

Aktuelles aus der Forschung



Überarbeitung der McDonald Diagnose-Kriterien: Revision 2017

In den vergangenen Jahren haben sich die McDonald-Kriterien zur Diagnosestellung der Multiplen Sklerose (MS) als äußerst hilfreich erwiesen und als diagnostischer Konsensus durchgesetzt. In der nun erfolgten, erneuten Revision wurden die für die Diagnose erforderlichen MRT-Parameter überarbeitet und der Liquorbefund stärker in den Mittelpunkt der Diagnose gerückt [1].

Wesentlich ist es vorzuschicken, dass es nicht das Hauptaugenmerk der McDonald-Kriterien war und ist, eine Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen der MS zu ermöglichen. Vielmehr fokussiert auch die aktuelle Revision darauf, eine Chronifizierung als Kardinalparameter der MS bestmöglich zu dokumentieren bzw. vorzusagen. Damit bleibt es nach wie vor die Hauptaufgabe des diagnostizierenden Arztes, im Vorfeld möglichst gründlich sämtliche Differenzialdiagnosen der MS auszuschließen und erst in einer MS-suggestiven Situation die McDonald-Kriterien heranzuziehen.

Die aktuelle Revision der McDonald-Kriterien vereinfacht erneut den Beleg der Dissemination in Raum und Zeit durch die MRT-Bildgebung. So werden in vollem Umfang die diesbezüglichen Empfehlungen der *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS)* Konsensus Gruppe implementiert und die bisher unterschiedliche Bewertung von symptomatischen und asymptomatischen MS-Läsionen aufgehoben. Es ist nun ausreichend, gleichzeitig eine kontrastmittelaufnehmende und eine nicht kontrastmittelaufnehmende Läsion als Kriterium für die Dissemination in der Zeit zu doku-

mentieren, auch wenn die floride Läsion für die aktuelle Klinik verantwortlich ist. Kortikal gelegene Läsionen, die aufgrund verbesserter MRT-Techniken deutlich häufiger visualisiert werden können, wurden den juxtakortikalen Läsionen in ihrer Wertigkeit gleichgestellt und damit erstmals berücksichtigt.

Zudem wurde in der aktuellen Revision der McDonald-Kriterien die diagnostische Bedeutung oligoklonaler Banden im Liquor aufgewertet und als Hinweis auf eine Dissemination in der Zeit gewertet. Dies fußt auf der Tatsache, dass das Vorliegen oligoklonaler Banden bei einem klinisch isolierten Syndrom von hohem prädiktivem Wert für die Konversion zu einer MS ist. Damit wurde ein Parameter ergänzt, mit dessen Hilfe die endgültige Diagnose einer MS häufig noch früher gestellt werden wird. Diesbezüglich muss allerdings daran erinnert werden, dass oligoklonale Banden im Liquor keineswegs MS-spezifisch sind und z.B. nach ZNS-Infektion über Jahre persistieren können. Damit steigt durch diese Neuerung auch die Gefahr, dass MS-unabhängig entstandene oligoklonale Banden fälschlich als Hinweis auf eine Dissemination in der Zeit gedeutet werden, und damit potenziell auch das Risiko einer Fehldiagnose.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die diagnostischen Kriterien einer MS durch die aktuelle Revision der McDonald-Kriterien erneut vereinfacht wurden und die Überarbeitung der MRT-Parameter äußerst nachvollziehbar erscheint. In Bezug auf die geänderte Bewertung des Liquorbefunds muss allerdings erwähnt werden, dass die Bemühungen, die Diagnose und damit frühzeitige Therapie einer MS kontinuierlich voranzutreiben, gleichzeitig die Notwendigkeit einer

umfassenden und sorgfältigen differenzialdiagnostischen Abklärung im Vorfeld unterstreicht.

Atrophie der grauen Substanz als Treiber von Behinderungsakkumulation – neuer MR-Fokus für neuroprotektive Strategien

In den letzten Jahren ist die Neurodegeneration zunehmend in den Fokus der MS-Forschung gerückt. Insbesondere die Vorstellung, dass Hirnatrophie die Akkumulation von Behinderung vorantreibt, hat dem Forschungsgebiet Aufschwung gegeben. So ist bekannt, dass Neurodegeneration mit Behinderungsprogression assoziiert ist [2]. Da es bisher wenige Studien über den longitudinalen Verlauf von mit Atrophie assoziierter Behinderungsprogression gibt, haben Eshagi und Kollegen die Hypothesen untersucht, ob 1) bestimmte Hirnregionen der grauen Substanz abhängig vom MS-Verlaufstyp schneller atrophieren, 2) ein niedrigeres Baseline-Volumen Behinderungsprogression vorhersagen kann und 3) Atrophie mit Behinderungsprogression assoziiert ist [3].

In der Studie wurden 3604 MRTs von insgesamt 1417 Probanden aus 7 europäischen Zentren untersucht. Ein Großteil der Patienten (n=708) hatte einen schubförmig-remittierenden Erkrankungsverlauf (RRMS), 128 Patienten hatten einen sekundär-progredienten Verlauf (SPMS), 125 einen primär-progredienten Verlauf (PPMS) und 253 ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS). Mittels eines ausgeklügelten Algorithmus wurde das Hirnvolumen der folgenden Bereiche gemessen: tiefe graue Substanz,

graue Substanz temporal, frontal, parietal, okzipital und cerebellär sowie Volumen des Hirnstamms und der weißen Substanz. Die Patienten wurden zwischen 1,46 Jahren (im Mittel; CIS) und 2,85 Jahren nachverfolgt (PPMS).

Die Baseline-Auswertung zeigte, dass alle MS-Formen, verglichen mit den gesunden Kontrollen, ein signifikant kleineres Volumen der kortikalen grauen Substanz und der tiefen grauen Substanz aufwiesen. Die niedrigsten Volumina wiesen die SPMS-Patienten gefolgt von PPMS-Patienten auf. Die Abnahme um einen Z-Score (Standardabweichung) in der tiefen grauen Substanz korrelierte mit einer Zunahme des EDSS um 0,7 bei Baseline. Ebenso zeigte sich, dass die Atrophie unter den Verlaufsformen unterschiedlich schnell verlief. So nahm die Atrophie bei SPMS (-1,45%), PPMS (-1,66%) und RRMS (-1,34%) schneller als bei CIS (-0,88%) und gesunden Kontrollen (-0,94%) zu. Interessanterweise unterschieden sich CIS und gesunde Kontrollen bei diesem Parameter nicht. Postulierte man einen linearen Verlauf, war die Atrophie der tiefen grauen Substanz um eine Standardabweichung mit einer Zunahme des EDSS um 0,04 pro Jahr assoziiert. In einer Posthoc-Analyse zeigte sich auch ein Unterschied hinsichtlich der Rate der Atrophie der grauen Substanz temporal (SPMS (-1,21%) gegenüber RRMS (-0,76%), CIS (-0,75%) und gesunden Kontrollen (-0,51%). Interessanterweise war die Atrophie nicht davon beeinflusst, ob Patienten eine krankheitsmodifizierende Medikation einnahmen oder nicht. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass 90% der Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie auf ein Interferon-Präparat oder Glatirameracetat eingestellt waren.

Limitationen der Studie liegen in dem retrospektiven Design und damit verbunden der Einstellung der Patienten auf injizierbare MS-Medikamente (90% der Behandelten). Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob moderne Medikamente regionale Atrophie beeinflussen könnten. Auch eine neuropsychologische Testung wurde bei den Patienten nicht durchgeführt.

Zusammenfassend konnten die Autoren zeigen, dass die Atrophie der tiefen grauen Substanz mit Behinderungsakkumulation korreliert und Temporallappenatrophie bei SPMS schneller als bei RRMS verläuft. Wichtig bei dieser Studie ist die Tatsache, dass Atrophie offenkundig regional unterschiedlich verläuft. Die Vorstellung, dass Globalhirnatrophie als Outcome-Parameter oder Biomarker dienen könnte, um Neuroprotektion zu messen, erscheint somit nicht mehr zeitgemäß. Dies gewinnt auch vor der Erkenntnis Relevanz, dass eine antiinflammatorische Behandlung zu Pseudoatrophie führen kann [4], die in Teilen durch Flüssigkeitsveränderungen erklärt werden kann [5]. Notwendige Schlussfolgerung aus dieser Arbeit wäre, dass zukünftig das Augenmerk in Studien mit neuroprotektiven Therapien verstärkt auf die mit Progression assoziierte Regionen – sprich tiefe graue Substanz und Temporallappen – gelegt werden sollte und Globalhirnatrophie nicht mehr als MR-Outcome dienen sollte.

Mesenchymale Stammzellen als Therapie bei progredienter MS – Ergebnisse einer Phase-I-Studie

Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit progredienter MS sind bis heute trotz jahrzehntelanger Forschung unbefriedigend. Die Behandlung von primär-progredienter MS mit dem B-Zell-depletierenden Antikörper Ocrelizumab führt zu einer Verlangsamung der Behinderungsprogression, jedoch nur um etwa 20% und vornehmlich bei jüngeren Patienten mit hoher inflammatorischer Aktivität. Neuere Therapieansätze wie Siponimod oder hoch-dosiertes Biotin werden in verschiedenen Studien bei progredienten Verlaufsformen untersucht (die Ergebnisse der Siponimod EXPAND-Studie werden für den 22. März erwartet). Ein weiterer Ansatz verfolgt die Frage, ob Regeneration durch die Gabe von autologen mesenchymalen Stammzellen verbessert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit haben Harris und Kollegen in einer Phase-I-Studie untersucht, ob die Behandlung mit Stammzellen bei Patienten mit einer progredienten MS sicher und gut verträglich ist [6]. 20 Patienten (SPMS oder PPMS) erhielten an drei Terminen bis zu 1×10^7 Stammzellen intrathekal. Die Patienten hatten einen EDSS von 6,8 (Median, Spanne 3,5–8,5) bei einer mittleren Krankheitsdauer von 18,8 Jahren (Spanne 10–32 Jahre). Das primäre Outcome der Studie waren Sicherheit und Tolerabilität, die Patienten wurden 12 Monate nachverfolgt. Die Patienten erhielten autologe mesenchymale Stammzellen, die vor Gabe in Zellkulturmedium kultiviert und expandiert wurden.

Alle 20 Patienten erhielten drei Behandlungen, es gab keine Studienabbrüche. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht berichtet, es gab lediglich leichte Nebenwirkungen wie transiente Kopfschmerzen (85%), Harnwegsinfektion (45%) und Fieber (25%). Meningitiden wurden unter der Behandlung nicht berichtet. Die Behandlung zeigte einen Trend zu einer Besserung des medianen EDSS von 6,8 auf 6,5 ($p = 0,058$). Bei 8 Patienten konnte eine Besserung des EDSS dokumentiert werden, bei 10 Patienten kam es zu keiner Änderung, bei 2 Patienten führte die Behandlung zu einer Verschlechterung. Unter den gehfähigen Patienten kam es bei 4/10 zu einer Verbesserung des T25FW um $>20\%$. Weiterhin kam es zu einer Besserung der muskulären Kraft bei 14/20 Patienten, vornehmlich der unteren Extremität. Zusätzlich erfolgte eine Evaluation der Blasenfunktion, die sich bei 9/18 Patienten entweder symptomatisch oder in einer urodynamischen Messung besserte.

Obwohl es sich bei der Studie um eine Phase-I-Studie handelt und eine Placebogruppe fehlte, ist der therapeutische Ansatz vielversprechend. Mesenchymale Stammzellen haben immunregulatorische und trophische Funktionen und verbessern die chronische Phase eines Tiermodells der Multiplen Sklerose, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis einhergehend mit verminderter Immunzellinfiltration und Demyelinisierung [7], sodass regeneratives Potenzial postuliert wird. Die hier gezeigten Daten

sind vielversprechend, da die Behandlung sicher und gut verträglich zu sein scheint. Bei fehlender Placebogruppe und der niedrigen Patientenzahl ist es schwierig, von therapeutischer Effektivität zu sprechen. Die klinische und apparative Besserung bei einigen Patienten macht jedoch Hoffnung, dass die Behandlung tatsächlich wirksam sein könnte. Gegenwärtig wird die Therapie in einer Placebo-kontrollierten Phase-II-Folgestudie untersucht.

Autorinnen/Autoren

Simon Faissner¹, Martin S. Weber²

- 1 Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- 2 Institut für Neuropathologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen

Korrespondenzadresse

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose

Klinikum rechts der Isar der TU München
Einsteinstraße 1 81675 München
lisa.hochmair@kkn-ms.de www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Literatur

- [1] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173
- [2] Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E et al. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1082–1092
- [3] Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018; 83: 210–222
- [4] Miller DH, Soon D, Fernando KT et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68: 1390–1401

- [5] Zivadinov R, Reder AT, Filippi M et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 136–144
- [6] Harris VK, Stark J, Vyshkina T et al. Phase I Trial of Intrathecal Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors in Progressive Multiple Sclerosis. *EBioMedicine* 2018; doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002
- [7] Harris VK, Yan QJ, Vyshkina T et al. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012; 313: 167–177

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0563-0560>
Akt Neurol 2018; 45: 215–217
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0302-4350