

Regeneration und Neuroprotektion bei MS

Die neuen krankheitsmodifizierenden Medikamente ermöglichen in der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) eine Neuroprotektion. Eine Heilung der zerstörten Nervenläsion ist bis heute aber nicht in Sicht. Welche Möglichkeiten der Neuroregeneration heute erforscht werden, diskutierten renommierte MS-Forscher am MS-Symposium in Zürich.

Mechanismen der Neurodegeneration

Prof. Martin E. Schwab, Professor am Institut für Hirnforschung der Universität Zürich und an der ETH Zürich, stellte Entwicklungen im Bereich der Neuroregeneration vor. Seine Forschung konzentriert sich auf die temporäre Deaktivierung des nervenwachstumshemmenden Nogo-A-Proteins mittels Antikörpern.

Bei erwachsenen, rückenmarkverletzten Ratten, bei denen die Wachstumshemmer durch den spezifischen Anti-Nogo-Antikörper ausgeschaltet worden waren, zeigte sich ein stark erhöhtes Wachstum von Nervenbahnen, sowohl von intakt gebliebenen Fasern als anatomisch inkompletten Verletzungen als auch ein Nachwachsen der verletzten Nervenbahnen über weite Strecken des Rückenmarks. Beim Laufen zeigten die Ratten erstaunliche funktionelle Erholungen. Die Verbesserungen waren zum Teil auf Seitenzweige von Axonen, die aussprossen, zurückzuführen. Dabei konnte die Bildung neuer Schaltkreise beobachtet werden, zum Beispiel von Fasern, die über der Mittellinie gewachsen waren, oder von Fasern, die über prorspinale Nervenzellen neue, indirekte «Brücken-Schaltungen» aufgebaut hatten.

Wie sich eine klassische rehabilitative zur pharmakologischen Intervention mit Anti-Nogo-Antikörpern verhält, untersuchte die Arbeitsgruppe Schwab an Ratten nach einem grossen Schlaganfall. Die Ratten erhielten zum Anti-Nogo-Antikörper intensive Physiotherapie. Wiederum zeigten sich Aussprossungen, und es entwickelten sich funktionelle Faserverbindungen aus der gesunden Grosshirn-Hemisphäre zur denervierten Seite des Rückenmarks und des Hirnstamms. In den Tieren, die Physiotherapie im Anschluss an die Antikörper-Behandlung erhielten, waren die starken motorischen Defizite der hemiplegischen Körperseite nach vier Wochen fast vollständig verschwunden. Wurde das intensive Arm-Vorderpoten-Training allerdings sofort nach dem

Schlaganfall gleichzeitig mit der Antikörper-Therapie eingesetzt, entwickelten sich viele falsche Faserverbindungen, und die motorischen Defizite blieben bestehen. Bei den Ratten im Forschungslabor konnte das Team um Schwab beobachten, dass die Ratten nach dem Schlaganfall erst eine Phase der Ruhe respektive Inaktivität spontan einhielten. Dies gibt dem zentralen Nervensystem Zeit für die Reorganisation, so Prof. Schwab.

Seit 2006 laufen im Paraplegikerzentrum der Universitätsklinik Balgrist in Zürich und an mehreren Kliniken in Europa und Kanada klinische Versuche mit Anti-Nogo-Antikörpern an Patienten mit einer akuten Querschnittlähmung. Die klinischen Versuche kombinieren den Einsatz der Antikörper gegen Nogo-A mit einem anschliessenden physiotherapeutischen Training.

Regeneration bei MS

Unter Regeneration werde die Fähigkeit eines Organismus verstanden, verloren gegangene Teile zu ersetzen, begann Prof. Martin Stangel, Abteilung Neuroimmunologie und Neurochemie an der Klinik für Neurologie in Hannover. Auch Myelin regenerierte, sagte Prof. Stangel, allerdings sei unklar, warum eine Läsion myelinisiert und die andere nicht. Frische MS-Läsionen beispielsweise können besser repariert werden als chronische Läsionen. Eine Erklärung dafür könnte das Cuprizone-Modell liefern. Das ist ein Modell für die toxische Demyelinisierung. Füttert man Mäuse über mehrere Wochen mit dem Kupfer-Chelator Cuprizone, führt das zum Tod der Oligodendrozyten und daraus folgender reversibler Demyelinisierung. Wenige Tage nach Absetzen von Cuprizone kommt es wieder zu einer spontanen Remyelinisierung. Die Ursache dafür liegt unter anderem in der Mikroglia. Die Mikrogliazellen sind die Abwehrzellen des Gehirns, ihre Aufgabe besteht darin, pathogene Substanzen zu erkennen und zu beseitigen.

Das Forscherteam um Prof. Stangel hat das Zu-

sammenspiel von Astrozyten und Mikroglia entschlüsseln können. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass Astrozyten für die Regeneration von Myelin notwendig sind. In Tierversuchen hatten sie bei Mäusen das Myelin, das die Axone schützend umhüllt, mit Cuprizone geschädigt. Das in Teilstücke zerfallene Myelin, das seine Funktion als Isolator verloren hat, wird von Mikroglia schnellstmöglich abgeräumt, damit die Oligodendrozyten wieder rasch eine neue Myelinschicht bilden können. Das geschädigte Myelin blieb an den Axonen liegen und wurde nicht weggeschafft. Diese Fragmente verhinderten, dass sich eine neue Myelinschicht bilden konnte. Derzeit wird die Frage untersucht, welche molekularen Faktoren zur Remyelinisierung führen. Mögliche Strategien sind die Immunmodulation oder Wachstumsfaktoren wie der BDNF-Faktor. Ein neu diskutierter Ansatz ist auch Lingo-1, das zur Differenzierung von Oligodendrozyten führt. Eine Phase-II-Studie läuft diesbezüglich an Patienten mit einer Optikusneuritis. Als Fazit bleibt, dass es viele Targets und Strategien gibt, von denen bisher aber keine bei der humanen Erkrankung MS erfolgreich umgesetzt werden konnte. Die Remyelinisierung ist derzeit auf therapeutischem Weg noch nicht möglich, so Prof. Stangel.

Neuroprotektive Ansätze in der Behandlung der MS

Die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen durch die MS sind gross. Die heutigen krankheitsmodifizierenden Medikamente sind während der frühen Stadien der MS, die durch Entzündung geprägt sind, wirksam und können zur Verhinderung späterer Schäden beitragen. Sie schützen allerdings nicht das Myelin oder die Nervenzellen, so Prof. Roland Martin, Abteilung Neuroimmunologie und Multiple-Sklerose-Forschung am Universitäts-Spital Zürich. Besonders für die sogenannten degenerativen Aspekte der MS werden aber noch Behandlungen benötigt. Der Experte stellte einige vielversprechende Therapieansätze mit bereits für andere Indikationen zugelassenen Medikamenten vor, für die in experimentellen Modellen und vorläufigen klinischen Studien gezeigt wurde, dass sie neuroprotektiv wirken.

Säureaktivierte Kationenkanäle (ASIC)

Durch Aktivierung der säureaktivierten Kationenkanäle (Acid Sensing Cation Channels;

ASIC) kommt es in Neuronen zum transienten Einstrom von Ca^{2+} -Ionen und im Verlauf zum neuronalen Zelltod. ASIC sind auch beteiligt bei der Demyelinisierung und axonalen Schädigung bei Multipler Sklerose. Der genaue Mechanismus, über den die Aktivierung von ASIC durch Azidose zum Anstieg der neuronalen Ca^{2+} -Konzentration führt, ist nicht vollständig bekannt. Bekannt sind sechs Proteine aus der ASIC-Familie: ASIC1, ASIC2, ASIC3 und ASIC4. ASIC1a, 1b, 2a und 2b sind Varianten. ASIC1a, 2a, 2b und 4 kommen im zentralen Nervensystem vor.

Aufgrund vielversprechender tierexperimenteller Daten, wonach die Hemmung des säureaktivierten Kationenkanals ASIC1 im Tiermodell der MS – der experimentell autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) – neuroprotektiv wirkt, wurde eine Phase-II-Studie mit dem ASIC1-Hemmer Amilorid, einem kaliumsparenden Diuretikum, in Patienten mit primär progressiver MS (PPMS) durchgeführt. Dies zeigte eine signifikante Abnahme der Hirnatrophie und schafft damit die Ausgangslage, ASIC1-Hemmung als neuro- und myeloprotektiven Ansatz weiter zu erkunden. Amilorid steht bereits als zugelassenes Medikament zur Verfügung und kann somit bei PPMS zumindest ausprobiert werden.

Erythropoietin (EPO)

Erythropoietin wirkt als Wachstumsfaktor des hämatopoietischen Systems nicht nur auf die Reifung von roten Blutkörperchen, sondern hat auch im ZNS in einer Vielzahl von experimentellen Studien neuroprotektive Eigenschaften gezeigt. In einer explorativen Studie an Patienten mit progressiver MS zeigte EPO vielversprechende neuroprotektive Effekte, die im Rahmen einer multizentrischen, plazebokontrollierten Studie und Patienten mit Neuritis nervi optici weiter untermauert wurden. In dieser Studie wurde mittels optischer Kohärenztomografie gezeigt, dass die Abnahme der Nervenfaserschicht in der Retina durch EPO signifikant gemindert wird. Interessanterweise wurden keine nennenswerten Veränderungen des Hämatokrits beobachtet. Auch EPO steht mittlerweile als Generikum zur Verfügung und kann somit prinzipiell als neuroprotektive Substanz bei MS eingesetzt werden, so Prof. Martin.

Minocyclin

Interessant ist auch der seit Jahrzehnten bekannte Wirkstoff Minocyclin. Das Antibiotikum, das zur Gruppe der Tetracykline gehört, hat eine entzündungshemmende Wirkung und verhindert die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke. In Kombination mit Copaxone kam es in einer kanadischen Studie zu einer 63- bis 65-prozentigen Reduktion von Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRI) im Vergleich zu Copaxone alleine. Auch das Schubrisiko ging um 54 Prozent (0,19 vs. 0,41) zurück. Minocyclin verhindert im experimentellen Modell die nigrostriatale Degeneration dopaminergischer Neurone und hemmt zudem die Mikrogliaaktivierung, die aufgrund gegenwärtiger Erkenntnisse besonders während der chronischen Stadien der MS für die Neurodegeneration eine Rolle spielt.

Lamotrigin

Lamotrigin ist ein Antiepileptikum, blockiert Natrium- und spannungsabhängige Kalziumkanäle der Nervenzellen und verhindert die Freisetzung der erregenden Neurotransmitter Aspartat und Glutamat. So können sich Reize nur noch vermindert von einer Nervenzelle zu einer anderen ausbreiten. Im Depressionsmodell wurde gezeigt, dass der Wachstumsfaktor Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) nach Gabe von Lamotrigin freigesetzt wird. In EAE-Modellen der MS reduzierte sich unter dem Antiepileptikum der axonale Verlust. In einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie von Lamotrigin bei Patienten mit sekundär-progredienter MS (SPMS) konnte trotz der vielversprechenden tierexperimentellen Daten keine signifikante neuroprotektive Wirkung gezeigt werden.

Statine

Statine sind pleiotrope Substanzen, für die über die lipidsenkenden Effekte hinaus eine Vielzahl immunmodulierender, antientzündlicher und neuroprotektiver Wirkungen in Tiermodellen und In-vitro-Systemen gezeigt wurden. Mittlerweile wurde insbesondere die immunmodulierende Wirkung der Statine allein oder in Kombination mit Interferon-beta in mehreren Studien untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien sind kontrovers und momentan nicht geeignet, es für die Therapie bei MS zu empfehlen. Über mögliche neuroprotektive Effekte am Menschen und in der MS liegen keine ausreichenden Daten vor.

Geschlechtshormone

Mit der Gabe von Testosteron lässt sich bei Männern mit MS offenbar die zerebrale Atrophie aufhalten. Dies zeigten Ergebnisse einer Pilotstudie bei zehn Männern mit schubförmiger MS, die zuvor noch keine immunmodulierende Therapie erhalten hatten.

Die Männer wurden ein Jahr lang mit 100 mg Testosteron pro Tag behandelt. Im dritten Studienabschnitt kam es nicht nur zum Stillstand der Atrophie, das Volumen der grauen Substanz hatte nach 18 Monaten sogar wieder zugenommen, vor allem im rechten Gyrus frontalis medius. Auf das Läsionsvolumen und die Zahl neuer Läsionen hatte die Hormonbehandlung allerdings keinen Einfluss. Zudem fehlen Daten aus grösseren Patientenkohorten. Ähnlich vielversprechende Daten existieren für den Einsatz von Östrogen bei Frauen mit MS.

Zusammenfassend hielt Prof. Martin fest, dass es für eine Reihe von Medikamenten, die bereits für andere Indikationen zugelassen sind, vielversprechende und konsistente Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen gibt. Für einige der oben aufgeführten Substanzen, insbesondere Amilorid, Erythropoietin, Minocyclin und männliche und weibliche Geschlechtshormone, gibt es zumindest gute vorläufige Daten an MS-Patienten, dass hiermit neuro- und myelinprotektive Wirkungen erzielt werden können. Da für die SPMS und PPMS momentan keine Therapiealternativen bestehen, wäre es nach Prof. Martin deshalb im Einzelfall zu erwägen, ob nicht ein Behandlungsversuch mit einer der genannten Substanzen unternommen werden kann. Dies insbesondere, da alle Substanzen seit Langem bekannt sind, das Nebenwirkungsspektrum überschaubar ist und die Kosten sich in vernünftigem Rahmen halten. Wirksame neuro- und myelinprotektive Substanzen werden in der Behandlung der MS dringend benötigt. Bis zur Zulassung neuer Medikamente, die speziell hierfür entwickelt wurden und deren Wirksamkeit gezeigt wurde, bieten sich mit den erwähnten Substanzen laut Prof. Martin zumindest Alternativen. ●

Annegret Czernotta

Quelle: Multiple-Sklerose-Symposium 2014, 19.6.2014 im Universitätsspital Zürich.