

Von der akuten disseminierten Enzephalomyelitis über die Neuroimmunologie lernen

David Irani M.D.

Department of Neurology, The Johns Hopkins University School of Medicine and
Department of Molecular Microbiology and Immunology, The Johns Hopkins University
Bloomberg School of Public Health

Einführung

Dieser Beitrag untersucht eine Gruppe von Erkrankungen, die gemeinsam als akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) bezeichnet werden. Vor allem will ich mich auf den Auslöser dieser Erkrankung konzentrieren. Wenn es auch Menschen geben mag, die für diese Erkrankungen anfälliger sind als andere (genetische Anfälligkeit), so sagt die Genetik für sich alleine beileibe nicht alles aus. Mit großer Wahrscheinlichkeit gibt es etwas, das ADEM bei anfälligen Individuen auslöst. So wurde für bestimmte Infektionskrankheiten und Impfstoffe nachgewiesen, dass sie eine entzündliche Demyelinisierung im zentralen Nervensystem (ZNS) auslösen können. Ich werde mich mit zwei von ihnen im größeren immunologischen Detail beschäftigen.

Es gibt etliche Klassifikationen der entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (d.h. von Hirn und Rückenmark). Die Multiple Sklerose (MS) ist eine longitudinale Erkrankung, gekennzeichnet von Symptomen, die in einem aus Rückfall und Erholung bestehenden Muster kommen und gehen. ADEM andererseits ist typischerweise eine *monophasische* Erkrankung, d.h. sie tritt als einmaliges Ereignis auf. Leider ist ADEM auch *multifokal* und zieht in der Regel mehrere Teile des Nervensystems in Mitleidenschaft. Örtlich begrenzte *monofokale* Erkrankungen wie die transverse Myelitis (TM) erfolgen, wenn sich die Immunattacke vorrangig oder ausschließlich an einer einzelnen Stelle des ZNS (bei TM im Rückenmark) zuträgt. Es existiert daher ein ganzes Spektrum von Erkrankungen, die durch Entzündungen im ZNS hervorgerufen werden, und ADEM ist nur ein kleiner Teil davon.

Englische Originalfassung

Irani, D.: *Neuroimmunologic Lessons Learned from Acute Disseminated Encephalomyelitis*, The Transverse Myelitis Association Journal, Vol. 1, Jan. 2006, S. 36 - 42

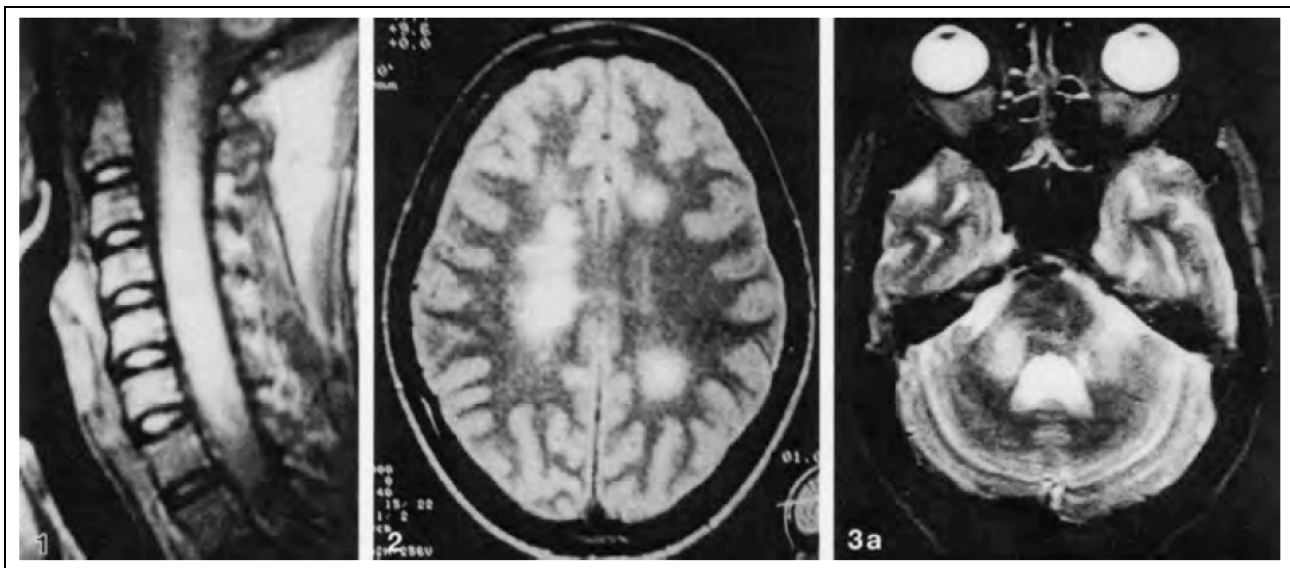
Man sollte nicht vergessen, dass es auch ein tierisches Modell der entzündlichen Demyelinisierung des ZNS gibt: die so genannte experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE). Viele Wissenschaftler untersuchen diese Krankheit von einem immunologischen Standpunkt aus. Wir hoffen, dass uns diese Untersuchungen Aufschlüsse über die Abläufe bei menschlichen entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen geben können.

ADEM: klinische Definitionen und Merkmale

ADEM ist von Entzündung und Demyelinisierung im ZNS gekennzeichnet. Die Symptome treten in der Regel anfänglich recht schnell ein, Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter werden oft innerhalb von wenigen Tagen krank. Dies verursacht eine fokale oder multifokale neurologische Funktionsstörung. Außerdem ereignen sich viele ADEM-Fälle unmittelbar nach einer Infektion oder in Folge bestimmter Impfungen. An dieser Stelle ist es mir wichtig deutlich zu machen, dass ich nicht der Ansicht bin, Impfstoffe seien nicht sicher. Die Impfstoffwissenschaft ist ein sehr fortgeschrittenes Feld und die heute verwendeten Impfstoffe sind extrem sichere Produkte. Ich bin keineswegs ein Befürworter der Vermeidung von Impfungen! Der Impfstoff, den ich als Beispiel für einen Auslöser von ADEM anführen werde, ist heute nicht mehr in Gebrauch. Dieses Beispiel erlaubt es mir, einige immunologische Aspekte darzustellen, die ich hervorheben möchte, und ich werde im Detail darauf eingehen. Schließlich sollte nicht vergessen werden, dass gelegentlich auch Fälle von chronischer ADEM oder von Rückfällen auftreten. Dabei handelt es sich jedoch um eine kleine Minderheit der Fälle.

ADEM: Diagnose

Wie diagnostizieren wir also diese Erkrankung? Es besteht ein großer Bedarf, präzisere und einheitlichere Diagnosekriterien für diese seltenen neuroimmunologischen Erkrankungen zu entwickeln. ADEM ist ein perfektes Beispiel dafür. Wir verfügen gegenwärtig über keinen einzelnen Test, der diese Krankheit identifiziert. Die Diagnose wird durch sorgfältige Untersuchung der Krankengeschichte erleichtert, wobei besondere Aufmerksamkeit auf den Zeitraum unmittelbar vor dem Einsetzen der neurologischen Symptome gerichtet wird, besonders in Bezug auf vorangegangene Infektionskrankheiten oder Impfungen. Die körperliche und neurologische Untersuchung zeigt, dass mehrere Teile des ZNS in Mitleidenschaft gezogen sind. Zusätzlich stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) eine unschätzbare Hilfe bei der Identifikation von ADEM-Patienten dar. Die Schädigungen des Myelins, meist in der weißen, aber auch in der grauen Substanz vorkommend, sind auf den MRT-Bildern klar ersichtlich (Abb. 1):



Murthy JM. *Neuroradiology* 1998; 40:420-423

Auch wenn das Muster der Schädigungen von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein kann, so gibt es doch allgemeine MRT-Muster, die uns helfen, diese Erkrankung zu identifizieren und diagnostizieren. Schließlich wird der Liquor in der Regel, nach Entnahme durch eine Lumbalpunktion, auf Anzeichen von Überaktivität des Immunsystems analysiert: eine erhöhte Anzahl von Leukozyten und/oder erhöhte Spiegel bestimmter Immunproteine im Liquor sind wichtige Hinweise. Das Zusammenfügen dieser Bruchstücke von Informationen hilft uns, zu einer Diagnose zu gelangen.

Abgesehen von diesen Tests und Verfahren verlassen wir uns oft auf die Reaktion auf die Therapie als weiteres hilfreiches Werkzeug, um zu sehen, ob der Patient wirklich ADEM hat oder nicht. Vielen Patienten werden in der akuten Phase intravenös Kortikosteroide verabreicht, um die vermutete Entzündung des ZNS zu dämpfen und die Erholung zu erleichtern. Wir wollen die Entzündung so schnell wie möglich unter Kontrolle bringen, um Kollateralschäden an Nerven und deren Myelinhüllen gering zu halten und die Chance auf eine bestmögliche klinische Erholung zu wahren. Schließlich ist die Verfolgung der klinischen und MRT-Merkmale von Patienten über einen längeren Zeitraum hilfreich bei der Klärung der Diagnose.

Die obigen Abbildungen sind Beispiele von MRT-Befunden eines Patienten, bei dem sich die ADEM nach einer Impfung entwickelt hat. Es handelt sich um einen Patienten aus Thailand, bei dem ADEM aufgetreten ist, nachdem er mit der älteren Form des Tollwutimpfstoffs (bekannt als Semple-Impfung) geimpft wurde. Die Läsionen in der weißen Substanz erscheinen hier in den drei MRT-Bildern als weiße Flecken. Bei diesem Patienten war auch der Halsbereich des Rückenmarks mit dieser hoher Signalintensität auffällig betroffen. Die Schädigungen können in verschiedenen Teilen des Nervensystems gleichzeitig auftreten und das MRT ist sehr nützlich dabei, die Läsionen zu identifizieren und die Diagnose zu klären.

ADEM von MS differenzieren

Bei der Betrachtung von MRT-Bildern kann es sehr schwierig sein, einen ADEM-Patienten von einem MS-Kranken zu unterscheiden. Die Positionen und die Ausrichtungen der multiplen Läsionen können sehr ähnlich sein. Ein Problem, mit dem wir oft konfrontiert sind, ist ob die klinischen Symptome, die wir beim Patienten feststellen, eine erste MS-Attacke darstellen (Symptome, die in einem Rückfall-Erholungs-Muster wiederkehren werden) oder ob es sich um ein einzelnes Ereignis handelt, bei dem eine Erholung ohne Rückfall eintritt, wie in den meisten ADEM-Fällen. Die Differenzierung der ADEM von Multipler Sklerose kann sehr schwierig sein (Abb. 2).

Abb. 2: Allgemeines Schema für Differenzialdiagnose ADEM – MS

	Akute Disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)	Multiple Sklerose (MS)
Symptome	Fieber, Meningismus, Krampfanfall, Koma, monophasisch, pleomorph	Läsionen über Zeit und Raum getrennt; bei erstem Anfall i.d.R. kein Fieber oder virale Ansteckung
Magnetresonanztomographie	Läsionen sind groß und symmetrisch; Basalganglien und Thalamus betroffen	mehr als 4 Läsionen; Hirnstamm betroffen
Liquor	Leukozytose bei 80% der Patienten; Proteinspiegel meist > 100 mg/dL, i.d.R. keine oligoklonalen Banden	Leukozytose bei 33% der Patienten; Proteinspiegel normal bei 60% der Patienten; oligoklonale Banden vorhanden
Human-Lymphozyten-Antigen-Allele	keine Verbindung	HLA-DR und -DQ-Regionen

ADEM wird schwer zu diagnostizieren und schwer von MS zu differenzieren bleiben, wenn man sich nur auf MRT-Bilder verlässt. Nur durch ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, die an diesen Erkrankungen beteiligt sind, werden wir Tests entwickeln können, die zuverlässiger zwischen den beiden Erkrankungen differenzieren können. So kann ich mir z.B. vorstellen, dass es subtile Unterschiede unter den Proteinen gibt, die im Liquor der Patienten gefunden werden, die es uns früher oder später ermöglichen werden zwischen ADEM und MS zu differenzieren.

ADEM: auslösende Ereignisse

An dieser Stelle möchte ich mich auf die Ereignisse konzentrieren von denen wir denken, dass sie eine ADEM-Attacke auslösen oder verursachen können. Verstehen wir, was das Immunsystem bei ADEM aktiviert, so kann uns das wertvolle Hinweise geben, die uns auch für das Verständnis anderer neuroimmunologischer Krankheiten nützlich sein können.

Wie bereits angesprochen, sind die zwei am häufigsten mit dem Einsetzen von ADEM in Verbindung gebrachten Ereignisse Infektionen und Impfungen im unmittelbar vorangegangenen Zeitraum. Allerdings wurde ebenfalls berichtet, dass ADEM auch auf die Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln oder auf ein vorangegangenes Trauma folgen oder sich ohne jede auslösende Ursache (idiopathische ADEM) ereignen kann. Da wir keine besonders guten Erkenntnisse über diese Auslöser haben, werde ich sie hier nicht weiter behandeln.

Englische Originalfassung

Irani, D.: *Neuroimmunologic Lessons Learned from Acute Disseminated Encephalomyelitis*, The Transverse Myelitis Association Journal, Vol. 1, Jan. 2006, S. 36 - 42

Neurologische Komplikationen des Semple-Tollwutimpfstoffs

Die Geschichte der Tollwutimpfung geht zurück auf die späten 1880er Jahre und die Zeit von Louis Pasteur. Es war Pasteur, der als erster feststellte, dass er das offene Ausbrechen der Tollwut bei einer Person, die von einem tollwütigen Tier gebissen wurde, verhindern konnte, indem er diesem Patienten Hirn- oder Rückenmarksgewebe eines Tiers injizierte, von dem man wusste, dass es Tollwut gehabt hatte. Dies war eine der allerersten Demonstrationen einer Impfung. Im wesentlichen trainierte er das Immunsystem des Patienten darauf, auf das Tollwutvirus im Impfstoff zu reagieren, um die effektive Krankheit zu vermeiden, der diese Person ausgesetzt worden war.

Das Problem dabei liegt natürlich darin, dass mit der Injektion von tollwutinfiziertem ZNS-Gewebe in einen Patienten sehr wohl auch die Krankheit selbst übertragen werden kann. Das war der große Nachteil von Pasteurs Ansatz. Im Jahr 1911 entwickelte David Semple daraufhin die Technik der Phenol-Inaktivierung lebender Tollwutviren in tierischem Hirngewebe. Er wies nach, dass man dieses Material Menschen injizieren und damit das Ausbrechen der Tollwut, bei geringem Übertragungsrisiko, wirksam unterbinden konnte. Dieser Impfstoff war leicht und kostengünstig herzustellen, und er war in den Entwicklungsländern verfügbar, in denen Tollwut häufig ist.

Ab den 1920er Jahren wurde jedoch deutlich, dass in Folge der Injektion eines Gewebehomogenats aus Rückenmarks- oder Gehirngewebe, beim Patienten gelegentlich neurologische Komplikationen auftraten. Diese so genannten „neuroparalytischen Unfälle“ wurden seither in den Entwicklungsländern am besten untersucht, besonders in Thailand, wo Tollwut häufig vorkommt. Die ZNS-entzündliche Erkrankung wird SAE genannt – **Semple Vaccine-Induced Autoimmune Encephalomyelitis**. Im Zeitraum zwischen 1961 und 1970 trat bei 1 von 400 Patienten, denen der Semple-Tollwutimpfstoff injiziert worden war, kurz darauf eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung auf (156 Fälle bei 59.597 Impfungen in Bangkok, Thailand). Dieser Komplikationsanteil von 1:400 ist nach den heute gültigen Maßstäben absolut inakzeptabel. Wir würden eine Grippe- oder Hepatitisimpfung rundweg ablehnen, die ein solches Maß an Krankheit auslöst. Das ist der Grund, warum dieser Impfstoff nicht mehr verwendet wird. Doch der Fall ist sehr lehrreich. Forscher konnten 61 Patienten identifizieren, bei denen sich SAE zwischen April 1984 und Juni 1985 ausprägte. Die Krankheit äußerte sich in ganzen Reihe von Formen. Von diesen 61 Fällen entwickelten 36 schwere neurologische Komplikationen einschließlich Enzephalitis, Myelitis, Polyradikulitis oder Meningitis. Dagegen hatten 25 geringere Komplikationen einschließlich Kopfschmerzen, Fieber, entzündete Injektionsstellen, aber normalem Liquor.

Einsetzen der ersten Symptome

Englische Originalfassung

Irani, D.: *Neuroimmunologic Lessons Learned from Acute Disseminated Encephalomyelitis*, The Transverse Myelitis Association Journal, Vol. 1, Jan. 2006, S. 36 - 42

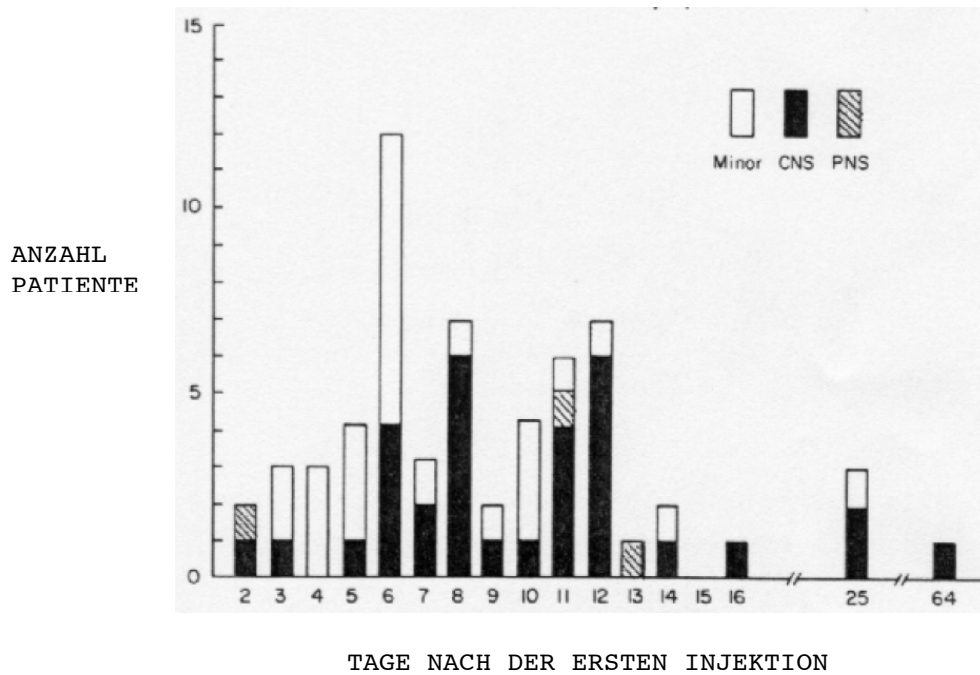


Abb. 3: Hemachuda et al. *Neurology* 1987; 37:550-556

Englische Originalfassung

Irani, D.: *Neuroimmunologic Lessons Learned from Acute Disseminated Encephalomyelitis*, The Transverse Myelitis Association Journal, Vol. 1, Jan. 2006, S. 36 - 42

Blutproben wurden für immunologische Untersuchungen entnommen, um Vergleiche mit Patienten anzustellen, die ebenfalls mit diesem Impfstoff geimpft worden waren, aber keine Komplikationen entwickelten. Mit dieser komparativen Methode versuchte man zu verstehen, was der Impfstoff ausgelöst hatte, um die Erkrankung zu verursachen.

SAE entwickelte sich relativ bald nach der Impfung, nicht Monate später. Es ist das gleiche Phänomen wie bei postinfektiöser Enzephalomyelitis: es passiert, sobald die Infektion abflaut und tritt nicht erst Monate oder Jahre nach der Infektion auf (Abb. 3).

SAE war in der Regel eine Erkrankung von relativ kurzer Dauer. Bei der Mehrheit der untersuchten Patienten dauerte sie ein oder zwei Wochen, wobei eine kleine Untergruppe eine chronischere Form hatte und sich bei einem Patienten gar ein Rückfall-Erholungs-Muster etablierte. Wie bei anderen Formen von ADEM handelte es sich um eine einmalige Erscheinung, die auftrat, neurologische Symptome produzierte und sich wieder auflöste, entweder teilweise oder vollständig. Bei vielen Patienten stellte sich eine komplette Erholung ein, wenngleich nicht bei allen (Abb. 4).

	ZNS	PNS	Meningitis	Gesamt (%)
Klinischer Verlauf				
Erholung				
vollständig	17	–	13	30 (85,3)
unvollständig	2	3	–	5 (13,9)
Tod	–	1	–	1 (2,8)
Dauer der Krankheit				
1 - 3 Tage	5	–	1	6 (16,6)
4 - 6 Tage	3	–	8	11 (30,6)
7 - 9 Tage	3	2	3	8 (22,2)
10 - 12 Tage	1	–	1	2 (5,6)
> 12 Tage	7	2	–	9 (25,0)
ZNS, PNS = Patienten mit Komplikationen im zentralen bzw. peripheren Nervensystem (Polyradikulitis)				

Abb. 4: Hemachuda et al. *Neurology* 1987; 37:550-556

Ich werde mich jetzt der Neuroimmunologie dieser SAE-Patienten zuwenden. Injiziert man einem Menschen Nervensystemgewebe, so kann man das Immunsystem dieser Person darauf vorbereiten auf Myelinproteine zu reagieren, die in diesem Homogenat vorhanden sind. Eines der am besten untersuchten Myelinproteine nennt sich myelinbasiertes Protein (MBP), ein gängiges Protein im Myelin. Wenn T-Zellen beginnen auf MBP zu reagieren, kann es die Myelinhülle beschädigen, abschälen und neurologische Symptome verursachen. Das ist was in Tieren geschieht, die EAE bekommen und die thailändischen Forscher wiesen nach, dass genau das gleiche auch bei menschlichen SAE-Patienten passiert (Abb. 5).

Lymphproliferation auf gereinigtem myelinbasischen Protein (MBP) bei Impfungen, die mit Semple-Impfstoff geimpft wurden.

Gruppe	SI	SI>2,0
Impfung ohne Komplikationen		
– Tag 0	1,3 ± 0,1	0/13
– Tag 7	0,9 ± 0,2	0/10
– Tag 14	1,1 ± 0,2	0/16
• kleinere Komplikationen	1,2 ± 0,1	0/3
• ernste Komplikationen	2,4 ± 0,4	4/6

Abb. 5: Hemachuda et al. *Neurology* 1987; 37:550-556

In dieser Studie verglichen die Forscher Patienten, die den Impfstoff ohne neurologische Komplikationen bekommen hatten, mit Patienten, bei denen der gleiche Impfstoff Komplikationen verursacht hatte. Sie stellten sich die Frage: „Sind die Reaktionen der T-Zellen dieser Patienten anders, wenn man sie in eine Petrischale legt und mit gereinigtem MBP züchtet?“ Die Antwort lautete eindeutig ja. Ein Stimulationsindex (die Einzelheiten dieses Index sind hier nicht wichtig) wurde verwendet, um die Reaktionsbereitschaft der T-Zellen in Antwort auf MBP zu messen, wenn es der Kultur hinzugefügt wird. Normal ist ein Stimulationsindex von 1,0. Impfungen ohne Komplikationen hatten keine T-Zellen, die in diesem Prüfverfahren auf MBP reagierten, bei den Impfungen mit neurologischen Komplikationen hingegen traten immunologische Reaktionen gegen dieses Protein auf (SI > 2,0). Bei einigen Patienten löste die Injektion von ZNS-Gewebe daher eine Reaktion des Immunsystems gegen MBP aus. Die Hypothese lautet, dass diese myelinspezifischen T-Zellen dann in das Nervensystem wanderten und dort eine neurologische Erkrankung verursachten.

Es stellte sich heraus, dass die T-Zellen bei SAE-Patienten nicht nur gegen MBP aktiviert wurden, sondern außerdem die Produktion von Antikörpermolekülen gegen dieses und verwandte Proteine auslösten. Die Abbildung 6 zeigt, dass die Antikörper-Reaktionen auf Myelinproteine bei Impfungen mit neurologischen Komplikationen höher waren als bei den Impfungen, bei denen keine Komplikationen auftraten. Diese Antikörper befanden sich im Blutserum und im Liquor. Auch hier vermutet man, dass diese Antikörper in das Nervensystem eindringen und sich mit dem Myelin verbinden können, das sich auf den Nervenzellen befindet und dadurch Schaden verursachen können, der neurologische Symptome produziert. Es gibt daher in diesem Impfstoff etwas, das diese anomale Immunreaktion bei einer Untergruppe von Patienten ausgelöst und somit die Erkrankung verursacht hat.

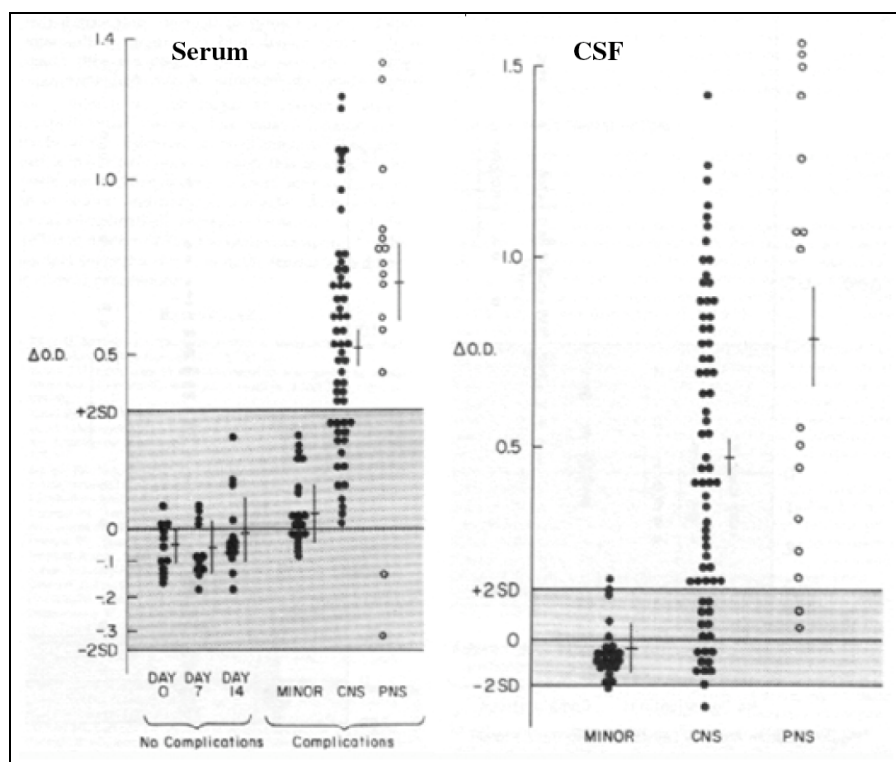


Abb. 6: Hemachuda et al. *Engl J Med* 1987; 316:369-374

In dieser Gruppe von SAE-Patienten hatten drei Viertel Antikörper gegen das MBP-Molekül ausgebildet. Die Botschaft lautet, dass wenn der Körper dazu gebracht wird, Antikörper gegen dieses Myelinprotein herzustellen, diese das Potenzial besitzen, in das Nervensystem zu gelangen und eine Erkrankung zu verursachen. Das ist natürlich etwas, was wir vermeiden wollen. Das Verständnis dieser auslösenden Prozesse ist ein Schritt von kritischer Bedeutung für die Möglichkeit, früh eingreifen und diese Erkrankungen vielleicht sogar verhindern zu können. Abschließend wurde nachgewiesen, dass dieser Impfstoff bei einer Untergruppe von Impfungen Antikörper-Reaktionen und T-Zellen-Reaktionen auf MBP ausgelöst hat. Wir sind der Ansicht, dass dies der Grund ist, warum

Englische Originalfassung

Irani, D.: *Neuroimmunologic Lessons Learned from Acute Disseminated Encephalomyelitis*, The Transverse Myelitis Association Journal, Vol. 1, Jan. 2006, S. 36 - 42

bei diesen Patienten die angesprochenen neurologischen Komplikationen und ADEM auftraten.

Eine andere Erklärung, die geliefert wurde um zu erklären, warum SAE bei manchen Patienten auftritt und bei anderen nicht, hat mit deren genetischem Hintergrund zu tun. Es gibt bestimmte Arten von Molekülen an der Oberfläche all unserer Zellen, die das Immunsystem aktivieren.

DR	SAE Patienten (n = 18)	Geimpfte Kontrollen (n = 43)	Ungeimpfte Kontrollen (n = 140)
1	0	1,2	0,4
4	16,7	9,3	11,4
7	8,3	8,1	14,3
8	2,8	4,7	2,8
9*	22,2	12,8	8,6
10	5,5	9,3	2,9
11 (5)	5,6	9,3	2,9
12 (5)	5,5	11,6	19,6
13 (5)	0	2,3	4,3
14 (5)	8,3	7,0	4,3
15 (2)	8,3	16,3	17,9
16 (2)	2,8	5,8	2,8
17 (3) ^{a, b}	14,0	5,8	4,3
Gesamt	100	100	100

Die serologischen Split-Terminologien der DR-Allele sind in Klammern angegeben.
^a Die Wahrscheinlichkeitsquoten von SAE-Patienten DR9 (DRB1x0901) und DR17 (DRB1x0301) zu haben beliefen sich im Vergleich zu ungeimpften Kontrollpersonen auf 3,0 ($p = 0,018$) bzw. 3,6 ($p = 0,032$).
^b Es gab keine DR18 (3) Allele in diesen drei Gruppen.

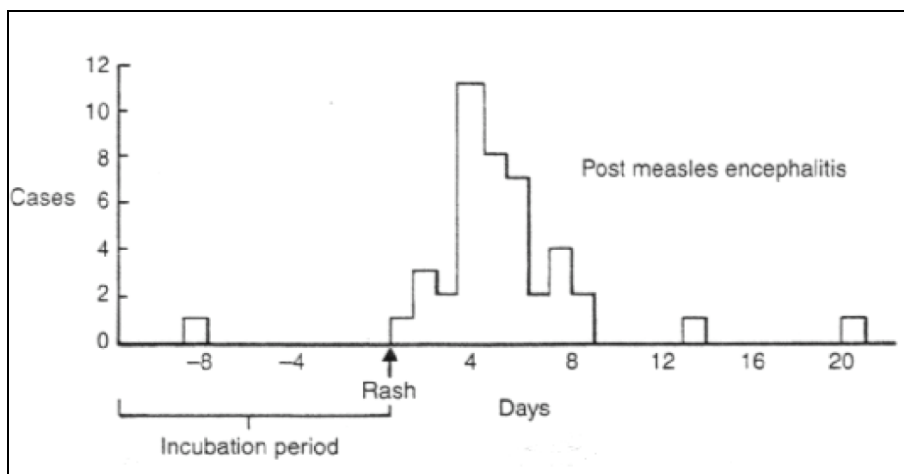
Abb. 7: Piyasirisilp S. et al. *Ann Neurology* 1999; 45:595-600

Man nennt sie HLA-Moleküle und sie sind sehr wichtig für die Aktivierung von T-Zellen. Es gibt viele Arten dieser Moleküle und die Arten der HLA-Moleküle in meinem Körper können sich von den HLA-Molekülen in Ihrem Körper unterscheiden. Keine einzelne Person weist alle Typen auf. Die Hypothese lautet hier, dass bei Vorhandensein bestimmter Arten von HLA-Molekülen, den als HLA-DR bezeichneten Molekülen, die Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen mehr oder weniger groß ist. Auch HLA-DR-Moleküle gibt es in verschiedenen Sorten. Die Forscher wollten herausfinden, ob bei Patienten, die mit Semple-Impfstoff geimpft worden waren, eine Verbindung zwischen bestimmten HLA-DR-Molekülen und der Erkrankungsanfälligkeit besteht. Es stellte sich heraus, dass ein solcher Bezug existiert. Bei den SAE-Patienten fand man die Untertypen HLA-DR9 und HLA-DR17 viel häufiger als bei komplikationsfreien Patienten oder bei Personen, die nicht geimpft worden waren. Die Botschaft hier lautet, dass diese bestimmten HLA-DR-Moleküle ein Faktor der Krankheitsanfälligkeit sein können.

Eine ähnliche Beziehung ist uns von der MS her bekannt. Das Vorhandensein bestimmter HLA-DR-Moleküle erhöht die Anfälligkeit für MS stark. Wenn uns die Untergruppe von Personen bekannt ist, die für diese Erkrankungen anfällig ist, so können wir sie identifizieren und die Ursachen verhindern. Selbst wenn wir noch sehr weit davon entfernt sind, so können wir schon heute sagen, dass wir eines Tages vielleicht in der Lage sein werden, festzustellen, bei welchen Personen nach einer Impfung ein erhöhtes ADEM-Risiko besteht, um bei dieser Gruppe von Patienten ggf. auf die Impfung mit diesem Impfstoff zu verzichten. Das Verständnis der Anfälligkeitsfaktoren – und in den HLA-Molekülen gibt es viele davon – ist ein sehr wichtiger Aspekt dieser Untersuchungen. Wir denken, dass das Vorhandensein dieser Molekülarten die Aktivierung der myelin-spezifischen T-Zellen und damit die Erkrankung wahrscheinlicher macht.

Enzephalomyelitis durch Masern

Ich wende mich jetzt einer Situation zu, die gegenwärtig größere Relevanz hat. Masern sind eine weltweit verbreitete ansteckende Krankheit. Sie spielt in der entwickelten Welt vor allem deswegen eine weniger wichtige Rolle, weil es sehr wirksame Impfstoffe dagegen gibt. Bei Patienten, die an Masern erkranken, entwickelt ein kleiner Prozentsatz nach der eigentlichen Infektion ADEM (Abb. 8). Dies ist bei einem von tausend Fällen akuter Masern bei Kindern unter zwei Jahren der Fall. Die ADEM-Spielart, die auf Masern folgt, hat bei 10 bis 20 % der Patienten einen fatalen Ausgang, und selbst bei denen, die überleben, sind langfristige neurologische Auswirkungen zu erwarten.



Legende:

Cases = Fälle
 Post measles encephalitis = Enzephalitis durch Masern
 Incubation period = Inkubationszeit
 Rash = Ausschlag
 Days = Tage

Abb. 8: Enzephalomyelitis durch Masern: zirkulierende T-Zellen reagieren auf MBP

Gruppe	SI > 2,0
• Masern	
– Enzephalomyelitis	11/17*
– komplikationsfreier Verlauf	5/42
• Kontrollpersonen	
– andere demyelinisierende Erkrankungen	3/3
– andere neurologische Erkrankungen	1/27
– normale Kinder	0/6

Abb. 9

Bei auf Masern folgender ADEM (auch Enzephalomyelitis durch Masern genannt) gibt es keine Hinweise dafür, dass das Masernvirus das Nervensystem direkt ansteckt. Mit anderen Worten, es handelt sich nicht um eine direkte Komplikation, bei der das Virus in das Hirn oder das Rückenmark gelangt. Als man begann, diese Krankheit zu untersuchen, deuteten unter dem Mikroskop alle Merkmale auf eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung hin. MRT-Untersuchungen legen ebenfalls nahe, dass viele Gemeinsamkeiten zu entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS bestehen. Es wurde die Hypothese entwickelt, dass bei manchen Patienten, die von diesem Virus angesteckt werden, die Ansteckung eine Immunreaktion gegen das Myelinprotein auslöst, die wiederum die neurologische Erkrankung verursacht.

Wie bei SAE, haben die Patienten, die Enzephalomyelitis durch Masern bekommen, ebenfalls in der Regel T-Zellen, die auf MBP reagieren (Abb. 9). Die Patienten, bei denen die Erkrankung nicht auftritt, haben diese Zellen nicht. Auch hier regt die Krankheit auf noch unbekannte Weise diese myelinreaktiven T-Zellen an, die wiederum die Demyelinisierung verursachen. Wir wissen noch nicht, wie dies passiert: molekulare Mimikry ist eine mögliche Hypothese. Wesentlich ist, dass bei einer Untergruppe von Patienten diese Immunreaktionen ausgelöst werden, diese aktivierten T-Zellen ins Nervensystem wandern, das Myelin und vielleicht gar die Nerven selbst schädigen und so ADEM verursachen.

Schlussfolgerungen

Ich habe Ähnlichkeiten zwischen einer impfinduzierten Enzephalomyelitis (SAE), einer postinfektiösen Enzephalomyelitis (Enzephalomyelitis durch Masern) und einem tierischen Modell (EAE) besprochen. Bei einer Untergruppe von Patienten, die gegen diese Erkrankungen anfällig ist, wird eine Reaktion des Immunsystems gegen Myelin, entweder durch einen Impfstoff oder ein Virus ausgelöst, und dadurch wird eine Kaskade von Ereignissen angestoßen, die ADEM verursacht. Während der Semple-Impfstoff gegen Tollwut in den USA nicht mehr verwendet wird und Masern in entwickelten Ländern nicht mehr häufig vorkommen, so stellen diese Erkrankungen doch ein Modell dar, das uns hilft zu untersuchen, warum andere Infektionen einen entzündlichen demyelinisierende Attacke auslösen können. Wenn uns die zu Grunde liegenden Mechanismen bekannt sind, können wir dazu übergehen, wirksame Behandlungen zu entwickeln, die eine Erholung erleichtern oder gar den Ausbruch verhindern können.

ADEM ist eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie nimmt in der Regel einen monophasischen Verlauf und ereignet sich häufig in unmittelbarer Folge einer Impfung oder einer ansteckenden Krankheit. Wir sind der Ansicht, dass diese Ereignisse das Immunsystem in anomaler Weise aktivieren und dazu bringen, gegen Myelin zu reagieren, und dass diese Antimyelinreaktionen die treibende Kraft hinter der Erkrankung sind. Wenn wir daher in der Lage sind, die auslösenden

Englische Originalfassung

Irani, D.: *Neuroimmunologic Lessons Learned from Acute Disseminated Encephalomyelitis*, The Transverse Myelitis Association Journal, Vol. 1, Jan. 2006, S. 36 - 42

Mechanismen und diese anomale entzündliche Reaktion zu verstehen, so sind wir möglicherweise auch in der Lage, sie zum Vorteil unserer Patienten zu blockieren oder zu vermeiden.