradienten Form in den Griff zu bekommen. Doch von Letzterem sind wir heute leider noch weit entfernt.

### **Was war Ihr größter Erfolg in der MS-Forschung?**

Den größten Fortschritt haben wir vielleicht mit der Identifizierung eines Risikomarkers erzielt. Damit lässt sich besser vorhersagen, ob ein Patient während der MS-Therapie mit speziellen Antikörpern schwer wiegende Komplikationen erleiden wird. Das ist vielleicht nicht mein größter wissenschaftlicher Erfolg, aber er hat den Patienten am direktesten genutzt.

### **Und Ihr größter Misserfolg?**

Da gibt es einige. Darüber redet man normalerweise nicht: Dinge, die einfach nicht

geklappt haben; Projekte, die man mit hohen Erwartungen begonnen hat, die dann aber ohne Erkenntnisgewinn verpufft sind. Zum Beispiel habe ich in meiner Postdoc-Zeit mehrere Monate an einem Rezeptor gebastelt, um damit Zielstrukturen, gegen die sich das Immunsystem richtet, besser identifizieren zu können. Leider stellte sich heraus, dass der Rezeptor überhaupt nichts erkennt. Es war also alles völlig umsonst. Danach bin ich erst einmal für mehrere Wochen in ein tiefes Loch gefallen.

### **Welche Ziele visieren Sie derzeit an?**

In den kommenden Jahren wollen wir diagnostische, prognostische und therapeutische Marker finden und neue Technologien zur Anwendungsreife bringen, um Patienten zum Beispiel anhand von Blut- und Hirnwasseruntersuchungen individuell sagen zu können, wie die Prognose aussieht und wie gut ihnen die Therapie helfen wird. Solche Signaturen würden dann besser erklären, warum sich die Krankheitsverläufe der Patienten unterscheiden und warum der eine besser auf ein bestimmtes Medikament anspricht als der andere. Daraus wollen wir eine Art immunologische Bib-

liotheke aufbauen, die uns hilft, Patienten individueller und maßgeschneidert zu behandeln und zu betreuen. ↵

(Gehirn und Geist, 6/2016)

MULTIPLE SKLEROSE

# »WIR SIND ALLE INFIZIERT«

von Carsten Könneker und Andreas Jahn

Virale Bestandteile in Milch und Rindfleisch könnten multiple Sklerose auslösen, vermutet der Virologe Harald zur Hausen. Wieso, erklärt der Medizinnobelpreisträger im Gespräch.



# **Herr Professor zur Hausen, können wir an multipler Sklerose erkranken, weil wir Milch trinken oder Steaks essen?**

Es gibt tatsächlich eine Reihe von Hinweisen, dass Milch einen Risikofaktor auch für multiple Sklerose darstellt. Wir sind darauf mehr oder weniger zufällig gestoßen: Ursprünglich wollten wir den Zusammenhang zwischen dem Konsum von Milchprodukten und dem Risiko für Dickdarm- und Brustkrebs untersuchen. Und dafür hatten wir als Kontrolle auch 13 Proben von Multiple-Sklerose-Patienten zur Verfügung gestellt bekommen. Überraschenderweise enthielten zwei dieser Proben Agenten, die wir ähnlich auch aus der Milch isoliert hatten.

## **Worum handelt es sich genau?**

Um einzelsträngige DNA-Moleküle. Wir hatten zunächst in 130 Blutproben von Milchkühen 18 verschiedene einzelsträngige DNAs isoliert, die zu drei unterschiedlichen Gruppen gehören. Anschließend haben wir dann auch Milch untersucht und

hier ebenfalls DNA-Moleküle gefunden, so dass wir jetzt über 20 verschiedene Typen kennen. Interessanterweise trat in Milch nur eine der drei Gruppen auf, die wir zuvor im Blutserum der Kühe nachgewiesen hatten.

## **Woher kommt diese DNA?**

Wahrscheinlich aus Viren. Wir haben allerdings noch keine Virenpartikel gesehen, deshalb zögere ich etwas, mich hier festzulegen.

## **Wie kann virale DNA multiple Sklerose auslösen?**

Da muss ich etwas weiter auszuholen. Zwei Faktoren scheinen bei der multiplen Sklerose eine wesentliche Rolle zu spielen: Vitamin-D-Mangel und die Reaktivierung von Herpesviren in Zellen des Zentralnervensystems. Schon zu meiner Zeit in Freiburg vor über 30 Jahren hat mein Mitarbeiter Georg Bauer herausgefunden, dass der Wachstumsfaktor TGF- $\beta$  Viren der Herpesgruppe reaktiviert, spezifisch Epstein-Barr-Viren. Aus früheren Publikationen wissen wir, dass Vitamin D die TGF- $\beta$ -Produktion

reguliert: Wenn es an den Rezeptor D3 bindet, unterdrückt das die Synthese von TGF- $\beta$ . Umgekehrt steigt bei Vitamin-D-Mangel der Spiegel an TGF- $\beta$  an und sollte damit latente Epstein-Barr-Viren reaktivieren. Ebenfalls in Freiburg hatten wir Zellen beobachtet, die gleichzeitig mit aktiven Herpesviren und mit einzel- oder doppelsträngigen DNA-Molekülen infiziert waren. In ihnen vermehrten sich diese kleinen DNAs dann gewaltig, wobei die Verdopplung des Herpesvirus-Genoms gehemmt wird. Jetzt stellt sich die interessante Frage: Führt die durch Vitamin-D-Mangel ausgelöste Virusreaktivierung in Zellen, die doppelt infiziert sind – mit Epstein-Barr-Viren und mit etwas anderem –, zur Vervielfältigung von diesem »anderen«?

## **Und wenn das so ist?**

Dann werden vermutlich diese vervielfältigten DNA-Moleküle auch in Proteine umgesetzt, die in die Umgebung der reaktivierten Zellen gelangen, entweder über Exosomen oder als echte Viruspartikel. Das wird eine sicherlich schon vorher bestehende Immunreaktion gegen diese Partikel verstärken, welche die betroffenen Zel-

len zerstört. Und das wiederum führt dann zu den entzündlichen Krankheitsherden, die charakteristisch sind für die multiple Sklerose. So lautet unsere These. Wir wissen aber noch nicht, ob sie stimmt.

### **Welche Hinweise erhärten Ihre These?**

Unsere Arbeitshypothese kann einige wesentliche Aspekte der multiplen Sklerose erklären, wie etwa die typische Nord-Süd-Verteilung auf dem Globus, die immer wieder beobachtet wird: In den nördlichen Gebieten der Nordhalbkugel, bei denen wegen geringerer Sonnenlichteinstrahlung zu wenig Vitamin D gebildet wird, tritt multiple Sklerose häufiger auf als weiter südlich; auf der südlichen Erdkugel ist es genau umgekehrt.

### **Das heißt, man kann sich vor multipler Sklerose schützen, indem man sich in die Sonne legt.**

Ja, zumindest scheint es so. In tropischen Gebieten kommt multiple Sklerose kaum vor. Insofern könnte durch Sonnenlicht gebildetes Vitamin D der entscheidende Faktor sein. Bisher konnte man das nur epide-

## **Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Harald zur Hausen**

Geboren 1936 in Gelsenkirchen

Medizinstudium an den Universitäten Bonn, Hamburg und Düsseldorf  
(Promotion)

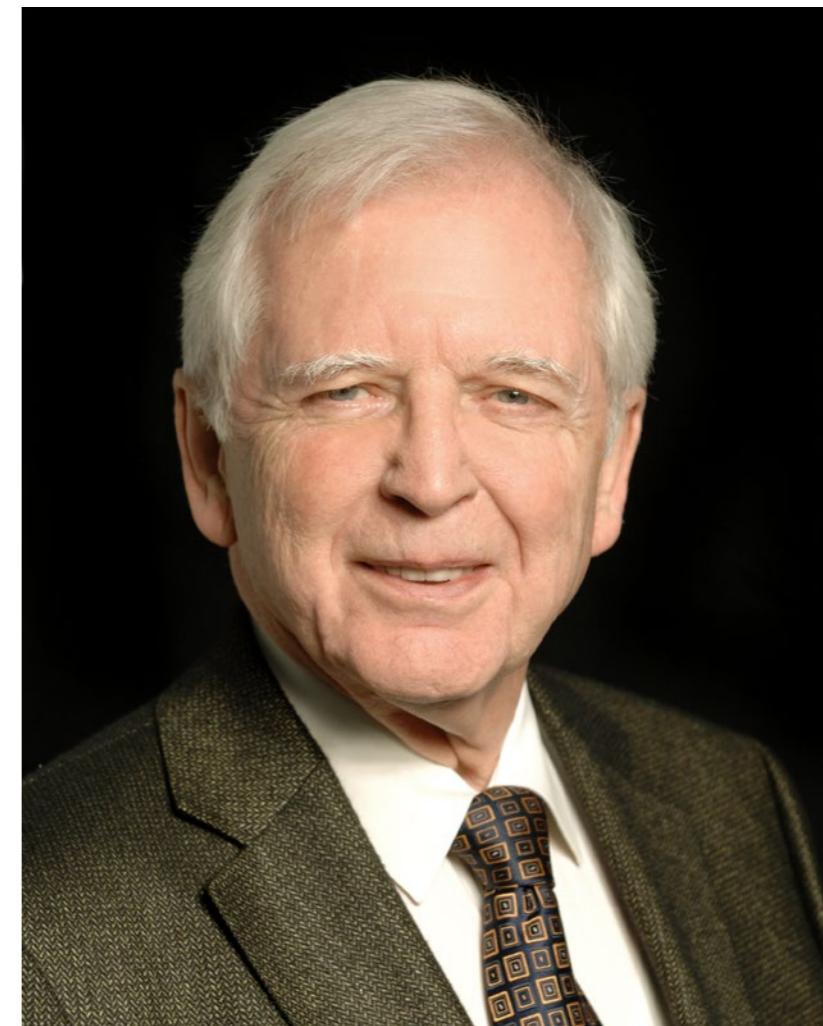
**1969** Habilitation an der Universität Würzburg

**1972 – 1977** Leitung des Instituts für Virologie der Universität Erlangen-Nürnberg

**1977** Ruf an den Lehrstuhl für Virologie der Universität Freiburg

**1983 – 2003** Vorsitzender und wissenschaftliches Mitglied des Stiftungsvorstands des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg

**2008** Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für seine Entdeckung, dass das humane Papillomvirus Gebärmutterhalskrebs erzeugen kann



DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGZENTRUM (DKFZ) / TOBIAS SCHWERDT

miologisch begründen. Unsere Hypothese liefert nun ein elegantes Konzept für diesen Zusammenhang. Außerdem erklärt sie, warum nicht nur Epstein-Barr-Viren, sondern auch andere Typen von Herpesviren multiple Sklerose auslösen können. Denn aus unseren früheren Untersuchungen wissen wir, dass praktisch alle Viren der Herpesgruppe die Vermehrung der DNA-Agenzien einleiten können. Dieser Prozess wird vermutlich über DNA-Polymerasen reguliert. An die binden die kleinen Moleküle schneller als die großen Herpesvirus-Moleküle. Hier findet wahrscheinlich eine echte Konkurrenz statt, bei der die Herpes-DNA gegenüber den kleinen DNA-Molekülen verliert, die sich dann gewaltig vermehren.

### **Gilt das auch für die DNA-Moleküle, die Sie in Milch entdeckt haben?**

Die Antwort ist eindeutig Ja. Wir haben diese Moleküle in menschliche Zellen übertragen, um zu schauen, inwieweit sie hier genetisch aktiv sind. Einige sind das sogar sehr stark, andere weniger; das variiert durchaus. Und eines der beiden Agenzien, die wir aus dem Blut von MS-Patienten isoliert haben, erwies sich als besonders aktiv

in menschlichen Zellen. Wir wissen noch nicht genau, was da passiert. Wir haben analysiert, welche Proteine von den DNA-Vorlagen entstehen. Dabei ergab sich ein relativ komplexes Muster, das diese kleinen Moleküle liefern. Wir konnten inzwischen auch eine ganze Kollektion monoklonaler Antikörper gegen diese Proteine herstellen. Unsere Tests zeigen, dass sich die Agenzien an menschliche Zellen angepasst haben.

### **In welchen menschlichen Zellen kommen die DNA-Moleküle vor?**

Auch das ist noch unklar. In den bisher untersuchten Blutproben von Gesunden haben wir sie nicht gefunden. Laura Manuelidis von der Yale University hat zwei ähnliche Agenzien bei spongiformen Enzephalopathien, also bei Prionenkrankheiten beschrieben, die sie »Sphinx« nennt. Sie postuliert, dass diese Moleküle die Erkrankungen auslösen. Allerdings sind die Sphinx-Moleküle nicht so heterogen wie unsere Isolate. Aber wenn wir unsere Daten mit denen von Manuelidis kombinieren, ergibt sich eine gewisse Vorliebe für das Nervensystem.

### **Wie gelangen die DNA-Moleküle in den menschlichen Körper?**

Vermutlich infizieren wir uns ständig, wenn wir Milch trinken oder Rindfleisch essen. Denn wenn es im Blut ist, ist es auch in rotem Fleisch. Wir gehen davon aus, dass es sich um unterschiedliche Gruppen von Agenzien handelt, die verschiedene Krankheiten auslösen, wie multiple Sklerose oder aber Brust- oder Dickdarmkrebs.

### **Warum denken Sie das?**

Das beruht auf epidemiologischen Studien. Wir haben uns ursprünglich für die weltweite Verteilung von Dickdarm- und Brustkrebs interessiert. Dabei ähnelt sich das globale Muster der beiden Krebskrankungen. Es gibt aber auch auffallende Diskrepanzen; in einzelnen Regionen unterscheiden sich die Häufigkeitsraten deutlich. Da haben wir uns gefragt: Warum ist das so? In den 1970er Jahren wiesen japanische Forscher um Takashi Sugimura nach, dass beim Erhitzen von Fleisch Karzinogene entstehen. Das lieferte eine überzeugend klingende Erklärung für hohe Darmkrebsraten in Ländern mit viel

Fleischkonsum. Doch was passiert in Bevölkerungsgruppen, die sich fast ausschließlich von Fisch oder Huhn ernähren? Hier entstehen bei der Zubereitung die gleichen Karzinogene. Bei Geflügel lässt sich aber epidemiologisch keine Erhöhung der Dickdarmkrebsrate nachweisen; und bei Fisch scheint es sogar einen geringen Schutzeffekt zu geben. Das passt also nicht zusammen.

### Ist dann nur rotes Fleisch Krebs erregend?

Auch das lässt sich so nicht belegen. In der Mongolei wird viel rotes Fleisch verzehrt, und trotzdem ist die Dickdarmkrebsrate

niedrig. In Bolivien ist das ebenfalls so. Wenn Sie nun genauer hinschauen, sehen Sie, dass das Fleisch zum Teil von anderen Rinderarten stammt als bei uns: In der Mongolei wird das Fleisch von Yaks und Zebus verzehrt, in Bolivien ist es vor allem Zebufleisch. Die Tiere unterscheiden sich genetisch von unseren heimischen Arten. Das hat mich zu der Spekulation geführt: Irrgendetwas steckt in den eurasischen Milchrindern (*Bos taurus*), die sich vom Auerochsen ableiten, das Krebs auslösen kann.

### Und eben auch multiple Sklerose?

Bei multipler Sklerose scheint der Fall etwas anders zu liegen. Da spielt offenkun-

»VERMUTLICH INFIZIEREN WIR UNS STÄNDIG,  
WENN WIR MILCH TRINKEN ODER RINDFLEISCH ESSEN«

dig die durch Vitamin-D-Mangel ausgelöste Aktivierung latenter Herpesviren im Zentralnervensystem eine Rolle. Wir haben allerdings, wie gesagt, bislang nur 13 Proben mit MS-Material untersucht, von denen zwei positiv waren. Insofern können wir hier noch keine eindeutigen Aussagen treffen.

**Haben Sie Hinweise darauf, dass auch andere neurodegenerative Erkrankungen durch Milch- und Rindfleischprodukte ausgelöst werden können?**

Untersucht haben wir bis jetzt nur MS-Proben, aber ausschließen lässt sich das nicht.

**Sie haben prionenartige Erkrankungen angesprochen, zu denen ja vermutlich auch die Alzheimerdemenz zählt.**

Das ist wirklich hochinteressant. In der Tat steht das auf unserem Untersuchungsplan. Ich denke dabei nicht nur an Alzheimer, sondern auch an Parkinson – also an alle Krankheiten, bei denen zelluläre Einschlussskörper auftauchen. Wir spekulieren, dass ein spezifischer Faktor die typischen Verklumpungen in den Zellen be-

wirkt, den wir aber bisher nicht kennen.

**Lässt sich das Erkrankungsrisiko durch Erhitzen von Rindfleisch mindern?**

Das kann ich Ihnen noch nicht beantworten. Die von der Gruppe um Laura Manuellidis gefundenen Agenzen scheinen sehr hitzeresistent zu sein. Das lässt sich allerdings schwer untersuchen, weil wir noch kein Infektionssystem zur Hand haben, mit dem wir die Hitzeresistenz sauber testen können. Bei den Milchprodukten haben wir die DNA aus pasteurisierter Milch, Jogurt und Crème fraîche isoliert, die wir in Heidelberger Supermärkten gekauft hatten. Ob diese DNA weiterhin infektiös ist, weiß ich nicht. Aber sicher ist: Sie steckt noch in einer Proteinhülle, denn sie lässt sich nicht durch das Enzym DNase abbauen – ist also offensichtlich davor geschützt.

**Wird das Deutsche Krebsforschungszentrum vor dem Trinken von Milch warnen so wie vor dem Rauchen?**

Nein, das ist unvorstellbar. Wir alle haben in unserer Kindheit Kuhmilch getrunken. Die Infektion findet also in einer sehr frü-

hen Lebensphase statt, vermutlich in den ersten beiden Lebensjahren.

**Das heißt, es ist sowieso zu spät.**

Genau. Irgendwo in unserem Gehirn schlummern diese kleinen DNA-Moleküle. Aber bei den meisten Menschen passiert gar nichts. Kritisch wird es erst, wenn ein Herpesvirus dieselbe Zelle infiziert, die bereits ein solches Agens beinhaltet. Wenn dann Vitamin-D-Mangel zur Aktivierung des Herpesvirus führt, könnten sich die DNA-Moleküle gewaltig vermehren und die charakteristischen Entzündungsreaktionen der multiplen Sklerose auslösen.

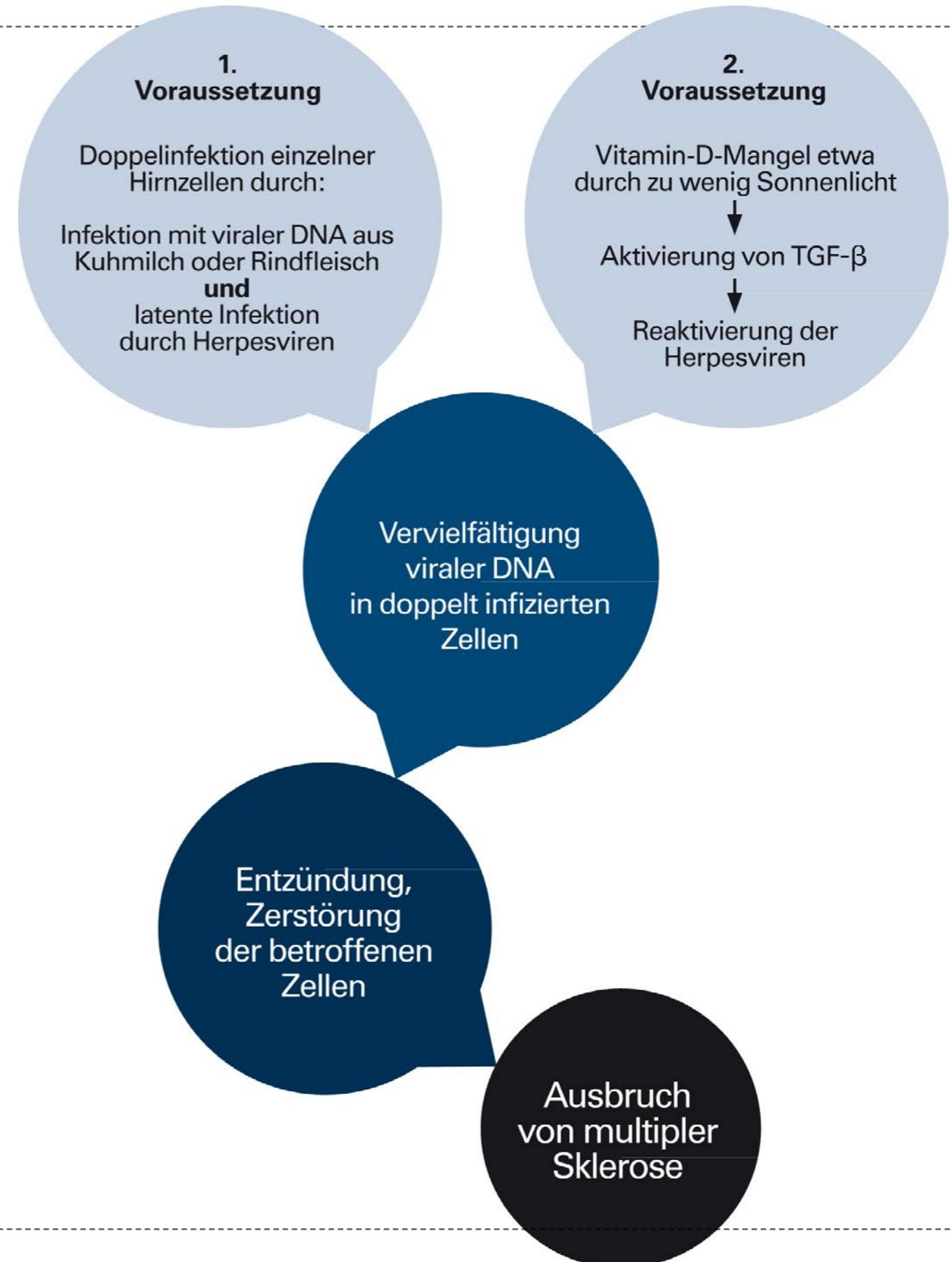
**Haben Sie Ihre eigenen Ernährungsgewohnheiten auf Grund Ihrer Forschungsergebnisse geändert?**

Nein, überhaupt nicht. Ich esse auch Fleisch. Allerdings esse ich kein rohes Rindfleisch; dagegen habe ich eine gewisse Abneigung, die vielleicht eher psychologisch bedingt ist. Ich würde auch keinem raten, auf Milchprodukte und Fleisch zu verzichten, weil wir vermutlich sowieso alle infiziert sind.

# Von der Milch zur multiplen Sklerose

Nach dem Modell von Harald zur Hausen wird multiple Sklerose durch virale DNA-Moleküle ausgelöst, die vermutlich aus Milchprodukten stammen. Bereits Säuglinge könnten sich so über die Kuhmilch anstecken. Gleichzeitig sind fast alle Menschen mit Viren aus der Herpesgruppe infiziert. Die virale DNA aus dem Rind scheint eine Vorliebe für das Zentralnervensystem zu besitzen. Somit sind einige wenige Hirnzellen doppelt infiziert, was aber in der Regel folgenlos bleibt.

Kommt es jedoch zu Vitamin-D-Mangel, etwa durch zu geringe Sonnenlichteinstrahlung in äquatorfernen Gebieten, führt das zum Anstieg des Wachstumsfaktors TGF-β, der wiederum die latenten Herpesviren reaktiviert. Dadurch vermehrt sich die virale DNA aus dem Rind sehr stark und infiziert benachbarte Zellen. Das körpereigene Immunsystem geht gegen diese Infektion vor; es treten die für multiple Sklerose typischen Entzündungsherde auf, bei denen die betroffenen Nervenzellen schließlich zu Grunde gehen.



## **Lassen sich Säuglinge durch längeres Stillen vor einer Infektion schützen?**

Wahrscheinlich ja. Beim Stillen werden Abwehrstoffe übertragen, die die infektiösen Agenzien neutralisieren können. Ich rate daher, möglichst lange zu stillen – gerade im ersten Lebensjahr hat Muttermilch offenbar einen Schutzeffekt. Danach kann das Kind selbst Antikörper entwickeln, so dass dann eine Infektion mit den DNA-Molekülen nicht mehr so riskant sein dürfte.

## **Heute werden viele Kinder früh mit Kuhmilch gefüttert. Ist das eine Erklärung dafür, dass multiple Sklerose als Zivilisationskrankheit gilt?**

Richtig! Das sieht man auch in Indien: In den 1970er Jahren propagierten indische Kinderärzte, Säuglinge schon nach drei Monaten abzustillen und auf Kuhmilch umzustellen, weil sie damit angeblich besser ernährt würden. Indien produziert heute sehr viel Milch, und der Milchkonsum ist enorm angestiegen. Etwa seit der Jahrtausendwende lässt sich dort auch ein Anstieg der Brustkrebsrate beobachten.

Die Dickdarmkrebsrate blieb übrigens niedrig – außer in Regionen, in denen traditionell mehr Rindfleisch gegessen wird, das ja sonst in Indien kaum verzehrt wird. Das legt den Verdacht nahe, dass Dickdarmkrebs mit dem Fleischkonsum korreliert, während beim Brustkrebs Milchprodukte wichtig sind.

## **Und wie sieht es bei multipler Sklerose aus?**

Das weiß ich nicht. Die MS-Epidemiologie ist bei Weitem nicht so gut entwickelt wie die Krebsepidemiologie. Für Dickdarm- und Brustkrebs gibt es unglaublich viele Daten; bei multipler Sklerose ist es schwierig, ein kohärentes Bild zu gewinnen.

## **Frühere Forschungen von Ihnen ermöglichten eine Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs. Dafür wurden Sie mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Wären auch Impfungen gegen neurodegenerative Erkrankungen denkbar?**

Das ist tatsächlich unser Ziel. Ich kann mir gut vorstellen, dass wir zunächst versuchen werden, durch Impfungen von

Rindern Erkrankungen beim Menschen zu verhindern. Dazu müssten wir allerdings die entsprechenden Proteine identifizieren, die für die Immunität von besonderer Bedeutung sind, was aber nicht allzu schwierig sein dürfte. Rinderimpfungen wären ideal, weil sie nicht die vielen administrativen Hürden beinhalten würden, wie wir sie bei Impfungen von Menschen kennen. Wenn die Methode bei Rindern gut funktioniert, dann wird es auch nicht so schwierig sein, sie auf den Menschen zu übertragen.

Ich glaube, auch Krebs können wir langfristig nur so beherrschen. Weltweit steigt hier die Häufigkeit an. Einige Tumorerkrankungen lassen sich inzwischen zwar recht gut behandeln, aber gerade bei den häufigeren wie Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Hirntumoren sieht die Prognose für die meisten Betroffenen sehr schlecht aus. Deswegen propagieren wir präventive Ansätze wie Impfungen, die nicht nur uns, sondern auch unseren Kindern und Enkelkindern zugutekommen.

## **Allerdings gibt es in der Bevölkerung Vorbehalte gegenüber Impfungen. Warum?**

Da gibt es ganz unterschiedliche Gründe. Manche sagen: Wir müssen der Natur ihren Lauf lassen; die Kinder sollen durch die Infektion »natürlich« ihren Schutz entwickeln. Aber wenn Sie sehen, dass zum Beispiel 2015 in Berlin 1500 nicht geimpfte Kinder Masern bekommen haben, von denen zwei gestorben sind, ist das ein Skandal! Der zweite Grund ist, dass einige meinen: Wenn sich viele impfen lassen, brauche ich es nicht. Das ist völlig verantwortungslos. Dann gibt es eine Gruppe, die Impfungen aus religiösen Motiven ablehnt. Und beim Papillomvirus, das beim Geschlechtsverkehr übertragen wird, war es für etliche unvorstellbar, schon recht junge Mädchen dagegen zu impfen. Hier sind wir gefragt, Stellung zu nehmen; das ist eine Dauerarbeit.

## Gibt es diese Impfskepsis nur in Deutschland?

In einigen Ländern sieht es tatsächlich besser aus. So werden in England mehr als 80 Prozent der Mädchen im richtigen Alter gegen das Papillomvirus geimpft, und Gott sei Dank hat man hier inzwischen damit angefangen, auch Jungen der gleichen Al-

tersgruppe zu impfen. In Australien beginnt man ebenfalls sehr früh damit. Die Ärzte gehen dort in die Schulklassen und informieren die Kinder sowie die Eltern – das ist offensichtlich sehr wirkungsvoll. Inzwischen haben wir ein solches Projekt auch in Hessen. Da schilderte eine Patientin, die Gebärmutterhalskrebs durchgemacht hatte, Schülern ihre Erlebnisse – die Impfrate stieg daraufhin deutlich an. Und in Österreich, das früher bei der Papillomvirus-Impfung eher ein Entwicklungsland war, hat sich eine unglaubliche Kehrtwendung vollzogen. Die neue Gesundheitsministerin Sabine Oberhauser hat jetzt auch kostenlose Impfungen für Jungen eingeführt – das fand ich toll! Es hängt manchmal schlicht an einzelnen Personen.

## Was wünschen Sie sich noch, damit die Impfraten ansteigen?

Wir brauchen in unseren Ministerien effektive Koordinierungsstellen, um Forschung und Anwendung gemeinsam zu unterstützen. Bisher läuft das zu sehr getrennt ab: Das Gesundheitsministerium kümmert sich um die Gesundheit und die Behandlung der Menschen, das Forschungsminis-

## Glossar

**HERPESVIREN** sind eine Gruppe weit verbreiteter DNA-Viren, die beispielsweise in Lippenbläschen vorkommen. Das nach seinen Entdeckern Michael Anthony Epstein und Yvonne Barr benannte Epstein-Barr-Virus gehört ebenfalls dazu; 98 Prozent aller Menschen tragen diese Viren nach Schätzungen in sich. Eine Infektion bleibt in der Regel symptomlos.

**MULTIPLE SKLEROSE ODER KURZ MS** (von lateinisch: multiplus = vielfach; griechisch: skleros = hart) ist eine chronische Erkrankung des Zentralnervensystems, bei der vor allem die isolierenden Myelinscheiden der Nervenzellen zerstört werden.

**TGF-β** (von englisch: transforming growth factor = transformierender Wachstumsfaktor) ist ein Signalmolekül, das bei der Differenzierung von Zellen eine Rolle spielt.

terium um die Forschung, die ja Behandlungen erst ermöglicht.

Und ich wünsche mir ein deutlich besseres Medizinstudium sowie eine bessere Ärztefortbildung. Denn wenn sich wie bei uns etwa 15 Prozent der Ärzte skeptisch gegenüber Impfungen äußern, wirkt sich das verheerend aus. Mediziner und Gesundheitsbehörden müssen über die vorliegenden Daten besser informiert sein. Ich erinnere mich noch mit großem Missfallen daran, wie 13 so genannte Gesundheitswissenschaftler ein Memorandum gegen die Papillomvirus-Impfung herausbrachten – genau zu dem Zeitpunkt, als ich den Nobelpreis bekam! Dabei hatten sie glatt Literaturdaten von Frauen, die bereits sexuell aktiv waren, mit solchen verwechselt, die noch keine sexuellen Kontakte gehabt hatten. Als ich den Berliner Ärztepräsidenten und Mitunterzeichner Günther Jonitz fragte, wie das passieren konnte, hat er lapidar geantwortet: Das seien spezifische virologische Fragen, zu denen er keine Stellungnahme abgeben möchte. Das Memorandum hat dazu geführt, dass die Impfungen in Deutschland um sechs Prozent zurückgingen, was sehr ärgerlich war. Bei einer Latenzzeit des Gebärmutterhalskrebses

von 20 bis 30 Jahren wird sich das Jahrzehnte später auf die Nichtgeimpften auswirken – das Risiko für Krebsvorstufen, die operiert werden müssen, steigt bei ihnen um den Faktor 20.

**Ihre einst umstrittene These, dass Papillomviren Gebärmutterhalskrebs auslösen können, hat sich inzwischen bestätigt. Irrten Sie mit Ihren Annahmen auch schon mal?**

Ich habe sicherlich öfter falschgelegen. Aber wenn ich sah, dass etwas nicht funktioniert, habe ich es aufgegeben. In meinem Leben habe ich drei große Problemkreise bearbeitet, bei denen – das klingt jetzt vielleicht etwas arrogant – mindestens zweimal meine Thesen richtig waren. Beim ersten Mal hatte ich postuliert, dass beim Burkitt-Lymphom, einem Lymphdrüsengeschwür, und dem Nasenrachenkrebs in jeder Krebszelle das Erbgut des Epstein-Barr-Virus latent enthalten ist. Viele haben das damals nicht geglaubt, aber ich konnte es mit meiner Arbeitsgruppe in Würzburg beweisen. Das erzeugte relativ viel Wirbel und führte dazu, dass ich mit 35 Jahren an einen Lehrstuhl nach Erlangen berufen wurde.

Dann kam die Geschichte mit den Papillomviren, die sich im Endeffekt auch als richtig erwiesen hat. Und bei der dritten Hypothese, dem Zusammenhang zwischen Krebs beziehungsweise MS und Milchprodukten, hoffe ich natürlich, dass sich das ebenfalls bestätigt.

**Was war Ihr größter Misserfolg?**

In meiner allerersten Publikation, die ich 1964 in »Naturwissenschaft« publizierte, beschrieb ich menschliche Makrophagenkulturen, die angeblich spontan eine Zelllinie bildeten. Später habe ich dann durch Chromosomenanalysen gesehen: Es war keine Makrophagenlinie – ich hatte meine Proben mit Mäusezellen kontaminiert. Solche Kontaminationen in Zellkulturen passieren sehr schnell, aber damals war ich noch sehr unerfahren.

**Was würden Sie heutigen Jungforschern als wichtigsten Rat mit auf den Weg geben?**

Sie sollten sich eine sorgfältige Basis erarbeiten, die über das eigene Forschungsfeld hinausgeht. Ich bin nie zum Epidemiolo-

gen ausgebildet worden, aber dieses Fach hat für mich eine wichtige Rolle gespielt. Nur mit einer breiten Basis lassen sich sinnvolle Hypothesen aufstellen. Und man sollte sich nicht entmutigen lassen. Als ich 1969 nach Würzburg kam, hieß es, das wenige Jahre zuvor gegründete Institut für Virologie sei das letzte seiner Art, weil inzwischen auf dem Gebiet der menschlichen Infektionen alles bestens untersucht sei. Das war natürlich vollkommen falsch. Am massivsten wird man von den Gutachtern, den Peers, entmutigt. Meine These zum Papillomvirus ist damals von meinen Kollegen zerrissen worden, das erlebe ich auch heute noch. Einige Peers sind die entschiedensten Gegner, wenn etwas aus der Norm fällt. Eine gewisse Beharrlichkeit ist also sicher notwendig. Ich habe früher einmal gesagt: Persistierende Viren erfordern persistierende Virologen.



(Spektrum der Wissenschaft, 9/2016)

# Am Anfang steht die Neugier.

Mit **Spektrum der Wissenschaft** behalten Sie stets den Überblick über die aktuelle Forschung – von der Biomedizin über die Physik und Astronomie bis zur Archäologie.

**Bestellen Sie jetzt Ihr kostenloses Probeheft!**

www.Spektrum.de 10.16

**Spektrum**  
der Wissenschaft



**GPS im Gehirn**

Die Nobelpreisträger May-Britt und Edvard Moser erklären, wie unser neuronales Navigationssystem funktioniert

ASTRONOMIE Gibt es einen weiteren Planeten im Sonnensystem?  
QUANTENCOMPUTER Mit vernetzten Bauteilen zum Durchbruch  
IMMUNTHERAPIE Erste verblüffende Ergebnisse bei der Krebsbehandlung

Das Magazin für  
Naturwissenschaft & Technik

**Jetzt Probelesen!** Hier bestellen!



NEUROMYELITIS OPTICA

# Angriff auf den Wasserkanal

von Friedemann Paul

# Die Neuromyelitis optica – lange als besonders gravierende Form der multiplen Sklerose verkannt – gilt heute als eigenständige Krankheit. Friedemann Paul von der Charité Berlin erklärt die Hintergründe des tückischen Leidens, bei dem Wasserkanäle in der Membran von Nervenzellen durch Antikörper zerstört werden.

**E**s traf sie wie aus heiterem Himmel: Von einem Tag auf den anderen konnte Bettina K. ihre Arme und Beine kaum noch bewegen. Die Ärzte der neurologischen Klinik, in welche die 51-Jährige eingeliefert wurde, diagnostizierten eine so genannte Tetraparese, also eine Lähmung aller vier Gliedmaßen. Sofort begannen sie, nach den Ursachen zu fahnden.

Per Lumbalpunktion untersuchten sie zunächst das Nervenwasser im Rückenmark: ohne auffälligen Befund. Elektrophysiologische Messungen wiesen dann auf eine gestörte Übertragung der Nervenimpulse hin. Bluttests ergaben keine klaren Ergebnisse; bakterielle Infektionen, Rheuma oder Vitaminmangel als Krankheitsursache ließen sich immerhin ausschließen. Eine Aufnahme des Gehirns per Magnetresonanztomografie (MRT) war ebenfalls unauffällig; erst das MRT-Bild der

Wirbelsäule lieferte zumindest eine Erklärung für die Lähmungserscheinungen: eine erhebliche Schwellung im Rückenmark des Halses.

Doch was steckte dahinter? Eine Entzündung, eine Durchblutungsstörung oder gar ein Tumor? Die behandelnden Neurologen blieben ratlos. Der Zustand von Bettina K. verschlechterte sich, die Ärzte mussten schnell handeln. Sie verabreichten intravenös Kortison in hohen Dosen – ohne wesentlichen Erfolg. Schließlich verlegten sie die Patientin in eine neurochirurgische Abteilung, um den Krebsverdacht abklären zu lassen. Die Analyse der operativ entnommenen Gewebeprobe erbrachte jedoch immer noch keine klaren Ergebnisse. Die Ärzte konnten lediglich eine »Nekrose in Abräumung« nachweisen, also abgestorbene Gewebe, das von körpereigenen Fresszellen beseitigt wird. Was diese Nekrose auslöste, blieb rätselhaft.

Der Eingriff zog allerdings erhebliche Komplikationen für Frau K. nach sich: Die Lähmungen verschlimmerten sich, und Nervenwasser lief aus dem Rückenmark ins Gewebe, so dass mehrfach nachoperiert werden musste. Bettina K. war verzweifelt. Die Diagnose im Arztbrief lautete: »spinale Nekrose unklarer Ätiologie« – Untergang von Rückenmarksgewebe unbekannter Ursache. Trotz aufwändiger Rehamaßnahmen blieb die Frau an den Rollstuhl gefesselt.

Viel später holt sie sich Rat in der Berliner Charité und sucht die dortige Spezialprechstunde für entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf. Bei der Sichtung der Unterlagen stolpern die Mediziner über den ungewöhnlichen Befund an der Halswirbelsäule. Sie entnehmen erneut eine Blutprobe, um nach einem bestimmten Eiweißstoff zu suchen: einem Antikörper gegen ein Kanal-

protein in Zellen des Gehirns und des Rückenmarks, den so genannten Aquaporin-4-Wasserkanal. Der Verdacht bestätigt sich – Bettina K. leidet an Neuromyelitis optica (kurz NMO).

Lange betrachteten Mediziner dieses Krankheitsbild lediglich als eine seltene, aber besonders schwer verlaufende Form der multiplen Sklerose. Doch in den letzten Jahren verdichteten sich die Hinweise, dass es sich bei NMO tatsächlich um eine eigenständige Krankheit handelt. Vor allem die Entdeckung der vom eigenen Immunsystem produzierten Antikörper zeigte, dass sich NMO grundsätzlich von der multiplen Sklerose unterscheidet.

Bereits 1870 beschrieb der englische Arzt Clifford Allbutt (1836–1925) die Krankheit. Sein französischer Kollege Eugène Devic (1858–1930) berichtete 1894 über 16 Patienten mit Sehstörungen und nahezu

## FATALE VERDICKUNG

**Diese magnetresonanztomografische Aufnahme offenbart eine Schwellung und Entzündung im Bereich der Halswirbelsäule einer gelähmten Patientin – ein typisches Symptom für Neuromyelitis optica.**



gleichzeitig aufgetretenen Lähmungsscheinungen – seitdem wird das Leiden auch Devic-Syndrom genannt.

## Rasch fortschreitende Symptome

Neuromyelitis optica gehört zu den autoimmun bedingten Erkrankungen des Zentralnervensystems. Typischerweise entzünden sich vor allem die Sehnerven (griechisch *optikos* = das Sehen betreffend) und das Rückenmark (griechisch *myelos* = Mark). Innerhalb von Stunden bis Tagen treten meist schmerzlose, aber hochgradige Sehstörungen auf einem oder beiden Augen auf, die bis zur vollständigen Erblindung führen können. Ist wie bei Bettina K. das Rückenmark betroffen, kommt es zu Lähmungen unterschiedlicher Schweregrade in den Extremitäten; schlimmstenfalls sind die Patienten komplett querschnittsgelähmt.

Die entzündlichen Attacken auf das Rückenmark und die Sehnerven können gleichzeitig auftreten, häufiger jedoch liegen mehr oder weniger lange Abstände von Monaten bis Jahren zwischen den einzelnen Schüben. Auch erleiden nicht alle Betroffenen sowohl Sehnerv- als auch Rückenmarksentzündungen, bei manchen

Patienten zeigt sich jeweils nur eine Erscheinungsform der Krankheit; man spricht dann von NMO-Spektrum-Erkrankungen. Glücklicherweise ist NMO höchst selten; in Deutschland leben vermutlich nicht mehr als 1000 bis 1500 Erkrankte. Allerdings müssen wir von einer sehr hohen Dunkelziffer ausgehen, da die korrekte Diagnose entweder gar nicht oder wie bei unserer Patientin K. erst nach langem Krankheitsverlauf erfolgt.

Auf die ersten Hinweise, dass im Gehirn von NMO-Patienten Antikörper eine entscheidende Rolle spielen könnten, stießen Wissenschaftler um die Neurologin Claudia Lucchinetti von der Mayo Clinic in Rochester (US-Bundesstaat Minnesota) im Jahr 2002. Lucchinettis Institutskollegin Vanda Lennon konnte 2004 diese Antikörper isolieren und ein Jahr später deren Angriffsziel identifizieren: den Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4). Derartige Wasserkanäle kommen in praktisch allen Geweben und Organen des Körpers vor – vor allem in solchen, die große Flüssigkeitsmengen bewältigen müssen wie etwa die Niere, die Magen- und Darmschleimhaut, die Speicheldrüsen, aber eben auch das Zentralnervensystem.

Dass es Proteine gibt, die den Wassertransport über die Zellmembranen ermöglichen, wurde lange angezweifelt. Erst 1988 konnte der amerikanische Chemiker Peter Agre derartige »Aquaporine« nachweisen – eine Entdeckung, die 2003 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde. Inzwischen kennen wir die Struktur dieser Moleküle recht genau. Das Eiweißgerüst bildet tatsächlich eine Pore in der Zellmembran – es handelt sich jedoch keineswegs um ein schlichtes Loch; vielmehr arbeitet der Kanal hochselektiv und lässt lediglich Wasser, aber keine Ionen hindurch.

Im menschlichen Körper gibt es mindestens zwölf verschiedene Aquaporine; im ZNS gilt Aquaporin-4 als häufigster und wichtigster Wasserkanal. Hier sitzt er vor allem in den Astrozyten. Diese neuronalen Hilfszellen stützen einerseits das Hirngewebe, sind andererseits aber auch an der neuronalen Signalübertragung beteiligt. Außerdem bilden sie einen wichtigen Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke, die das Denkorgan vor schädlichen Substanzen schützt. Die AQP4-Proteine der Astrozyten erfüllen somit eine wichtige Funktion: Sie kontrollieren den Wasseraustausch zwischen Blut und Hirnflüssigkeit sowie dem Nervengewebe.

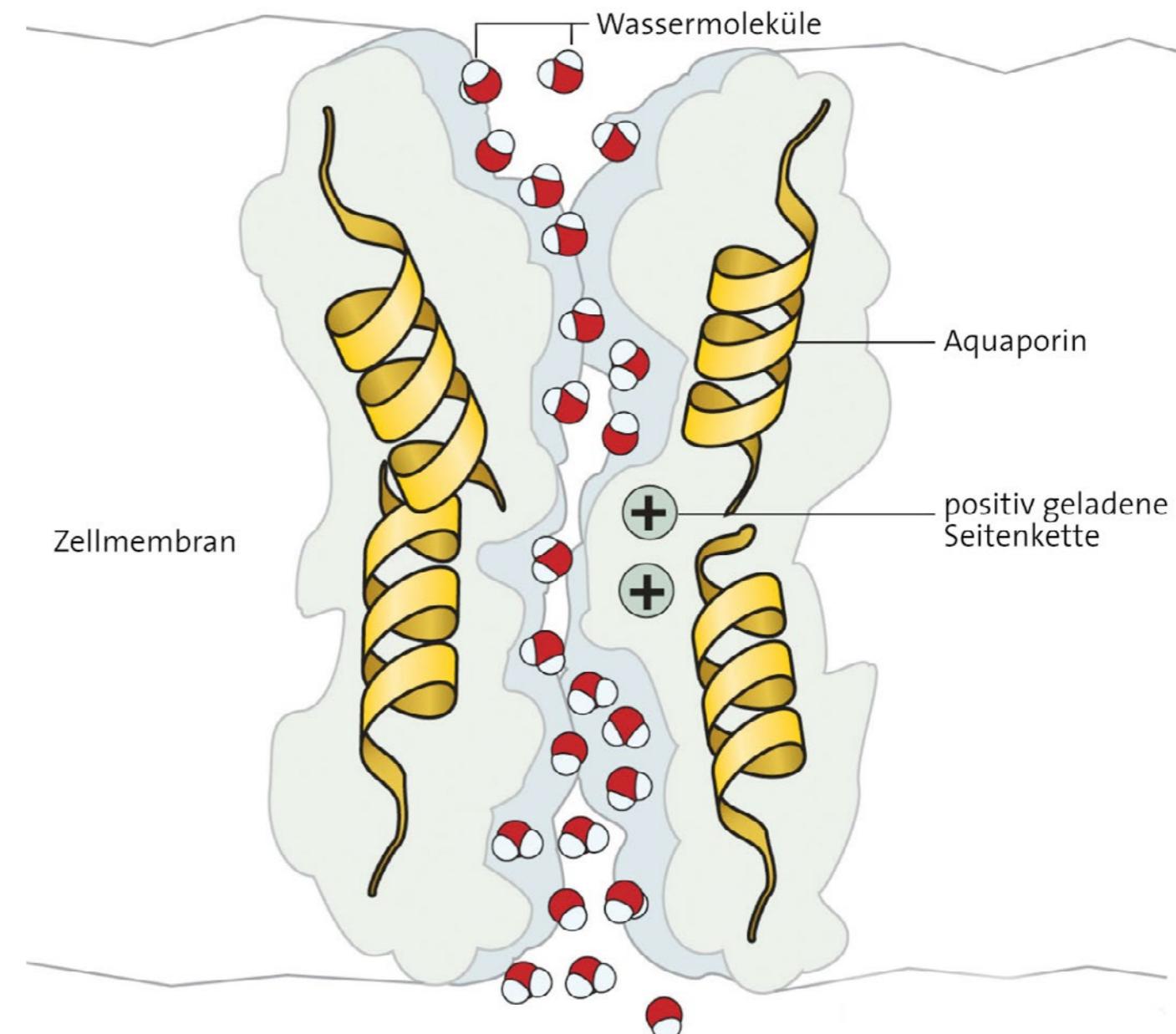
Die AQP4-Antikörper, die das Immunsystem der NMO-Patienten produziert, zerstören nun die Aquaporine der Astrozyten und schädigen damit das Hirngewebe. Wie Alan Verkman von der University of California in San Francisco 2005 berichtete, regulieren AQP4-Proteine jedoch nicht nur den Flüssigkeitshaushalt, sondern beeinflussen auch die Erregbarkeit der Neurone. Der immunologische Angriff auf die Wasserkanäle dürfte daher die Kommunikation der Hirnzellen empfindlich stören und somit die neurologischen Ausfälle der NMO auslösen. Warum sich allerdings die Attacke fast nur auf die Sehnerven und das Rückenmark beschränkt, während der Rest des Zentralnervensystems nahezu ungeschoren davonkommt, wissen wir nicht. Wir müssen auch davon ausgehen, dass Teile des zellulären Immunsystems wie die T-Lymphozyten ebenfalls am Krankheitsbild beteiligt sind. Die Forschung auf diesem Gebiet steht noch ganz am Anfang.

### Sichere Diagnose

Die Entdeckung des hochspezifischen Antikörpers gegen Aquaporin-4 gab uns endlich ein entscheidendes Werkzeug in die Hand, um NMO sicher zu diagnostizieren:

## Zellulärer Wasserkanal

Dieses Strukturmodell eines Aquaporins zeigt das Protein in der Zellmembran. Die Eiweißkette bildet eine Pore, durch die Wassermoleküle hindurchtreten können. Die positiven Ladungen im Innern des Kanals verhindern, dass ihn andere Ionen wie beispielsweise Protonen passieren können. Die Entdeckung der Aquaporine wurde 2003 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.



2007 haben wir an der Berliner Charité gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen in Deutschland und Europa einen Test entwickelt, mit dem Ärzte diesen Antikörper nachweisen können. Seitdem haben sich die Labortests auf AQP4-Antikörper kontinuierlich verbessert; in manchen Verfahren gelingt der Antikörpernachweis bereits bei über 80 Prozent der NMO-Patienten. Im Gegensatz zur NMO finden wir bei der schätzungsweise 100mal häufiger auftretenden multiplen Sklerose – etwa 120 000 Deutsche leiden darunter – so gut wie nie AQP4-Antikörper. Multiple Sklerose gehört zwar ebenfalls zu den neurologischen Autoimmunkrankheiten; hier sind es jedoch vor allem T-Lymphozyten des körpereigenen Immunsystems und nicht Antikörper, welche die neurologischen Ausfälle verursachen.

Mittels des Antikörpertests können wir heute diese beiden Erkrankungen in den meisten Fällen voneinander unterscheiden – vorausgesetzt, die behandelnden Ärzte ziehen bei der Abklärung neurologischer Symptome NMO überhaupt in Betracht. Leider kennen jedoch immer noch zu viele Nervenärzte dieses Krankheitsbild wegen seiner Seltenheit kaum. Welche de-

saströsen Folgen dies haben kann, musste Bettina K. leidvoll erfahren.

Die meisten NMO-Fälle dürften nach wie vor als multiple Sklerose fehldiagnostiziert sein. Schwierig wird die Abgrenzung besonders dann, wenn der Antikörpertest negativ ausfällt. Dann müssen weitere Befunde bei der Differenzialdiagnose helfen. Hierzu gehört das MRT des Rückenmarks, das wie bei Frau K. charakteristischerweise eine Entzündung zeigt, die sich über mehr als drei Wirbelkörper ausbreitet; im Extremfall kann das gesamte Rückenmark entzündet sein. Bei multipler Sklerose kommt dieser Befund so gut wie nie vor, und auch sonst gibt es nur wenige andere neurologische Erkrankungen, die ähnliche Veränderungen des Rückenmarks verursachen.

Patienten, die zum ersten Mal mit der Diagnose NMO konfrontiert werden, fragen verständlicherweise, ob sich ihr Leiden weiter verschlimmern wird und wie es sich behandeln lässt. Die Antwort ist schwierig. Wegen der Seltenheit der Erkrankung verfügen wir nur über wenige Daten, und die Prognose im Einzelfall ist – wie bei jeder chronischen Erkrankung – kaum abschätzbar. Aus älteren Fallserien wissen wir, dass NMO in der Regel wesentlich schlimmer

verläuft als multiple Sklerose. Viele NMO-Patienten sind bei gleich langem Krankheitsverlauf deutlich stärker beeinträchtigt; etliche erblinden oder sind an den Rollstuhl gefesselt. Eine rechtzeitige und korrekte Diagnose bleibt daher entscheidend, um eine geeignete Therapie einleiten zu können.

### Schwierige Therapie

Wie sähe diese aus? Wir müssen hierbei zwischen der Behandlung eines Schubs und einer längerfristigen Immuntherapie unterscheiden. Im Schub verabreichen Ärzte meist hoch dosierte Kortisonpräparate. Leider sprechen etliche Betroffene darauf nicht gut an – trotz einer mehrtägigen Infusionstherapie gehen die neurologischen Ausfälle nur unvollständig zurück. In diesem Fall kann eine »Blutwäsche« mittels Plasmapherese weiterhelfen, bei der eine Maschine die krank machenden Antikörper aus dem Blut des Patienten herausfiltert.

Das Verfahren belastet allerdings die Patienten und ist nicht ganz risikoarm; es kann beispielsweise zu Infektionen, Kreislaufproblemen, Thrombosen und Lungenembolien kommen. Bei vielen Betroffenen

bessern sich die neurologischen Störungen im Verlauf der Plasmapheresebehandlung jedoch deutlich. Letztlich müssen Arzt und Patient gemeinsam den therapeutischen Nutzen gegen die möglichen Risiken abwägen.

Die längerfristige Immuntherapie soll das körpereigene Immunsystem so weit unterdrücken, dass die Produktion der AQP4-Antikörper ausbleibt. Hierzu stehen uns verschiedene Immunsuppressiva zur Verfügung: Azathioprin, Prednisolon, Mitoxantron sowie Rituximab – ein künstlicher monoklonaler Antikörper, der die Vorfäherzellen der Antikörper produzierenden Plasmazellen hemmt.

All diese Präparate können auf lange Sicht erhebliche Nebenwirkungen wie Infektionen oder auch Krebs nach sich ziehen und dürfen nur von erfahrenen Ärzten eingesetzt werden. Das Blutbild muss regelmäßig kontrolliert werden; mitunter gilt es, die Therapie nach einigen Jahren zu unterbrechen oder ganz abzusetzen. Erschwerend kommt hinzu, dass typische Medikamente gegen multiple Sklerose wie Natalizumab oder Beta-Interferone bei NMO nicht wirken oder sogar schaden – was die Notwendigkeit einer frühzeitigen

Differenzierung zwischen beiden Krankheiten unterstreicht.

Neuromyelitis optica bleibt ein schlimmes Leiden, das sich nur schwer behandeln lässt – von einer echten Heilungschance sind wir noch weit entfernt. Seit der Entdeckung der Autoantikörper gegen den AQP4-Wasserkanal kennen wir aber immerhin einen wichtigen Mechanismus der Krankheit und können sie meist sicher von der multiplen Sklerose unterscheiden. Eine frühzeitige und korrekte Diagnose ist der erste Schritt zur Linderung. ↗

(Spektrum.de, 1. Juli 2011)

- Allbutt, T. C.: On the Ophthalmoscopic Signs of Spinal Disease. In: *The Lancet* 95, S. 76-78, 1870
- Devic, E.: Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. In: *Bulletin Médical* 8, S. 1033-1034, 1894
- Jarius, S. et al.: Mechanisms of Disease: Aquaporin-4 Antibodies in Neuromyelitis Optica. In: *Nature Clinical Practice Neurology* 4, S. 202-214, 2008
- Jarius, S., Wildemann, B.: AQP4 Antibodies in Neuromyelitis Optica: Diagnostic and Pathogenetic Relevance. In: *Nature Reviews Neurology* 6, 383-392, 2010
- Lennon, V. A. et al.: A Serum Autoantibody Marker of Neuromyelitis Optica: Distinction from Multiple Sclerosis. In: *The Lancet* 364, S. 2106-2112, 2004

- Lennon, V. A. et al.: IgG Marker of Optic-Spinal Multiple Sclerosis Binds to the Aquaporin-4 Water Channel. In: *Journal of Experimental Medicine* 473, S. 473-477, 2005
- Lucchinetti, C. F. et al.: A Role for Humoral Mechanisms in the Pathogenesis of Devic's Neuromyelitis Optica. In: *Brain* 125, S. 1450-1461, 2002
- Paul, F. et al.: Antibody to Aquaporin 4 in the Diagnosis of Neuromyelitis Optica. In: *PloS Medicine* 4, e133, 2007
- Paul, F. et al.: Neues zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 133, S. 1125-1129, 2008
- Trebst, C. et al.: Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe. In: *Der Nervenarzt* 10.1007/s00115-010-3192-4, 2011

- Verkman, A. S.: More than just Water Channels: Unexpected Cellular Roles of Aquaporins. In: *Journal of Cell Science* 118, S. 3225-3232, 2005



ANTI-NMDA-REZEPTOR-ENZEPHALITIS

# DER FEIND IM INNERN

von Harald Prüß

Bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis legen Antikörper Ionenkanäle von Nervenzellen lahm. Das kann schwere Psychosen auslösen – und wird häufig falsch diagnostiziert.

rgendetwas stimmte mit Melanie C. (Name von der Redaktion geändert) nicht. Die sonst so lebenslustige Abiturientin war auf einmal teilnahmslos und in sich gekehrt. Als sie eines Tages orientierungslos am Hauptbahnhof umherstreifte und Passanten anblaffte, brachte die Polizei sie in die nächstgelegene Psychiatrie. Fassungslos besuchten die Eltern ihre Tochter, die laut den Ärzten unter einer drogeninduzierten Psychose litt. Die verordneten Psychopharmaka brachten keine Besserung. Melanies Mimik blieb wie eingefroren, ihr Blick starr und leer. Ab und zu schaute sie nach oben, so als lauschte sie einer Stimme, dann murmelte sie ein paar kaum verständliche Worte. Eines Morgens fand eine Krankenschwester sie im Badezimmer auf dem Boden liegend mit einer Platzwunde am Kopf. Die junge Frau war nicht ansprechbar, das Zucken um ihre Mundwinkel deutete auf einen epileptischen Anfall hin.

Eine Tomografieaufnahme von Melanies Gehirn ergab keinen auffälligen Befund. Also doch Schizophrenie? Melanies behandelnde Ärztin untersuchte das Nervenwasser. Hier entdeckte sie typische Entzündungsmarker und stark erhöhte Eiweißwerte. Beides hat im Liquor einer 18-Jährigen nichts zu suchen. Hatte ein Virus ihr Gehirn angegriffen? Weitere Tests brachten Gewissheit: Melanies Liquor enthielt bestimmte Antikörper, die Gehirn und Rückenmark attackieren. »Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis« lautete schließlich die Diagnose. Dabei handelt es sich um eine erst seit Kurzem bekannte, schwere Entzündung des Gehirns, bei der die beschriebenen psychiatrischen und neurologischen Symptome auftreten.

### Unerwartete Attacke

Erst 2007 entdeckte der Neurologe Josep Dalmau von der University of Philadelphia die Krankheit. Ihm waren vier junge

#### AUF EINEN BLICK

## Ein neues Krankheitsbild

- 1 Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine schwere Hirnentzündung, die psychiatrische und neurologische Symptome wie Halluzinationen, Bewegungsstörungen oder Demenz verursachen kann.
- 2 Erst seit wenigen Jahren ist der Krankheitsmechanismus bekannt: Antikörper des Immunsystems legen einen wichtigen Ionenkanal von Hirnzellen lahm.
- 3 Rechtzeitig erkannt, lässt sich die Krankheit durch Immuntherapie behandeln. Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis zählt zu einer rasch wachsenden Gruppe von Autoimmunstörungen.

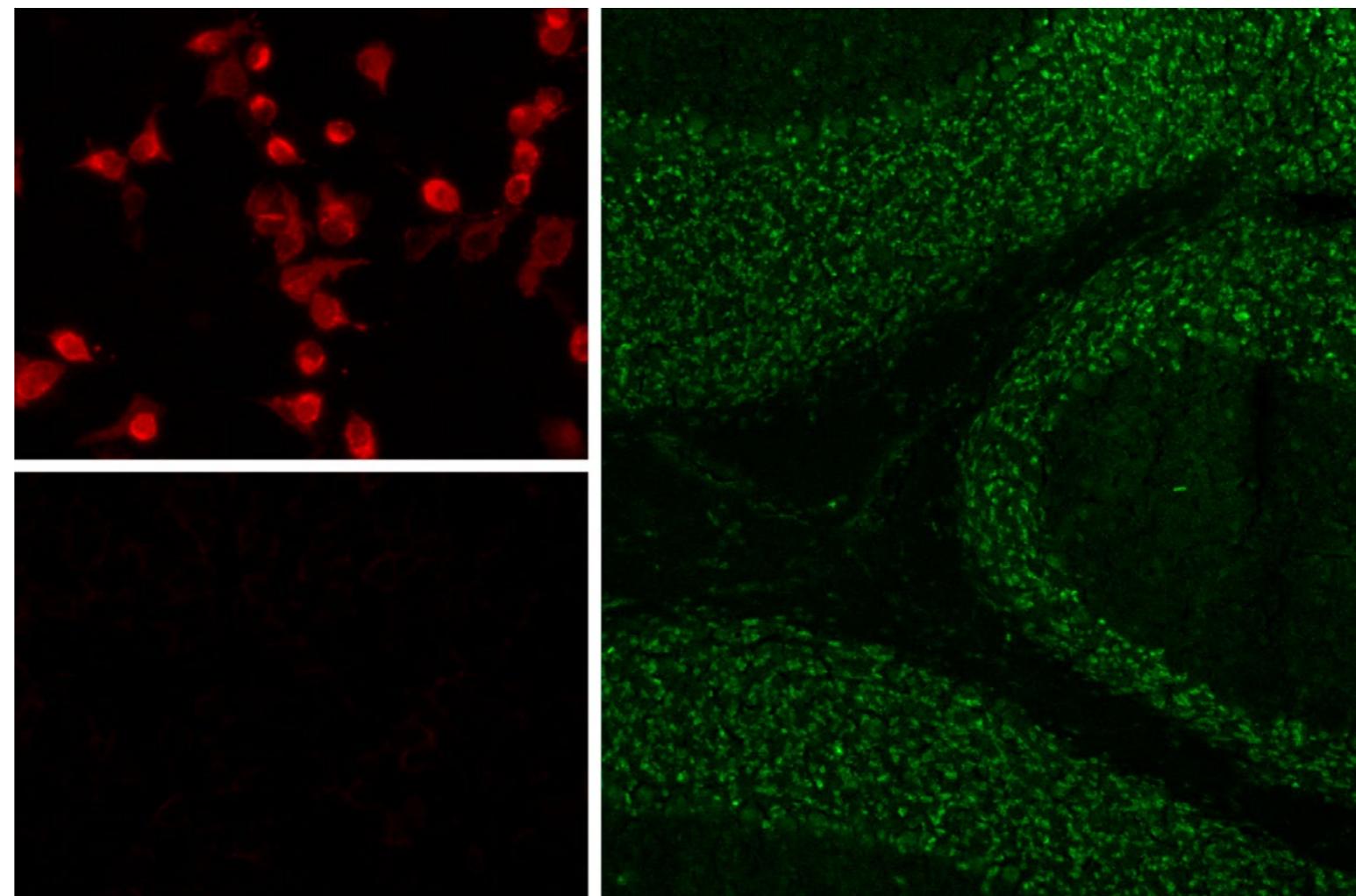
Krebspatientinnen aufgefallen, die unerwartet eine schwere Hirnentzündung entwickelt hatten. Als Dalmau das Nervenwasser der Patientinnen auf Gewebeproben von Rattenhirnen übertrug, geschah Verblüffendes: Antikörper aus dem Liquor reagierten sehr stark mit dem Hirngewebe, vor allem mit den für Gedächtnis und Lernen zuständigen Arealen des Hippocampus und der Hirnrinde. Damit war klar, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, bei der die körpereigene Abwehr das Hirngewebe attackiert.

Ein Jahr später wies dieselbe Arbeitsgruppe nach, dass sich die Antikörper gegen einen Ionenkanal in der Membran von Nervenzellen richten, den so genannten NMDA-Rezeptor (NMDAR). Dieses Protein kennen Forscher schon lange als wichtige Schaltstelle im Gehirn: Funktioniert es nicht mehr richtig, können sich Psychosen und Demenzen entwickeln.

Dalmaus Entdeckung lieferte endlich die Erklärung für bis dahin rätselhafte Krankheitssymptome; inzwischen sind weltweit über 1000 Fälle von Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bekannt. Zuvor taten sich Ärzte schwer, die ungewöhnlichen Hirnentzündungen zu diagnostizieren. So

## Verlässliche Diagnose

Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis lässt sich durch den Nachweis des spezifischen NMDAR-Antikörpers schnell und zuverlässig diagnostizieren. Hierzu gibt man Nervenwasser der Patienten auf gentechnisch veränderte Zellen, auf deren Oberfläche der NMDA-Rezeptor sitzt. Falls sich im Patientenserum Antikörper befinden, binden diese daran, was wiederum durch einen Farbstoff sichtbar wird (links oben). Im Liquor von Patienten ohne NMDAR-Antikörper kommt es nicht zur Bindung an die Testzellen (links unten). Der krankheitsauslösende Antikörper lässt sich auch mittels Hirnschnittpräparaten nachweisen. Dabei wird ein zehn Mikrometer dünner Gewebeschnitt aus dem Gehirn einer Ratte mit dem Nervenwasser des Patienten versetzt. Die entstehende Färbung weist die für NMDAR-Antikörper charakteristische Bindung nach (rechts).



wie in Melanies Fall vermuteten sie meist, dass ein Virus die Krankheit ausgelöst habe. Oft lautete die Diagnose auch Schizophrenie oder drogeninduzierte Psychose.

Wie wir 2010 durch die Analyse von Blut- und Liquorproben herausfanden, litt die große Mehrheit der Patienten mit der Diagnose »Enzephalitis ohne Erreger-nachweis« tatsächlich an der Autoimmunkrankheit. Etwa ein Prozent aller jungen Patienten auf einer neurologischen Intensivstation dürfte von Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis betroffen sein.

Rückblickend erstaunt es, dass die Entdeckung der Erkrankung so lange dauerte. Schließlich treten die Symptome bei den Betroffenen – meist jungen Frauen – in sehr charakteristischer Weise auf: Das Leiden beginnt oft mit Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit oder leicht erhöhter Temperatur. Wenige Tage später folgt dann ein psychotisches Stadium mit akustischen und optischen Halluzinationen sowie wahnhaften Vorstellungen. Viele Patienten werden depressiv, sie leiden unter Selbstmordgedanken, das Denken und vor allem die Orientierung fallen immer schwerer. Die Betroffenen werden daher oft zum Psychiater geschickt oder gleich

auf eine geschlossene Psychiatriestation eingewiesen und mit Neuroleptika behandelt. Wochen später kommen Bewusstseinstrübungen hinzu; epileptische Anfälle und Bewegungsstörungen sowie unwillkürliche Zuckungen der Gesichtsmuskulatur treten ebenfalls typischerweise auf. Herzrhythmusstörungen oder Atmungsprobleme erfordern schließlich mitunter eine Behandlung auf einer Intensivstation.

Rechtzeitig diagnostiziert, lässt sich die Krankheit zum Glück recht gut behandeln. Ärzte setzen dabei auf eine Immuntherapie, bei der das körpereigene Immunsystem geschwächt wird, um den Angriff aufs Gehirn abzumildern. Hier helfen immunmodulierende Substanzen wie Kortison und Immunglobuline oder auch eine milde Chemotherapie; mittels Blutwäsche lassen sich die fatalen Antikörper entfernen. Doch leider werden dabei die vielen nützlichen Antikörper, mit denen sich unser Immunsystem gegen eingedrungene Krankheitserreger wehrt, ebenfalls eliminiert. Das Risiko für Infektionskrankheiten steigt somit für die Patienten an.

Aber was löst die Krankheit überhaupt aus? Wie wir inzwischen aus Zellkulturex-

## Offene Fragen

Auch wenn die Krankheitsmechanismen der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis inzwischen recht gut verstanden sind, bleiben noch viele Fragen offen. So ist beispielsweise unklar, welche Immuntherapie für welchen Patienten ausreicht und wann eine noch aggressivere Behandlung erforderlich ist. Die Forscher wollen zudem wissen, ob sich alle NMDAR-Antikörper gleich verhalten oder ob es besonders schädliche unter ihnen gibt.

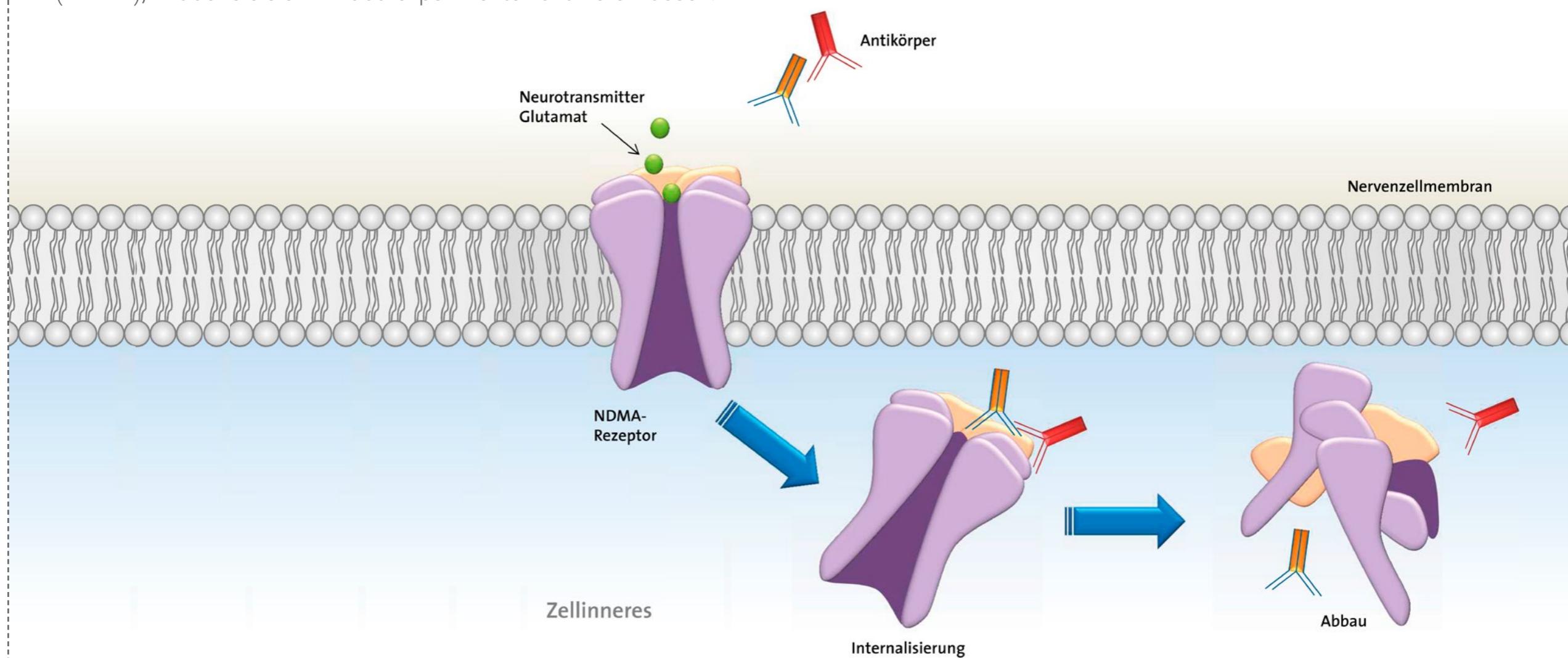
Nicht zuletzt treibt viele Ärzte und Angehörige die Frage um, ob auf psychiatrischen Stationen und in Pflegeheimen vielleicht Patienten mit einer milden Form der Hirnentzündung liegen, die fehldiagnostiziert wurden. Es gilt daher zu klären, bei welchen Symptomen systematisch nach Antikörpern gefahndet werden muss.

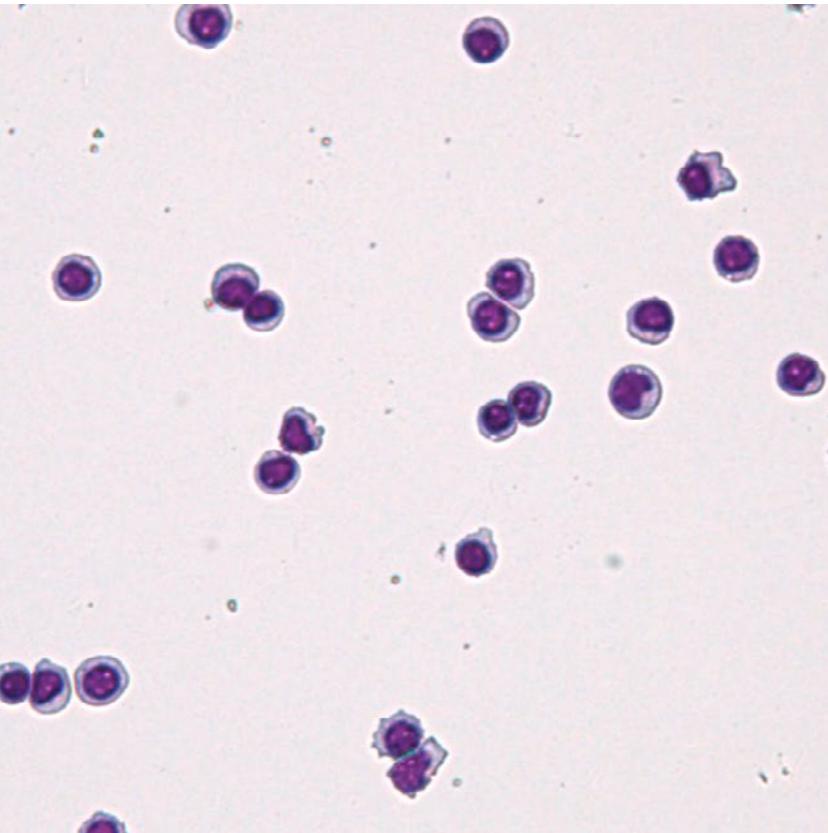
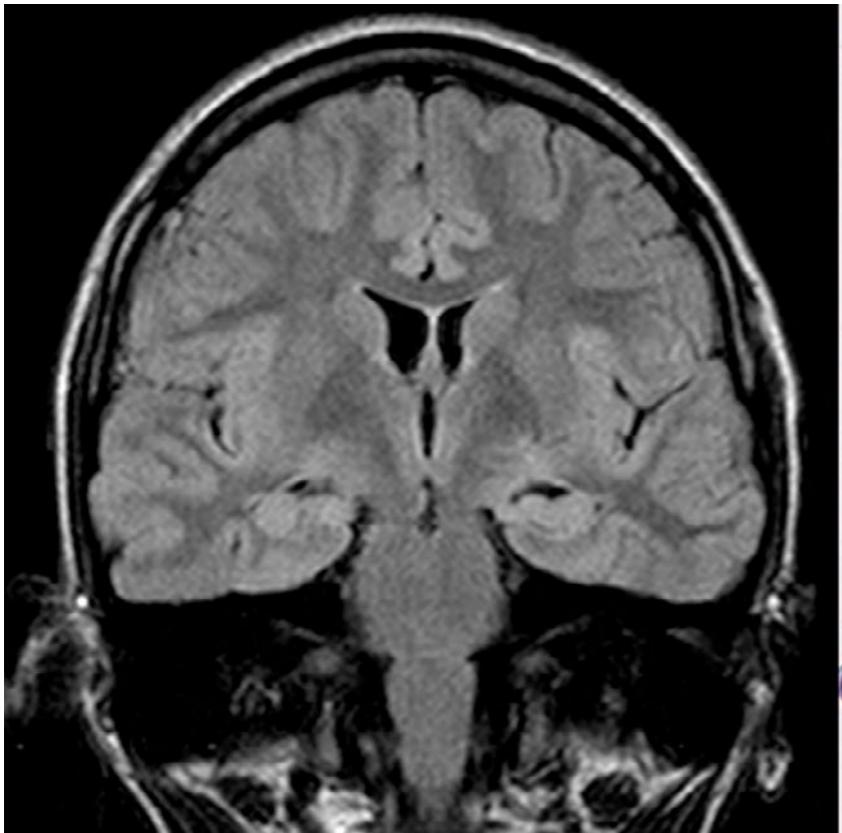
perimenten und Tierversuchen wissen, passt ein körpereigener Antikörper wie ein Schlüssel in ein Schloss genau auf den NMDA-Rezeptor in der Zellmembran des Neurons. Dieses Protein fungiert wiederum als Ionenkanal, der an den Verknüpfungsstellen der Neurone, den Synapsen,

# Fehlalarm mit fatalen Folgen

Ein NMDA-Rezeptor ist ein Ionenkanal, der in der Zellmembran einer Nervenzelle sitzt. Bindet an dieses Eiweißmolekül der Neurotransmitter Glutamat, öffnet sich der Kanal, so dass Ionen in die Zelle einströmen und diese elektrisch erregen. Die Rezeptoren finden sich insbesondere an den Synapsen, den Verbindungsstellen zwischen Nervenzellen, und spielen für die Signalübertragung eine entscheidende Rolle. NMDA-Rezeptoren gehören somit zu den zentralen Schaltstellen des Gehirns. Ihr Name stammt von der chemischen Substanz N-Methyl-D-Aspartat (NMDA), mit der sie sich in Laborexperimenten aktivieren lassen.

Die schädigenden Antikörper des eigenen Immunsystems binden ebenfalls an den NMDA-Rezeptor, aktivieren ihn jedoch nicht, sondern blockieren ihn. Die Nervenzelle nimmt daraufhin den Komplex aus Rezeptor und Antikörper auf (Internalisierung) und baut ihn im Zellinneren ab. Die Zelle verfügt dann nicht mehr über genügend funktionsfähige Rezeptoren, so dass die Weiterleitung von Signalen stark beeinträchtigt wird. Die Betroffenen leiden unter Wahrnehmungs- und Gedächtnisschwierigkeiten, Stimmungsschwankungen und vielen weiteren Symptomen.





## SPURENSUCHE IM GEHIRN

Bei der Hälfte der Patienten, die unter Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis leiden, lässt sich die Krankheit mittels Magnetresonanztomografie (MRT) kaum nachweisen. So zeigt das Hirnschnittbild einer Patientin (links), die wegen schwerer Symptome auf der Intensivstation lag, nur minimale Veränderungen im Bereich der Schläfenlappen. Diese könnten noch als normaler Befund angesehen werden. Im Nervenwasser lässt sich jedoch eine starke Anhäufung von Lymphozyten erkennen (rechts). Diese weißen Blutkörperchen treten typischerweise bei Entzündungen gehäuft auf.

zu finden ist und hier die Übertragung von Nervensignalen gewährleistet. Eine Störung dieser Kanäle scheint auch bei manchen psychiatrischen Leiden wie Schizophrenie vorzuliegen.

### Drohenden Zelltod verhindern

Wenn nun Antikörper an den Ionenkanal binden, nimmt die attackierte Zelle den gebildeten Komplex auf, um ihn in ihrem Inneren abzubauen. Dadurch fallen die Kanäle in der Zellmembran aus und können ihre Aufgabe nicht mehr erfüllen. Zunächst stirbt die Zelle allerdings noch nicht ab,

sondern ist nur in ihrer Funktion beeinträchtigt. Deshalb bessern sich die Symptome bei Patienten häufig rasch und deutlich, wenn rechtzeitig mit der Immuntherapie begonnen wird.

Doch warum produziert das eigene Immunsystem überhaupt Antikörper gegen Hirnzellen? Die Mehrheit der erwachsenen Patientinnen leidet unter einem gutartigen Tumor der Eierstöcke. Die Tumorzellen produzieren nun Eiweiß, das offenbar vom Immunsystem erkannt und angegriffen wird. Die dabei gebildeten Antikörper verteilen sich im Blut, gelangen auch ins

Gehirn und treffen dort ebenfalls auf das NMDAR-Protein: den Ionenkanal in den Nervenzellen. Damit liegt eine mögliche Therapie auf der Hand: Nach Entfernung des Tumors geht es den Patientinnen meist sehr schnell besser.

### Eine behandelbare Psychose

Rätselhaft bleibt jedoch, warum auch Patienten ohne Tumor – vor allem Kinder – betroffen sind. Wie wir vermuten, kann der Untergang von NMDAR-reichem Nervengewebe die Bildung von NMDAR-Antikörpern ebenfalls anregen, etwa bei einer

Nervenentzündung oder einer von Herpesviren verursachten Hirnerkrankung. NMDA-Rezeptoren kommen auch in den Nervenzellen des Darms vor. Ob die Krankheit somit ebenso durch eine Darmentzündung ausgelöst werden kann, wollen wir noch untersuchen.

Auf alle Fälle verdeutlicht die Entdeckung der NMDAR-Antikörper eine Verbindung zwischen klinischer Neurologie und Psychiatrie: Wie in Melanies Fall können wir jetzt bisher rätselhafte psychotische Symptome einer körperlichen Erkrankung zuordnen und behandeln. Ohne dieses Wissen hätte Melanie einen viel längeren Leidensweg, ratlose Angehörige, zweifelnde Ärzte und ungeeignete medikamentöse Behandlungen erleben müssen. Die junge Frau ist mittlerweile vollständig gesund und hat – mit einem Jahr Verspätung – ihr Abitur gemacht.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist natürlich, schon in der Akutphase an Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis zu denken und mit den inzwischen entwickelten Tests nach den Antikörpern zu suchen. Dazu gehört auch, die meist komplikationslose Nervenwasseruntersuchung routinemäßig bei unklaren neuropsychia-

trischen Erkrankungen durchzuführen. Melanies Fall zeigt eindrücklich, wie sich dann womöglich die ursprünglich vermutete Schizophrenie als eine gut behandelbare autoimmune Hirnentzündung entpuppt.

Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis steht beispielhaft für eine Gruppe psychiatrischer Erkrankungen, die auf physiologischen Mechanismen beruhen. Autoimmunkrankheiten, bei denen das eigene Abwehrsystem Gehirn und Nervensystem attackiert, scheinen häufiger vorzukommen als vermutet. Lange galt hier die multiple Sklerose als Paradebeispiel, doch alle paar Monate wird ein neuer Antikörper gegen Hirngewebe entdeckt, der bestimmte Symptome auslöst. Auf diese Weise werden Leiden behandelbar, die bislang als unheilbar oder psychosomatisch galten. ↪

(Gehirn und Geist, 5/2015)

Armangue, T. et al.: Herpes Simplex Virus Encephalitis is a Trigger of Brain Autoimmunity.

In: Annals of Neurology 75, S. 317-323, 2013

Dalmau, J. et al.: Paraneoplastic Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma.

In: Annals of Neurology 61, S. 25-36, 2007

- Dalmau, J. et al.: Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: Case Series and Analysis of the Effects of Antibodies. In: The Lancet Neurology 7, S. 1091-1098, 2008
- Hughes, E. G. et al.: Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. In: The Journal of Neuroscience 30, S. 5866-5875, 2010
- Irani, S. R. et al.: N-Methyl-D-Aspartate Antibody Encephalitis: Temporal Progression of Clinical and Paraclinical Observations in a Predominantly Non-Paraneoplastic Disorder of both Sexes. In: Brain 133, S. 1655-1667, 2010
- Prüß, H.: Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Ein interdisziplinäres Krankheitsbild. In: Der Nervenarzt 81, S. 396-408, 2010
- Prüß, H.: Neuroimmunologie: Neues zur limbischen Enzephalitis. In: Aktuelle Neurologie 40, S. 127-136, 2013
- Prüss, H. et al.: Retrospective Analysis of NMDA Receptor Antibodies in Encephalitis of Unknown Origin. In: Neurology 75, S. 1735-1739, 2010
- Prüss, H. et al.: N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. In: Annals of Neurology 72, S. 902-911, 2012
- Prüss, H. et al.: A Case of Inflammatory Peripheral Nerve Destruction Antedating Anti-NMDA Receptor Encephalitis. In: Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation 1, e14, 2014
- Titulaer, M. J. et al.: Treatment and Prognostic Factors for Long-Term Outcome in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: An Observational Cohort Study. In: The Lancet Neurology 12, S. 157-165, 2013



ZÖLIAKIE

Wenige Peptide verschulden

# GLUTENINTOLERANZ

von Jan Osterkamp

Nur wenige spezielle Proteinbruchstücke im Klebereiweiß machen Getreideprodukte für Zöliakiekranke gefährlich.

**N**ur einige wenige, sehr spezielle Eiweißbruchstücke, die beim Verdauen von Getreideprodukten entstehen, sind die Wurzel des Übels der Gluten-Intoleranz, unter der Zöliakiepatienten leiden. Die kritischen Peptide werden – neben vielen anderen – frei, wenn das in Roggen, Weizen oder Gerste enthaltene Gluten, ein Gemisch verschiedener Klebereiweiße, im Verdauungstrakt nur unzureichend abgebaut wird. Unzer teilte Fragmente werden bei gesunden Menschen weit gehend im Darm zurück gehalten und ausgeschieden, bevor das Immunsystem sie bemerkt. Bei anfälligen Personen reizen die Peptide aber das Immunsystem zu Attacken, die im Lauf der Zeit die Darmschleimhaut schädigen und die Aufnahme von Vitaminen und Nährstoffen stört.

Bei chronisch Zöliakiekranken stellen sich demzufolge nach einiger Zeit Mangelerscheinungen ein, die Gehirn und Nervensystem, Knochen, Leber und verschiedene andere Organe betreffen. Als einziger Ausweg bleibt den unter Gluten-Intoleranz leidenden Menschen der lebenslange Ver zicht auf sämtliche glutenhaltige Nah-

rungsmittel wie Brot, Kekse und Bier bis hin zu Nudeln und anderen Getreideprodukten.

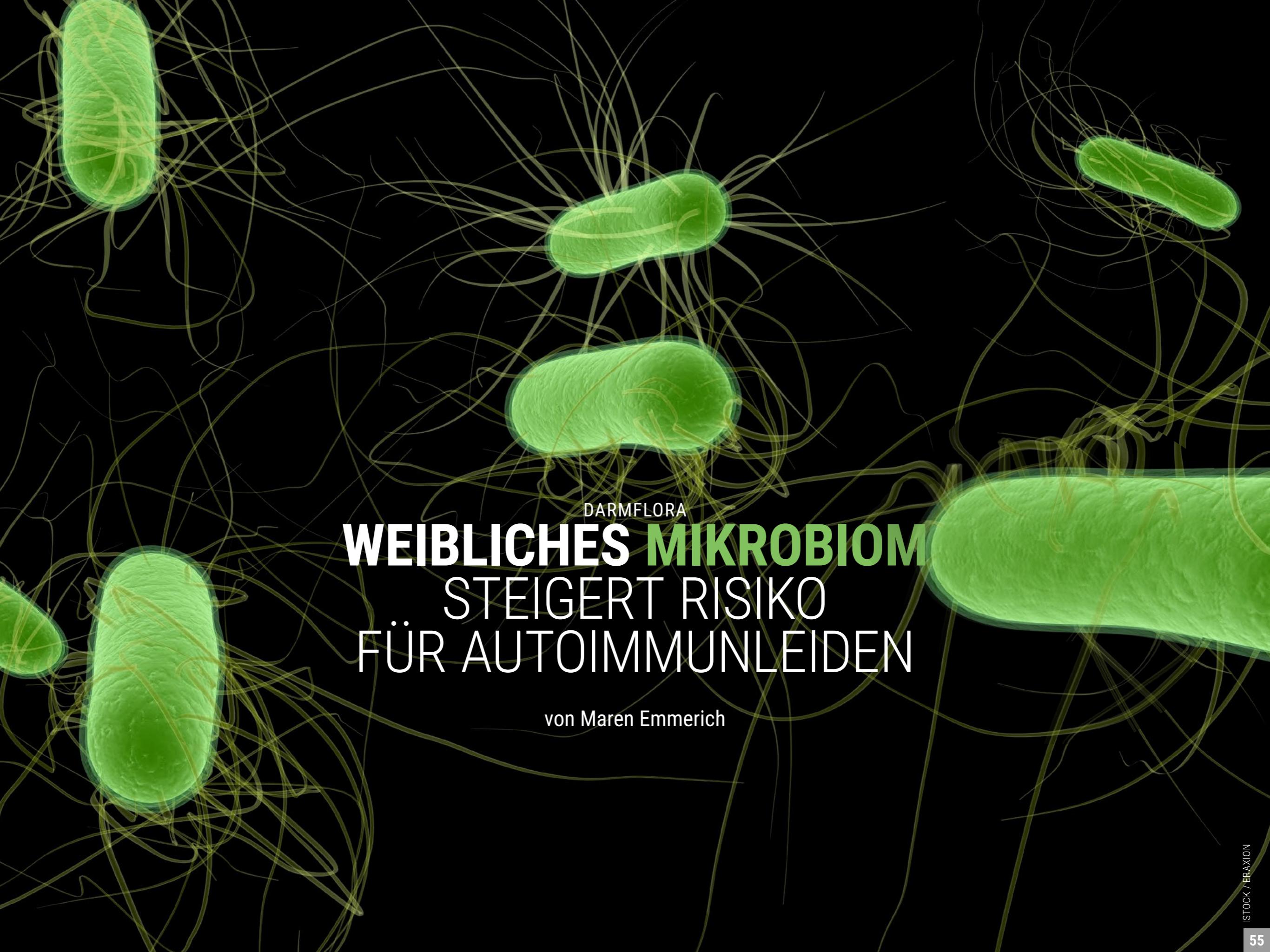
Diese Zusammenhänge sind im Prinzip seit Jahrzehnten bekannt, bislang aber war es nicht gelungen, die im komplexen Glutengemisch und seinen noch vielfältigeren Abbauprodukten enthaltenen Antigene genau zu identifizieren. Dies gelang nun einem Forscherteam um Jason Tye-Din von der University of Melbourne in Australien. Die Forscher hatten die Immunreaktionen im Blut von 200 freiwilligen Zöliakiekran ken genau analysiert, nachdem diese Weizen-, Roggen- und Gerstenprodukte zu sich genommen hatten. Zur Überraschung der Forscher aktivieren sich nicht etwa viele unterschiedliche T-Zellen gegen eine große Bandbreite von unterschiedlichen Peptiden aus Gluten, sondern vielmehr wenige, ganz spezielle T-Antikörper in großer Zahl gegen wenige spezielle Peptide. Besonders stark wird dabei eine Antigen-Sequenz eines Peptids angegriffen, das zur Untergruppe der in Alkohol löslichen Glutenbestandteile aus Roggen, Weizen oder Gerste gehört: eine Sequenz der omega-Gliadine aus Weizen- beziehungsweise von C-Hordein aus Gerstengluten.

Nach neueren Erkenntnissen leidet fast jeder Hundertste an Zöliakie. Die meisten Betroffenen wissen es nicht einmal. Typische Symptome bei Kindern sind unter anderem Bauchschmerzen, Blähungen, Verstopfung, Durchfall, Gewichtsverlust und Erbrechen; bei Erwachsenen Blutarmut, Arthritis, Osteoporose, Depression, Müdigkeit, Unfruchtbarkeit, Gelenkbeschwerden, Krämpfe oder Taubheitsgefühl in Händen und Füßen. Die Fallzahlen von Zöliakie sind in den letzten 50 Jahren offenbar erheblich gestiegen – aus noch unbekannter Ursache.

Der Befund könnte eine zukünftige Behandlung erleichtern – es ist nun denkbar, zielgerichtet Therapeutika zu entwickeln, die sich speziell gegen diese stark immun auslösenden Peptide richten und eine Aktivierung des Immunsystems dämpfen. Allerdings sind die Reaktionen der Körperab wehr bei der Zöliakie kompliziert und derzeit noch nicht gut genug verstanden. ↗

(Spektrum.de, 21. Juli 2010)

Tye-Din, J.A. et al.: Comprehensive, Quantitative Mapping of T Cell Epitopes in Gluten in Celiac Disease. In: Science Translational Medicin 2(41), 41ra51, 2010.



DARMFLORA

# WEIBLICHES MIKROBIOM

## STEIGERT RISIKO FÜR AUTOIMMUNLEIDEN

von Maren Emmerich

Viele Autoimmunerkrankungen treffen Frauen deutlich häufiger als Männer. Hierfür könnten Mikroorganismen im Darm verantwortlich sein, denn sie beeinflussen den Testosteronspiegel.

Kaum ein biologisches Forschungsgebiet fordert derzeit mehr zum Umdenken heraus als die Beziehung zwischen Mensch und Mikrobe. Ein Großteil der etwa 100 Billionen Bakterien, Pilze und anderen einzelligen Organismen, die der Körper eines Menschen beherbergt, sind keineswegs Krankheitserreger. Im Gegenteil: Das Mikrobiom – so bezeichnen Biologen die bunte Mischung der Kleinstlebewesen im Körper inklusive ihrer Gene – trägt entscheidend zum Wohlergehen seines Wirts bei. Seit einem guten Jahrzehnt häufen sich wissenschaftliche Belege für verschiedenste gesundheitsfördernde Einflüsse unserer winzigen Untermieter. So kann der richtige Bakterienmix vor Fettleibigkeit schützen, und auch mit der Entstehung von Allergien haben Biologen das Mikrobiom bereits in Zusammenhang gebracht. Als Drahtzieher für Letzteres gelten Darmkeime, die

das Zuckermolekül Polysaccharid A produzieren: Es beruhigt das Immunsystem, indem es die Produktion regulatorischer T-Zellen anregt, die aggressiven Abwehrzellen Einhalt gebieten.

Wie ein internationales Forscherteam um Jayne S. Danska von der University of Toronto jetzt herausgefunden hat, scheinen die Mikroorganismen im Darm aber noch einen weitaus größeren Effekt zu haben, der sich auf die Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen auswirkt: Sie beeinflussen, wie viel Testosteron der Körper produziert. Die Konzentration des Sexualhormons wiederum korreliert direkt mit der Wahrscheinlichkeit, an Typ-1-Diabetes zu erkranken – zumindest bei Mäusen.

Die Forscher, darunter auch Ulrike Rolle-Kampczyk und Martin von Bergen vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung in Leipzig, untersuchten das Phänomen anhand einer Mauslinie, bei der eigene Immunzellen die Insulin produzierenden Be-

tazellen der Bauchspeicheldrüse zerstören. Die Folge: Mit 40 Wochen, also als Erwachsene, leiden durchschnittlich 40 Prozent der männlichen und über 80 Prozent der weiblichen Tiere an Typ-1-Diabetes, dem so genannten juvenilen Diabetes. Als die Mäuse jedoch in steriler Umgebung aufgewachsen, somit ohne Darmbakterien lebten, erkrankten zum Erstaunen der Forscher beide Geschlechter etwa gleich oft, zu rund 60 Prozent.

Außerdem waren die Testosteronspiegel von männlichen und weiblichen Tieren deutlich angenähert – während sie normalerweise stark auseinanderklaffen. Nachforschungen ergaben, dass die Zusammensetzung der Mikroorganismen in früher Jugend, auch direkt nach der Entwöhnung von der Mutter mit etwa drei Wochen, noch weit gehend übereinstimmt. Erst in der Pubertät, die im Alter von rund sechs Wochen einsetzt, bauen sich langsam geschlechtsspezifische Un-

terschiede auf. Das Auseinanderdriften stagniert erst, wenn die Mäuse mehrere Monate alt und ausgewachsen sind.

Als Nächstes übertrugen die Forscher keimfrei gehaltenen drei Wochen alten Mäuseweibchen Darmflora von ausgewachsenen Mäusen. Stammte das Mikrobiom von einem Männchen, dann entwickelten die jungen Weibchen vorübergehend eine ganz eigene, weder typisch männliche noch typisch weibliche Mikrobenzusammensetzung. Die blieb gut zwei Monate lang stabil, war aber im Alter von 34 Wochen einer typisch weiblichen Darmflora gewichen. Von diesen Weibchen erkrankten im frühen Erwachsenenalter nur knapp 40 Prozent an Diabetes. Dagegen wurden über 80 Prozent der Weibchen, die weibliche Darmflora bekommen hatten, zuckerkrank.

Die Behandlung mit einem männlichen Mikrobiom spiegelte sich anfangs in etwas erhöhten Testosteronwerten. Sie waren jedoch viel niedriger als bei Männchen und beeinflussten auch später nicht die Fortpflanzung. Anscheinend wirkt somit das männliche Geschlechtshormon in der Jugend der Entstehung von insulinabhängigem Diabetes direkt entgegen. Denn wenn die Empfängerinnen männlicher Darm-

bakterien zusätzlich einen Testosteronhemmstoff erhielten, erkrankten sie später ebenso häufig wie ihre nicht manipulierten Geschlechtsgenossinnen.

Noch können die Wissenschaftler nicht erklären, wie das männliche Hormon die Anfälligkeit für diese Autoimmunkrankheit drosselt – und mutmaßlich auch für andere solche Leiden. Bekannt ist allerdings, dass Testosteron generell Entzündungsreaktionen hemmt. Die Beteiligung der Mikroorganismen verstehen die Forscher besser: Darmmikroben beeinflussen die Testosteronbildung direkt, indem sie Vorgängersubstanzen aus dem Körper des Wirts in das Geschlechtshormon umwandeln. Noch nicht bewiesen ist die These, dass die Darmkeime den Hormonspiegel zusätzlich indirekt durch Substanzen steuern, die eine Synthese oder den Abbau von Testosteron ankurbeln beziehungsweise hemmen.

### Mikrobenzufuhr zur Vorbeugung

Beim Menschen leiden ähnlich viele Männer wie Frauen an insulinabhängigem Diabetes. Trotzdem könnte der beschriebene Zusammenhang auch auf uns zutreffen. Allerdings erkranken die meisten Typ-1-

Diabetiker schon im Kindesalter, also bevor sich die Testosteronspiegel auseinanderentwickeln und ein geschlechtstypisches Darmmikrobiom entsteht.

Von manchen anderen Autoimmunkrankungen sind Frauen tatsächlich viel öfter betroffen als Männer, etwa von multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und Lupus erythematoses. Falls sich die neuen Erkenntnisse auch für Menschen bestätigen, könnten sich Risikopatienten zukünftig vielleicht einer Mikrobentherapie unterziehen. Eine Optimierung des einflussreichen Bakterienmixes im Darm hätte gegenüber einer Behandlung mit Testosteron den Vorteil, direkt an der Ursache des Problems anzusetzen.

Denkbar wäre etwa, nützliche Bakterienspezies so zu verkapseln, dass sie die Magenpassage überstehen und sich im Darm ansiedeln. Im Anschluss an Antibiotikabehandlungen und als Therapie gegen chronische Infektionen mit dem Bakterium *Clostridium difficile* bewähren sich Stuhltransplantationen bereits in klinischen Tests. Unsere Einstellung zu den Mikroben gewinnt tatsächlich ganz neue Dimensionen. ↗

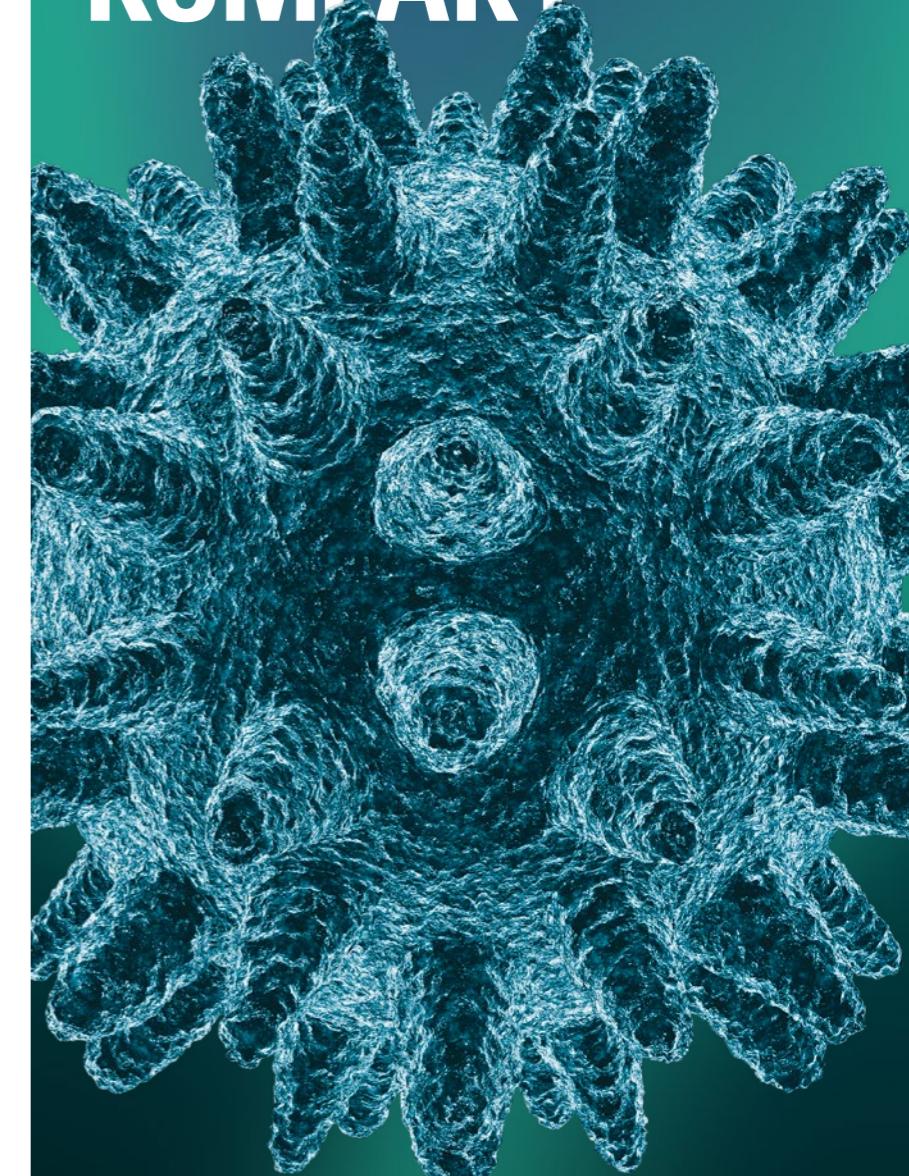
UMWELTGIFTE

# QUECKSILBER

begünstigt Vorstufe von  
Autoimmunkrankheiten

von Lars Fischer





## IMMUNSYSTEM

PASSKONTROLLE  
IM KÖRPER

FÜR NUR  
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN

Je mehr Quecksilber man aufnimmt, desto mehr Antikörper gegen eigene Gewebe hat man im Blut – ein frühes Zeichen von Autoimmunerkrankungen.

Selbst in bisher als unbedenklich eingestuften Mengen erhöht Quecksilber die Konzentration so genannter Autoantikörper – unerwünschter Immunmoleküle, die sich gegen körpereigene Gewebe richten. Zu diesem Schluss kamen Forscherinnen um Emily Somers von der University of Michigan anhand von Daten aus den US-amerikanischen NHANES-Umfragen (National Health and Nutrition Examination Survey). Demnach sind bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter umso häufiger Autoantikörper im Blut zu finden, je mehr Quecksilber sie aus der Umwelt aufnehmen. Die meisten Autoimmunkrankheiten zeichnen sich unter anderem durch Autoantikörper aus, deswegen vermuten Forscher, dass diese solche Krankheiten begünstigen.

Die wichtigste Quelle für Quecksilber in der Nahrung sind Fisch und Meeresfrüchte; besonders für Schwangere ist das

Schwermetall problematisch, da es schon in geringen Konzentrationen die Plazenta schädigt. Nach den neuen Ergebnissen sind jedoch nicht nur sie gefährdet: Demnach hatten Frauen mit erhöhten Quecksilberkonzentrationen im Haar – die auf langfristige regelmäßige Aufnahme hindeuten – mit bis zu viermal so hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls die verräterischen Autoantikörper im Blut. Auch Quecksilber im Blut ist mit einem höheren Risiko für die Autoimmunkrankheitsvorstufe verbunden. Allerdings warnen die Forscherinnen um Somers vor übereilten Schlüssen – Autoantikörper bedingen nicht zwangsläufig, dass man eine Autoimmunerkrankung bekommt. ↵

(Spektrum.de, 10. Februar 2015)

THERAPIEN

# EIN NEUER WEG ZUR TOLERANZ

von Ken Garber

Forscher möchten dem Körper Attacken auf sich selbst abgewöhnen. Dabei gab es zwar Misserfolge – die Hoffnung auf einen Erfolg besteht aber weiter.

**A**ls Ed Wiley 1997 von seinem Typ-1-Diabetes erfuhr, begann sich sein Leben nur noch um Mahlzeiten, Blutzuckerspiegel und das tägliche Programmieren seiner Insulinpumpe zu drehen. Der Statistiker aus der Gegend um Boulder in Colorado arbeitet in der Big-Data-Analyse und musste lernen, ständig sich und seinen Körper zu beobachten. Ihm wurde klar, dass es mehr eine Kunst als eine Wissenschaft ist, immer die richtige Dosis an Insulin zu finden. Wie bei vielen Betroffenen begann ihm die Kontrolle darüber langsam zu entgleiten. Seit 2008 »passten die Insulinmengen einfach nicht mehr«, erinnert er sich. Weil er seinen Bedarf nicht mehr verlässlich vorhersagen konnte, erlitt er wiederholt schwere Hypoglykämien und riskierte Krampfanfälle und langfristige Folgen.

Auf Anraten seines Endokrinologen nahm er an einer klinischen Studie zu dem Medikament namens BHT-3021 teil. Auch wenn es technisch gesehen eine Impfung

war, sollte BHT-3021 keine Immunantwort auslösen, sondern diese vielmehr verhindern. Ziel war es, die fehlgeleiteten Attacken des Immunsystems gegen Insulin produzierende Zellen der Bauchspeicheldrüse zu unterbinden und Immuntoleranz zu bewirken.

Als Standardtherapie bei Autoimmunerkrankungen wie multiple Sklerose (MS), Polyarthritis und Lupus werden immun-suppressive Medikamente eingesetzt, die das Immunsystem weit reichend unterdrücken. Diese können aber lebensbedrohliche Infektionen zur Folge haben und beseitigen auch nicht die Ursache der Erkrankung. Toleranzinduzierende Therapien wirken anders. Sie versuchen, nur jene Immunzellen zu treffen, die auf ein spezifisches Antigen reagieren. Das Antigen ist die Substanz, die eine Immunantwort auslösen kann, in Wileys Fall also der Insulinvorläufer Proinsulin. »Warum sollen wir einen Großteil des Immunsystems lahmlegen, wenn wir lediglich Toleranz gegen ein einzelnes Antigen erreichen wollen?«, fragt

der Immunologe Larry Steinman von der Standford University in Kalifornien, wo er BHT-3021 entwickelt hat.

Die Strategie der antigenspezifischen Toleranz basiert auf einem simplen Konzept, blieb aber bei dutzenden klinischen Studien ohne Erfolg. Zwischen dem Ruhigstellen und der Stimulation des Immunsystems ist nur ein schmaler Grat: Es besteht immer das Risiko, die Krankheit zu verschlimmern, wie es auch vor einigen Jahren in einer MS-Studie geschehen ist.

BHT-3021 gehört zu einer neuen Generation von Medikamenten, wurde von fünf Veteranen des Forschungsgebiets entwickelt und soll herkömmlichen Behandlungen überlegen sein. Erste klinische Studien an Patienten mit MS und Typ-1-Diabetes waren auch ermutigend. »Einige der Ansätze werden sicher funktionieren«, verspricht der Immunologe David Wraith von der University of Bristol in England. Er ist einer der wenigen, die weiter daran arbeiten. »Die Wissenschaft hat dazugelernt«, sagt er.

## Die Autoimmunität ausschalten

Viele Therapieansätze beruhen auf der natürlichen Fähigkeit des Immunsystems, körpereigene und fremde Substanzen zu unterscheiden. Wenn Bakterien oder Viren in den Körper gelangen, werden einige von ihnen von spezialisierten antigenpräsentierenden Zellen (APC) verschlungen. Diese zerlegen die bakteriellen oder viralen Antigene und präsentieren sie den T-Zellen, jenen weißen Blutkörperchen, die eine Immunantwort vermitteln. Die T-Zellen vermehren sich daraufhin und leiten eine koordinierte Immunantwort ein.

Daneben müssen die APC gewährleisten, dass die tägliche Routine des Immunsystems keinen Schaden anrichtet. Während die körpereigenen Zellen fortwährend absterben und erneuert werden, kommt es zur Entsorgung der Überreste durch die APC. Die körpereigenen Antigene (Selbstantigene) werden den T-Zellen präsentiert, allerdings zusammen mit einer Reihe von Proteinen, die Entwarnung signalisieren. Bei der Entstehung von Autoimmunität hingegen funktioniert – aus noch unbekannten Gründen – dieser Schutzmechanismus nicht mehr. Die neuen Therapien sollen diese Fehlfunktion kompensieren,

indem sie die betroffenen Antigene bewusst in Gewebe schicken, in denen der Körper sie als harmlose Substanzen seiner selbst erkennt.

Die meisten der bisher entwickelten Therapien sind gegen MS, sprich multiple Sklerose. Bei dieser Erkrankung greift das Immunsystem die Myelinscheiden an, welche die Neurone im Gehirn und im Rückenmark schützend umgeben. Der Immunologe Stephen Miller von der Northwestern University in Chicago entwickelte eine Therapie [1], die er zusammen mit dem inzwischen am Universitätskrankenhaus Zürich arbeitenden Neurologen Roland Martin seit 2009 an Patienten testet. Dabei werden die weißen Blutkörperchen der Patienten isoliert, chemisch an sieben Myelin-Antigene gekoppelt und anschließend wieder dem Patienten infundiert. Die Zellen wandern nun in die Milz, wo sie absterben und das Antigen freisetzen, das dann von den APC aufgenommen wird.

Auch der Immunologe Wraith entwickelte einen Wirkstoff, ATX-MS-1467 genannt [2], der auf vier Peptiden beziehungsweise Teilstücken eines Myelin-Proteins basiert, das bei den meisten MS-Fällen angegriffen wird. Die in den Patienten inji-

zierten Antigene werden von unreifen APC aufgenommen, die T-Zellen nicht stimulieren können, sondern sie inaktivieren oder in einen toleranzvermittelnden T-Zell-Typ verwandeln. Die Arbeitsgruppe um Krzysztof Selmaj von der Medizinischen Universität Lodz in Polen entwickelte eine ganz ähnliche Therapie, bei der drei Myelin-Peptide von einem auf die Haut aufgeklebten Pflaster freigesetzt werden [3].

Die von Steinman entwickelte Diabetestherapie basiert nicht auf Proteinfragmenten, sondern auf zirkulären DNA-Stücken, die das Proinsulin-Gen tragen und in den Muskel injiziert werden [4]. Das Proinsulin-Protein wird von den Muskelzellen produziert, freigesetzt und dann von den APC aufgenommen und den T-Zellen präsentiert. Laut Steinman erzeugt dies »ein Signal, das nicht Gefahr signalisiert, sondern für Toleranz steht«. Bislang wurden diese und die anderen neuen Therapien zwar an weniger als 150 Patienten getestet, Beobachter der Branche stufen sie aber als viel versprechend ein.

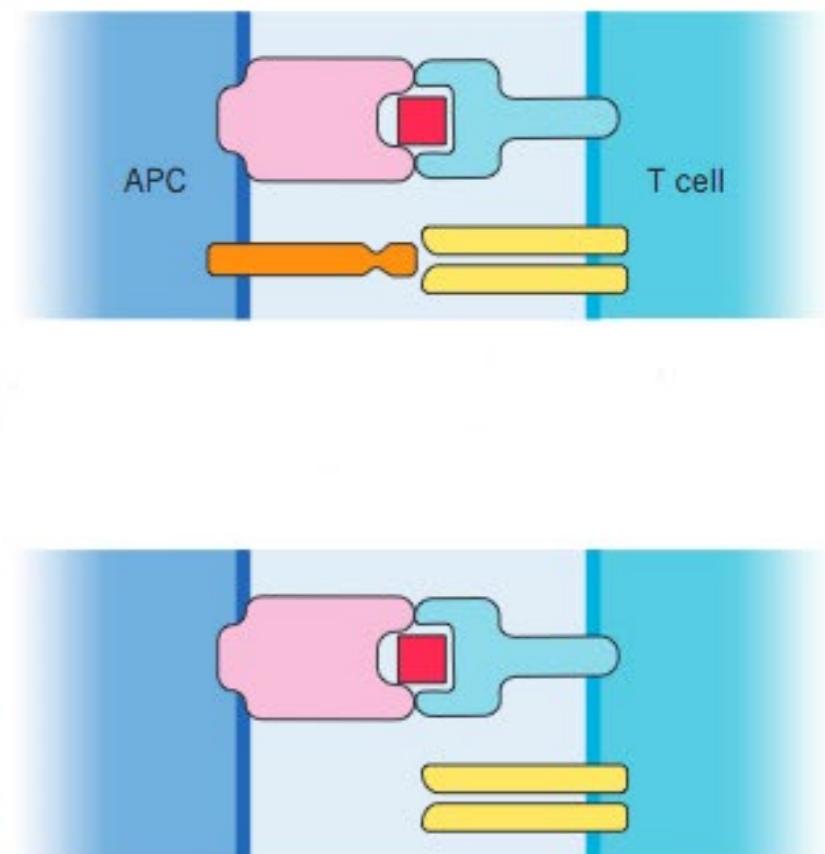
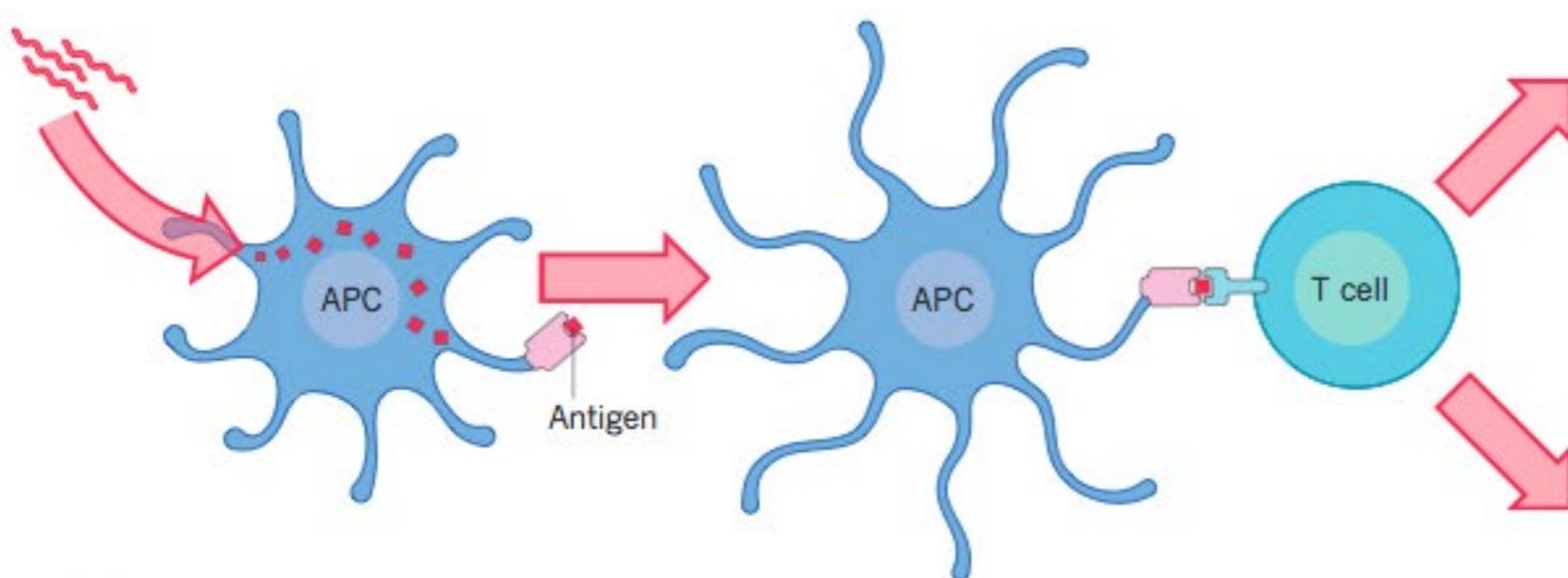
## Gefährliches Terrain

Die Therapien müssen aber nicht nur Autoimmunität verhindern, sondern auch ge-

# Toleranz lernen

Antigenpräsentierende Zellen (APC, links) sind Wächterzellen: Sie verschlingen und verdauen biologische Moleküle (Antigene) und präsentieren diese auf speziellen Oberflächenproteinen. Eine T-Zelle (T-cell, Mitte) hat einen Rezeptor, der an das präsentierte Antigen bindet. Bei einer normalen Impfung (rechts oben) wird das Antigen zusammen mit kostimulatorischen Molekülen auf der Oberfläche der APC präsentiert. Diese Kombination versetzt die T-Zelle in

Alarmbereitschaft und hilft beim Aufbau einer Immunität gegen alles, was dieses Antigen aufweist. Ohne Kostimulation oder mit inhibitorischen Signalen (rechts unten) stirbt die T-Zelle, wird inaktiv oder entwickelt sich zu einer regulatorischen T-Zelle. Diese hält andere Immunzellen davon ab, gesundes Gewebe anzugreifen. Das soll auch mit dem Ansatz der antigenspezifischen Toleranz erreicht werden.



währleisten, dass sie nicht verschlimmert wird. »Wir müssen sehr behutsam vorgehen«, sagt der Immunologe Gerald Nepom vom Benaroya-Forschungsinstitut in Seattle in Washington. Jeder bisher nicht untersuchte Eingriff ins Immunsystem birgt ein gewisses Risiko. Im Jahr 2006 wurden sechs gesunde Probanden in einer englischen Studie mit einer von der deutschen Firma TeGenero entwickelten antikörperbasierten Therapie behandelt. Obwohl das Präparat die Autoimmunität nicht über antigenspezifische Toleranz unterdrücken sollte, hatte es eine massive Immunantwort mit multiples Organversagen zur Folge [5]. Die Studienteilnehmer überlebten, und die neuen Dosierungsschemata sind weniger gewagt. Aber die Wissenschaft hat erfahren, wie schnell eine Immunantwort ins Gegenteil umschlagen kann. »Manchmal werde ich gefragt, was mir am meisten schlaflose Nächte bereitet«, erzählt Steinman und verrät: »Bevor wir nicht eine Reihe von Patienten über einen längeren Zeitraum behandelt haben, bleibt die Sorge, dass wir alles nur verschlimmern.«

Es passiert leicht, dass Antigene Immunität statt Toleranz auslösen, weil eine empfindliche Balance zwischen beiden be-

steht. Dabei spielen Dinge wie die Antigendosis und die Applikationsform, das Zielgewebe und der unvorhersehbar wechselnde Zustand der T-Zellen eine große Rolle. In einer 1998 gestarteten Studie zur Behandlung von MS [6] erhielten die Patienten ein modifiziertes Myelin-Peptid. Die Studie musste aber vorzeitig abgebrochen werden, weil sich bei drei der ersten acht Patienten die Symptome verschlechterten und einer der Patienten sogar nicht mehr laufen konnte. Alle drei Patienten erholten sich unter einer immunsuppressiven Therapie, aber ein Zusammenhang mit der experimentellen Therapie konnte klar nachgewiesen werden. Letztlich zeigte sich, dass aus vorausgegangenen In-vitro-Untersuchungen eine zu hohe Therapedosis abgeleitet worden war. »Wir waren frustriert und schockiert«, berichtet Martin, einer der Verantwortlichen.

Bisher waren die meisten Studien erfolglos. 2009 zeigte sich bei einer Studie mit 612 Patienten kein Nutzen aus der Behandlung mit einem Myelin-Peptidantigen gegenüber einem Placebo [7]. Dies mag daran gelegen haben, dass die Immunantwort bei den meisten Autoimmunerkrankungen mit zunehmender Gewebeschä-

digung von einem Antigen zu einem anderen wechseln kann. Dieses »epitope spreading« wurde schon Mitte der 1990er Jahre von Miller in Tiermodellen gezeigt [8]. Laut Martin wurde in der Studie von 2009 nur ein einziges Antigen eingesetzt. Außerdem waren die Patienten auch bereits in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dem der neuronale Schaden nicht mehr primär durch das Immunsystem entsteht.

Die Forschung hat aus den Fehlern gelernt, sagt Wraith. Um einem »epitope spreading« vorauszugreifen, wird bei den neuen Therapien nun eine Vielzahl von Antigenen eingesetzt. Außerdem werden auch so wichtige Punkte wie etwa die Art der Medikamentenapplikation beachtet. In der Vergangenheit, so erklärt der Immunologe Christophe Benoist von der Harvard Medical School in Boston, sei es oft mehr ein Glücksspiel gewesen. Es herrschte die Devise: »Lasst uns einfach das Antigen geben und hoffen, dass es gut geht.«

Richard Ransohoff forscht an der Cleveland-Klinik in Ohio an MS. Er vertraut auf die neuen Therapien, die auf den aktuellen Erkenntnissen zu Antigenen und T-Zellen beruhen. »Das sind alles sehr erfahrene Ex-

perten, die sehr wohl die Komplexität der Immunantwort kennen«, sagt er. Das bedeutet aber nicht, dass die Mechanismen der Toleranz komplett verstanden sind. »Wir arbeiten unermüdlich daran«, sagt Steinman, aber er räumt auch ein, dass sie in einem weit gehend unerforschten Gebiet agieren, in dem nur einzelne Details bekannt sind. Trotzdem wäre es nicht klug abzuwarten, bis alles aufgeklärt ist. »Wir müssen uns langsam vorantasten und sehen, was passiert«, meint er.

Die Ergebnisse der klinischen Studien sind ermutigend. Martins Ärzte team verabreichte neun Patienten einmalig unterschiedliche Mengen an veränderten Immunzellen. Die Behandlung scheint sicher zu sein, und bei den vier Patienten mit den höchsten Dosierungen kam es zur Abnahme der gegen Selbstantigene gerichteten T-Zellen [9]. »Das zeigt sehr überzeugend die Machbarkeit«, sagt Nepom, der selbst an keiner der Studien beteiligt war.

Am vielversprechendsten ist seiner Meinung nach eine Studie, bei der 30 Patienten Selmaj's Therapie erhielten. Im Vergleich zu Placebos bewirkte die Behandlung einen signifikanten Rückgang der MS-Aktivität, die mittels Bildgebung

durch Magnetresonanz des Gehirns nachgewiesen wird. Außerdem hatten Patienten mit Therapie auch weit weniger Rezidive [10].

In der von Apitope in Diepenbeek/Belgien finanzierten Studie von Wraith erhielten 43 Patienten die Substanz ATX-MS-1467 in jeweils fünf aufsteigenden Dosierungen, entweder unter oder in die Haut gespritzt. Bei den Patienten der zweiten Gruppe war laut Wraith die MS-Aktivität deutlich zurückgegangen, was allerdings nur drei Monate nach Therapieende anhielt.

Eine weitere Studie wurde von Steinman durchgeführt. In der placebokontrollierten Studie bei 80 Diabetespatienten zeigte sich die Substanz BHT-3021 als sicher. Außerdem war in einer der Studiengruppen ein Marker für Insulinsekretion statistisch signifikant angestiegen und die Anzahl der gegen Proinsulin gerichteten T-Zellen gesunken [11].

Wiley ist davon überzeugt, dass ihm die Behandlung geholfen hat. Während der zwölfwöchigen Studie habe er die Kontrolle über seine Insulingaben zurückgewonnen. Und zumindest subjektiv betrachtet sind ihm die positiven Auswirkungen erhalten geblieben.

---

»Wir müssen uns langsam vorantasten und sehen, was passiert«

---

## Ein Schritt nach vorne

Die vielen Misserfolge lassen Forscher und Pharmafirmen aber sehr skeptisch reagieren. Trotz positiver Studienergebnisse seien nur »sehr wenige Wissenschaftler masochistisch genug, sich länger mit diesem Forschungsgebiet zu beschäftigen«, bemerkt Martin, »weil es einfach schwierig ist, eine Finanzierung dafür zu erhalten«. Er und Selmaj versuchen dies gerade für ihre neuen MS-Studien. Auch Steinman bemüht sich zusammen mit der von ihm mitgegründeten Firma Tolerion aus Portola Valley in Kalifornien um 20 bis 30 Millionen US-Dollar, die nötig sind, um seine Diabetesvakzine in die nächste Phase zu bringen. »Keine Ahnung, wann es dazu kommt«, sagt er nur.

Seine erste Diabetesstudie wurde vom Biotech-Giganten Genentech mit Sitz im Süden von San Francisco in Kalifornien finanziert. Nachdem jedoch 2009 der Schweizer Pharmakonzern Roche die Firma aufgekauft hatte, wollten die aus der Typ-1-Diabetes-Therapie aussteigen, erklärt Steinman. Sie gaben die Lizenz bereits vor dem offiziellen Ende der Studie zurück und beendeten jegliches Engagement in diesem Feld.

Andere hatten da mehr Erfolg. Die Schweizer Pharmafirma Merck Serono hat Wraiths Therapie bereits in die Phase II gebracht, um die Wirksamkeit nachzuweisen. Miller plant eine Phase-I-Studie mit einem etwas veränderten Konzept: Er will nun biologisch abbaubare Nanopartikel anstatt der Blutzellen als Antigen-Carrier einsetzen [12]. Außerdem ist die von Miller mitbegründete und in Chicago ansässige Firma COUR Pharmaceuticals mit zwei Pharmafirmen Partnerschaften eingegangen, um Studien mit Diabetes- und Zöliakiepatienten durchzuführen.

Die nächste Runde an Studien, fordert Nepom, sollte detaillierte Untersuchungen zum Mechanismus einschließen. Damit wir feststellen, »ob wir das passende Antigen gewählt haben und ob wir bei der Dosierung und dem Aufnahmeweg richtig liegen«. Bei Krankheiten wie MS und Diabetes kann man nur erahnen, welches Antigen zu welchem Zeitpunkt eine Immunreaktion anstößt. »Das ist eine unglaubliche Herausforderung«, fügt er hinzu.

Nepom ist Vorsitzender des Immune Tolerance Network (ITN), eines US-geführten internationalen Konsortiums, das jährlich zirka 27 Millionen US-Dollar im Auf-

trag der amerikanischen Gesundheitsbehörde (NIH) für klinische Studien und verwandte Forschungsprojekte verteilt. Aus seiner Sicht sollten Antgentherapien mit einem zweiten Therapieansatz zur Toleranzbehandlung kombiniert werden. Bei diesen geht es nicht um die Inaktivierung, Veränderung oder Zerstörung der wenigen T-Zellen, die ein spezielles Antigen angreifen. Stattdessen soll das Gleichgewicht des T-Zell-Repertoires verschoben werden: weg von jenen T-Zell-Subtypen, die Entzündung fördern, hin zu jenen, die Toleranz gewährleisten – ohne dabei die normale Immunität gegen Pathogene zu beeinträchtigen. In den bisherigen Studien haben die Toleranz vermittelnden Thera pieien, wenn überhaupt, nur eine gewisse Zeit lang funktioniert. Nepom glaubt, dass eine Kombination beider Ansätze nachhaltigere Erfolge erzielen wird. Das ITN wird in naher Zukunft dafür plädieren, nur noch Antigenstudien mit Kombinationsansätzen zu fördern.

»Das ist definitiv der richtige Weg«, stimmt Benoist zu. »Keiner weiß, ob das funktionieren wird. Aber zumindest ist es vernünftiger, so an die Sache heranzugehen.« Andere dagegen sind nicht so begeis-



## ENTSTEHUNG DES LEBENS

Vom Molekül zur  
komplexen Zelle

FÜR NUR  
€ 4,99

tert von dem Ruf nach Kombinationstherapien. Miller beispielsweise glaubt nicht daran, dass der zweite Ansatz echte Toleranz erzeugt. Er fürchtet eher, dass die Ergebnisse vermischt werden. »Toleranz kann man nur als solche untersuchen«, sagt er. Wraith ist sogar der Meinung, dass die Kombination mit einem zweiten Ansatz die antigenspezifische Toleranzinduktion stören könnte. Allerdings würde der Kombinationsansatz laut Nepom und Jeff Bluestone, ITN-Gründer und Immunologe an der University of California in San Francisco, die Risiken reduzieren. Eine Verschiebung des Gesamtsystems in Richtung Toleranz könnte dazu beitragen, unerwartete Reaktionen gegen Antigene abzuschwächen.

Miller und Wraith meinen gezeigt zu haben, dass ihre Behandlungsmethoden sicher für den Patienten sind. Während eines Meetings in den Niederlanden im letzten Oktober diskutierte Wraith heftig mit Bluestone. Wraith nennt Bluestones Bedenken unbegründet. Bluestone kontert nur: »Ich hoffe, er behält Recht.«

Der Diabetiker Wiley hatte keine Probleme mit BHT-3021. Die einzige Nebenwirkung war ein nicht unerwünschtes Ver-

schwinden einiger schmerzhafter Warzen an der Fußsohle. Er ist davon überzeugt, dass sein Körper dank BHT-3021 gleichmäßiger Insulin produziert, und er würde sehr gerne an einer längeren Studie teilnehmen. »Keine Frage, ich würde die Gelegenheit beim Schopf packen«, fügt er hinzu. ↪

Der Artikel ist unter dem Titel »[Immunology: A tolerant approach](#)« in »Nature« erschienen.

(Spektrum.de, 23. April 2014)

- [1] Getts, D. R. et al., *J. Immunol.* 187, 2405–2417, 2011.
- [2] Gabryšová, L. et al., *J. Exp. Med.* 206, 1755–1767, 2009.
- [3] Juryńczyk, M. et al., *Ann. Neurol.* 68, 593–601, 2010.
- [4] Solvason, N. et al., *J. Immunol.* 181, 8298–8307, 2008.
- [5] Suntharalingam, G. et al., *N. Engl. J. Med.* 355, 1018–1028, 2006.
- [6] Bielekova, B. et al., *Nature Med.* 6, 1167–1175, 2000.
- [7] Freedman, M. S. et al., *Neurology* 77, 1551–1560, 2011.
- [8] McRae, B. L. et al., *J. Exp. Med.* 182, 75–85, 1995.
- [9] Lutterotti, A. et al., *Sci. Transl. Med.* 5, 188ra75, 2013.
- [10] Walczak, A. et al., *J. Am. Med. Assoc. Neurol.* 70, 1105–1109, 2013.
- [11] Roep, B. O. et al., *Sci. Transl. Med.* 5, 191ra82, 2013.
- [12] Getts, D. R. et al., *Nature Biotechnol.* 30, 1217–1224, 2012.

# DIE WOCHE

DAS WÖCHENTLICHE WISSENSCHAFTSMAGAZIN

## Das Kombipaket im Abo: App und PDF

Jeden Donnerstag neu! Mit News, Hintergründen, Kommentaren und Bildern aus der Forschung sowie exklusiven Artikeln aus »nature« in deutscher Übersetzung. Im Abonnement nur 0,92 € pro Ausgabe (monatlich kündbar), für Schüler, Studenten und Abonnenten unserer Magazine sogar nur 0,69 €.

JETZT ABONNIEREN!

