

Multiple Sklerose

Autoantikörper bei MS-Patienten identifiziert

Deutsche Wissenschaftler haben im Serum einer Untergruppe von Patienten mit multipler Sklerose einen Antikörper gegen den Kaliumkanal KIR4.1 entdeckt. Dieser Befund könnte die Krankheit besser erklären, aber auch ihre Diagnose erleichtern.

Die der multiplen Sklerose (MS) zugrunde liegende Ursache hat sich trotz hundertjähriger Forschung als schwer fassbar erwiesen. Zahlreiche Hinweise sprechen für eine autoimmun Pathogenese. Allerdings ist das Ziel-Antigen bislang nicht bekannt.

Schon vor Jahren ist bei Patienten mit Neuromyelitis optica, einer der MS-verwandten Krankheit, in vitro ein Autoantikörper gegen das Kanalprotein Aquaporin-4 gefunden worden. Ebenso wie dieser Wasserkanal wird der Kaliumkanal KIR4.1 in den Astro- und Oligodendrozyten des Gehirns exprimiert. KIR4.1 ist ein ATP-aktivierter und einwärts gleichrichtender Kanal, dem wichtige Funktionen für die Reizweiterleitung zugeschrieben werden: Die Aufrechterhaltung eines elektrochemischen Gradienten durch die Membran der perisynaptischen Astrozyten ermöglicht ein effizientes „spatial buffering“. Dies bedeutet, dass während der neuronalen Aktivität in den extrazellulären Raum freigesetzte Kaliumionen in die Gliazellen aufgenommen werden. Mutationen im KIR4.1-kodierenden Gen KCNJ10 stehen mit einer neurologischen Erbkrankheit, dem sogenannten EAST-Syndrom (Epilepsie, Ataxie, Schwerhörigkeit und Tubulopathie), in Verbindung.

Ein Forscherteam des Kompetenznetzes Multiple Sklerose hat jetzt das Serum von MS-Patienten nach Antikörpern durchsucht, die an Gliazellen im ZNS binden konnten. In einer Patienten-Untergruppe isolierten sie spezifisch an die Astrozytenmembran gebundenes IgG. Die Analyse des Antigen-Antikörper-Komplexes zeigte, dass diese Antikörper an den Kaliumkanal KIR4.1 binden, genauer an eine der zwei extrazellulären Schleifen. Anti-

KIR4.1 fanden sich bei 186 der 397 untersuchten Patienten mit multipler Sklerose (46,9%), aber bei nur 3 von 329 (0,9%) Personen mit anderen neurologischen Erkrankungen und bei keinem der 59 gesunden Kontrollen. Zwischen den Patienten mit und ohne KIR4.1-Antikörper gab es keine Unterschiede im Subtyp der multiplen Sklerose, dem Alter oder Behinderungsgrad; die Studie war allerdings nicht darauf ausgelegt, diese Aspekte im Detail zu analysieren. Zum Nachweis der pathogenen Antikörper-Wirkung in vivo injizierten die Forscher Serum von Patienten mit Anti-KIR4.1-IgG zwischen Cerebellum und Medulla oblongata (intrazisternal) von Mäusen und beobachteten nach 24 Stunden pathologische Veränderungen. Dazu gehörten auch C9neo-

Multiple Sklerose

Omega-3-Fettsäuren unwirksam

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, multizentrischen Studie in Norwegen, an der 92 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose teilnahmen, ergab sich kein therapeutischer Nutzen für Omega-3-Fettsäuren – weder in Monotherapie noch in Kombination mit Interferon beta.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronische entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bei den meisten Patienten schubförmig verläuft. Für die Prophylaxe von Schüben und neuen Entzündungsherden im Gehirn werden als Basistherapie Beta-Interferone oder Glatirameracetat und als Eskalationstherapie Natalizumab oder Fingolimod eingesetzt. Omega-3-Fettsäuren haben

Ablagerungen, die eine Aktivierung der Komplementkaskade anzeigen.

Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern die Bedeutung der B-Zellen bei der multiplen Sklerose als Produzenten von (Auto-)Antikörpern. Antikörper gegen den Kaliumkanal KIR4.1 wurden bei ungefähr der Hälfte der MS-Patienten gefunden. Wenn sich die vorliegenden Ergebnisse bestätigen und ausbauen lassen, könnte ein Teil der MS-Fälle mit dem neuen Marker identifiziert und den „Kanalopathien“ zugeordnet werden.

Quellen

- Srivastava R, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:115–23.
- Cross AH, Waubant E. Antibodies to potassium channels in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:172–4.
- Warth R, et al. EAST-Syndrom: mutations in the KCNJ10 potassium channel gene cause epilepsy, ataxia, sensorineural deafness and salt wasting tubulopathy. *Acta Physiologica* 2010;198(Suppl 677):L-MON-1.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

theoretisch entzündungshemmende und neuroprotektive Eigenschaften. Deshalb wurde dieser Behandlungsansatz in einer prospektiven multizentrischen, Plazebo-kontrollierten Studie in Norwegen näher untersucht.

Studiendesign

Eingeschlossen wurden 92 Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren, die an schubförmiger MS erkrankt waren und

deren Erkrankung in den letzten Monaten vor Studieneinschluss ohne immunmodulierende Therapie stabil war. Die Patienten waren nur mäßig behindert (EDSS $\leq 5,0$). Sie erhielten über den gesamten Studienzeitraum von zwei Jahren randomisiert und doppelblind entweder mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (1350 mg/Tag Eicosapentaensäure und 850 mg/Tag Docosahexaensäure) oder Placebo. Nach sechs Monaten wurde bei allen Patienten zusätzlich eine Therapie mit Interferon beta-1a (44 μ g 3-mal wöchentlich) begonnen.

Primärer Endpunkt war die Krankheitsaktivität in den ersten sechs Monaten, beurteilt anhand der Zahl der neuen Gadolinium-anreichernden Herde in der T1-gewichteten Kernspintomographie (MRT) des Gehirns. Diese MRT-Aufnahmen wurden zu Beginn, in den ersten neun Monaten monatlich sowie anschließend in den Monaten 12 und 24 angefertigt. Sekundäre Endpunkte um-

fassten weitere MRT-Parameter sowie die Schubrate und das Fortschreiten der Erkrankung innerhalb der ersten sechs Monate und während der gesamten Studienzeit. Weiterhin wurden Müdigkeit, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse beurteilt.

Ergebnisse

Nach sechs Monaten ergab sich kein Unterschied in der kumulativen Zahl der neuen Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im Gehirn ($p=0,09$). In der Verum-Gruppe wurden im Median drei neue Läsionen festgestellt (Spanne: 0–41), in der Placebo-Gruppe zwei (Spanne 0–44). Auch nach neun und 24 Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede in der Zahl der neuen Gadolinium-aufnehmenden Läsionen. Weder nach sechs noch nach 24 Monaten zeigte sich ein Unterschied in der Schubrate. Der Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression war nach 24 Monaten mit 70% in beiden Grup-

pen ebenfalls gleich. Es ergaben sich darüber hinaus keine Unterschiede in der Müdigkeit oder in der Lebensqualität. Nebenwirkungen der Omega-3-Fettsäuren wurden nicht verzeichnet.



Kommentar

Diese relativ kleine, aber gut durchgeführte Studie ergab, dass mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren in der Schubprophylaxe der multiplen Sklerose nicht wirksam sind. Dies ist für die Beratung von MS-Patienten wichtig, da diese Therapieoption derzeit in Internetforen propagiert wird.

Quelle

Torkildsen O, et al. ω -3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Neurol 2012;69:1044–51.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Multiple Sklerose

Keine Wirkung von Ginkgo biloba bei MS-assoziierten kognitiven Störungen

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Pilotstudie in den Vereinigten Staaten ergab keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Extrakt bei MS-Patienten mit kognitiven Einschränkungen.

Bis zu 50% aller Patienten mit multipler Sklerose (MS) haben nachweisbare kognitive Störungen. Ginkgo-biloba-Extrakt (EGb 761) hat unter anderem biologische Effekte auf den Platelet-Activating-Faktor (PAF). PAF wird von postsynaptischen Terminalen freigesetzt und ist ein Mediator von Entzündungsprozessen unter anderem im Gehirn. Vor diesem Hintergrund unternahmen die amerikanischen Autoren eine Pilotstudie, um herauszufinden, ob Ginkgo-biloba-Extrakt möglicherweise kognitive Funktionen von MS-Patienten verbessert. In die Studie wurden

MS-Patienten eingeschlossen, die bei mindestens einem von vier neuropsychologischen Tests um mindestens eine Standardabweichung unter dem Mittelwert lagen. Im Einzelnen handelte es sich um den Stroop-Test, den California Verbal Learning Test II, den Controlled Oral Word Association Test (COWAT) und die Paced Auditory Serial Addition Task. Randomisiert erhielten die Patienten 2-mal täglich entweder 120 mg Ginkgo-biloba-Extrakt ($n=61$) oder Placebo ($n=59$) für 12 Wochen. Für keinen der neuropsychologischen Tests ergab sich nach 12 Wochen ein si-

gnifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo. Die Verträglichkeit des Ginkgo-biloba-Extrakts war gut.

Kommentar

Diese Studie zeigt, dass die Einnahme von 120 mg Ginkgo-biloba-Extrakt 2-mal täglich keinen Einfluss auf kognitive Störungen bei Patienten mit multipler Sklerose hat. Die wesentlichen Einschränkungen der Studie sind allerdings, dass die Fallzahl relativ gering ist und eine Beobachtungsdauer von 12 Wochen möglicherweise zu kurz ist. Angesichts der negativen Studienergebnisse dieser Pilotstudie ist es allerdings unwahrscheinlich, dass es eine größere Phase-III-Studie geben wird.

Quelle

Lovera JF, et al. Ginkgo biloba does not improve cognitive function in MS: A randomized placebo-controlled trial. Neurology 2012;79:1278–84.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*