

## Multiple Sklerose (MS): „Stoffwechsel-Bremse“ als Schlüssel zu neuen Therapien?

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch eine Autoimmunreaktion entsteht. Für die Erkrankten stellt die Diagnose MS einen tiefen Einschnitt im Leben dar, worauf der Welt-MS-Tag am 30. Mai 2019 aufmerksam machen möchte.

Die verfügbaren antientzündlichen bzw. Immuntherapien können den Krankheitsverlauf zwar modifizieren bzw. die Häufigkeit der Schübe reduzieren – eine Heilung gibt es aber derzeit nicht. Ein international besetztes Forscherteam aus Münster untersuchte Patienten, die mit dem Medikament Teriflunomid behandelt wurden, und analysierte die direkte Wirkung auf Immunzellen – mit ersten vielversprechenden Ergebnissen.

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems, die das Gehirn und das Rückenmark betrifft und meist im frühen Erwachsenenalter beginnt. Die „Krankheit der 1000 Gesichter“, wie MS aufgrund der unterschiedlichen Verläufe, Beschwerdebilder und Therapieerfolge genannt wird, lässt noch viele Fragen offen. Schätzungen zufolge leben weltweit rund 2,5 Millionen Menschen mit MS, in Deutschland sind es mehr als 240.000 MS-Erkrankte. Jährlich werden ca. 2.500 Menschen neu mit MS diagnostiziert, Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer. Menschen mit Multipler Sklerose ist oft auf den ersten Blick nichts anzusehen. Die Krankheit ist zwar noch nicht heilbar, aber dank der Fortschritte in der Forschung, moderner Diagnostik, neuer Medikamente und Behandlungsmethoden kann der Verlauf deutlich verlangsamt werden. Viele MS-Erkrankte führen nach außen hin ein ganz normales Leben, gehen zur Arbeit, pflegen Hobbys und gründen Familien. Trotzdem bleibt MS eine schwere Erkrankung, die gerade auch psychisch stark belasten kann.

### [Pressemitteilung zum Download](#)

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei jüngeren Erwachsenen. Weltweit sind ca. 2,5 Millionen Menschen betroffen, deutschlandweit rund eine Viertelmillion. Jährlich erkranken in Deutschland 2.500 Menschen neu, meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Bei MS kommt es meist zu einem schubförmigen Verlauf mit zu vielfältigen Symptomen wie Sensibilitätsstörungen (Missempfindungen, Fehlwahrnehmungen), Sehstörungen/Sehnervenentzündung (mit Schleiersehen oder Doppelbildern), Störungen der Feinmotorik, Beinschwäche, Gangstörung bzw. Gangunsicherheit. Kognitive Einschränkungen, Depression und Fatigue kommen oft im Krankheitsverlauf hinzu und führen nicht selten zu sozialem Rückzug. Etwa ein Drittel der Patienten wird im Verlauf vorzeitig berentet.

Ursächlich für die MS sind autoimmune, chronisch-entzündliche Prozesse im ZNS (Gehirn und Rückenmark), die zur sogenannten Entmarkung von Nervenfasern („Demyelinisierung“) führen, das bedeutet, die aus Myelin bestehende Schutz- bzw. Isolierschicht der Nervenfasern (Markscheiden/Myelinscheiden) wird zerstört. In der Folge können Nervensignale nicht mehr richtig fortgeleitet und übertragen werden. Die verfügbaren Therapien können den Krankheitsverlauf heute recht gut modifizieren, indem die beteiligten Immun- bzw. Entzündungsprozesse gehemmt werden, was die Häufigkeit der Schübe deutlich reduzieren kann. Eine Heilung gibt es aber derzeit nicht.

Bei vielen Autoimmunkrankheiten, beispielsweise bei rheumatischen Erkrankungen, spielt der Energiestoffwechsel der Zellen (Metabolismus) eine besondere Rolle. In einer im renommierten Fachjournal „Science Translational Medicine“ publizierten Arbeit [1] haben Wissenschaftler der Universität Münster nun erstmals gezeigt, dass auch die Immunzellen bei der MS stark abhängig von Abläufen im Zellstoffwechsel sind – der Immunmetabolismus von bestimmten weißen Blutkörperchen (T-Lymphozyten) ist nämlich während eines akuten MS-Schubs deutlich verändert:

Bei der Vermehrung aktivierter B und T Lymphozyten ist das Stoffwechsel-Enzym Dihydro-Orotat-Dehydrogenase (DHODH) für die Pyrimidin Biosynthese und damit der Verfügbarkeit von DNA und RNA Bausteinen von hoher Relevanz. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass die medikamentöse DHODH-Hemmung mit Teriflunomid selektive Veränderungen in der Zusammensetzung der T-Zell-Subpopulationen und der Zusammensetzung des T Zell Repertoires bei RRMS-Patienten verursacht.

Der Mechanismus ist, dass die DHODH-Blockade bei aktivierten T-Zellen in den Stoffwechselschritt der sogenannten oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) sowie in die Glykolyse eingreift, was den Energiestoffwechsel im Rahmen der Zell Aktivierung inhibiert. Interessanterweise unterdrückt die DHODH-Hemmung insbesondere die Vermehrung von hochaffinen T-Zellen, da diese nämlich besonders stark auf die oxidative Phosphorylierung, einem Prozess zur Energiegewinnung, während der frühen Aktivierungsphase angewiesen sind. Verglichen mit T-Zellen von Gesunden weisen T-Zellen von Patienten mit schubförmiger MS („relapsing-remitting“, RRMS) eine erhöhte OXPHOS- und Glykolyse-Aktivität auf, die durch Teriflunomid wieder reduziert wird.

„Das Medikament greift gezielt in den Energiestoffwechsel der Mitochondrien, die ja Zellatmung regulieren, ein – und zwar umso stärker, je aktiver die Zelle ist“, erklärt Frau Prof. Dr. med. Luisa Klotz, Erstautorin des Artikels und Oberärztin der Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie. „Der Wirkstoff tritt quasi bei diesen Zellen mitten im Kickstart mit voller Kraft auf die Bremse.“

Die Erkenntnis bietet Potenzial für weitere Untersuchungen. „Künftige Studien können uns helfen, Störungen des Immunmetabolismus bei Autoimmunerkrankungen genauer zu verstehen und gezielter zu beeinflussen“, erläutert Luisa Klotz. Neue Therapieansätze, die ausschließlich den Metabolismus der hyperaktiven, schädigenden Immunzellen verändern bzw. wieder normalisieren, könnten einen neuen Weg in der spezifischen Immuntherapie eröffnen. So würden auch die unerwünschten Nebenwirkungen auf das Immunsystem minimiert – die Schattenseite vieler moderner Therapieansätze.

## Literatur

[1] Klotz L, Eschborn M, Lindner M et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. Sci Transl Med 11, eaao5563 (2019) 1 May 2019 [1]

## Hintergrund:

Der **DMSG-Bundesverband e.V.**, 1952/1953 als Zusammenschluss medizinischer Fachleute gegründet, vertritt die Belange Multiple Sklerose Erkrankter und organisiert deren sozialmedizinische Nachsorge. Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft mit Bundesverband, 16 Landesverbänden und derzeit 855 örtlichen Kontaktgruppen ist eine starke Gemeinschaft von MS-Erkrankten, ihren Angehörigen, 4.150 engagierten ehrenamtlichen Helfern und 286 hauptberuflichen Mitarbeitern. Insgesamt hat die DMSG rund 45.000 Mitglieder. Mit ihren umfangreichen Dienstleistungen und Angeboten ist sie heute Selbsthilfe- und Fachverband zugleich, aber auch die Interessenvertretung MS-Erkrankter in Deutschland. Schirmherr des DMSG-

Bundesverbandes ist Christian Wulff, Bundespräsident a.D.

**Multiple Sklerose (MS)** ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (Gehirn und Rückenmark), die zu Störungen der Bewegungen, der Sinnesempfindungen und auch zur Beeinträchtigung von Sinnesorganen führt. In Deutschland leiden nach neuesten Zahlen des Bundesversicherungsamtes mehr als 240.000 Menschen an MS. Trotz intensiver Forschungen ist die Ursache der Krankheit nicht genau bekannt. MS ist keine Erbkrankheit, allerdings spielt offenbar eine genetische Veranlagung eine Rolle. Zudem wird angenommen, dass Infekte in Kindheit und früher Jugend für die spätere Krankheitsentwicklung bedeutsam sind. Welche anderen Faktoren zum Auftreten der MS beitragen, ist ungewiss. Die Krankheit kann jedoch heute im Frühstadium günstig beeinflusst werden. Weltweit sind schätzungsweise 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt.

**Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)** sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren über 9500 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin. [www.dgn.org](http://www.dgn.org)