

Interview mit Prof. Dr. med. Frauke Zipp

(Prof. Dr. med. Frauke Zipp ist Leiterin der Hochschulambulanz und Direktorin des Instituts für Neuroimmunologie der Charité Berlin).

(Das Interview führte Reina Mehnert für die Zeitschrift KOMPASS der DMSG Berlin, 2005)

Rem: Frau Prof. Zipp, der Schwerpunkt Ihrer Arbeitsgruppe liegt auf der Erforschung der immunologischen Ursachen der Multiplen Sklerose und der sich daraus ergebenden Entwicklung neuer Therapieformen.

Gerade in den letzten Jahren hat Ihr Team neue, Hoffnung erweckende Erkenntnisse über die Entstehung der MS

gewonnen und mit der immunmodulatorischen Behandlung einen entscheidenden Durchbruch erzielt.

Welche Rolle bei den krankheitsverursachenden oder krankheitsbeeinflussenden Faktoren spielen virale Infektionen, wie z.B. das weitverbreitete humane Herpesvirus-6, das Hepatitis B-Virus, die Krankheitserreger des Tetanus oder der Influenza?

Prof. Zipp: In der Tat gibt es Hinweise dafür, dass eine Aktivierung des Immunsystems bei MS-Patienten Schübe hervorrufen kann.

Als Triggerfaktoren sind insbesondere virale Infekte bekannt.

So wurde in einer Studie gezeigt, dass in einem Intervall von 2 Wochen vor bis 5 Wochen nach einer viralen Infektion der oberen Atemwege die Schubrate bei MS-Patienten im Vergleich zu infektfreien Intervallen signifikant erhöht war.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien berichtet.

Eine mögliche Rolle in der Pathogenese der MS wird auch für eine Reihe weiterer, allgemein verbreiteter Krankheitserreger, wie z. B. das humane Herpesvirus-6 (HHV-6), diskutiert.

Nach der bisherigen Datenlage gibt es jedoch keinen gesicherten Beleg dafür, dass die MS durch ein spezifisches Virus ausgelöst wird.

Rem: Besonders das Epstein-Barr-Virus steht unter dem Verdacht, an der Entstehung der MS beteiligt zu sein oder die Zahl der Schübe zu erhöhen. Wie beurteilen Sie das?

Prof. Zipp: Bei der MS ergeben sich epidemiologische Hinweise auf eine Beteiligung des EBV aus der Beobachtung eines erhöhten Risikos von MS-Erkrankungen nach einer EBV-Erstinfektion (infektiösen Mononukleose) und aus dem Nachweis erhöhter Antikörper-Titer gegen EBV bereits Jahre vor Manifestation der Erkrankung. Weiterhin wurde in mehreren Studien beobachtet, dass die MS ausschließlich in EBV positiven Individuen vorkommt. Hierbei muss man allerdings berücksichtigen, dass die Durchseuchung der Gesamtbevölkerung auch sehr hoch ist.

Rem: Lange Zeit wurde MS-Patienten von Schutzimpfungen abgeraten. Gibt es einen Anhalt dafür, dass neben den erwünschten impfbedingten Immunreaktionen auch eine Autoimmunreaktion des zentralen Nervensystems erfolgen kann?

Prof. Zipp: Die Vorsicht gegenüber Impfungen stammt aus einer Zeit, in der die Impfstoffe noch nicht so weit entwickelt waren.

Die Verunreinigung von Impfstoffen mit Gehirngewebe rief z.B. eine Gehirnentzündung hervor. Dieses Risiko besteht bei den heutigen Impfstoffen

nicht mehr, da sie zumeist „rekombinant“ hergestellt werden. Einzelfallberichte über akute Entmarkungserkrankungen des Gehirns nach Verabreichung bestimmter Impfpräparate sowie anekdotische Fallbeschreibungen über impfbedingte Schübe oder sogar das Auftreten von MS-Neuerkrankungen nach einer Hepatitis-B-Impfung führten dazu, dass MS-Patienten lange Zeit von Impfungen abgeraten wurde. Mittlerweile gibt es jedoch für einige der Impfungen große kontrollierte Untersuchungen, die weder ein Risiko der Auslösung der MS noch des Anstiegs der Schubrate bestätigt haben.

Rem: Welche Bedeutung und Funktion hat das körpereigene Interferonsystem als Bestandteil der angeborenen Immunität (innate immunity)?

Prof. Zipp: Die angeborene Immunität stellt eine erste Verteidigung gegenüber Eindringlingen dar.

Eine in einigen Studien beobachtete verminderten Typ-I- Interferon (IFN) Synthese bei MS-Patienten könnte eine generell veränderte erste Immunantwort auf Infekte bedeuten. Ein IFN-beta-Gabe stellt ja in der Tat auch eine Therapie dieser Erkrankung dar.

Neben den antiviralen Eigenschaften besitzen Typ-I- IFNe bedeutende immunregulatorische Funktion, d.h. sie wirken einer Immunpathologie im Sinne einer unkontrollierten Immunantwort entgegen. Eine verminderte Typ-I- IFN Sekretion im Rahmen der antiviralen Immunantwort könnte bei MS-Patienten somit eine überschießende entzündliche Reaktion hervorrufen.

Rem: Ist es möglich, immunologische Marker zu entwickeln, die frühzeitig die Indikation zur notwendigen Therapie anzeigen, jedoch eine unnötige

Behandlung eines benignen Verlaufs der MS verhindern?

Prof. Zipp: Das versuchen derzeit mehrere Gruppen. Unser Beitrag dazu ist die Beobachtung, dass Interferon-beta unter anderem das Gen für das Protein TRAIL in MS-Patienten reguliert. TRAIL hat mehrere Funktionen, u.a. kann es antientzündlich wirken, weil es bestimmte Abwehrzellen (T-Lymphozyten) hemmt, die bei Multipler Sklerose die Nervenzellen angreifen. Im Blut gelöstes TRAIL könnte also eine Art Schutzfaktor bei MS sein.

Wird TRAIL gehemmt oder ganz ausgeschaltet, verläuft die Krankheit sehr viel ungünstiger.

Dies konnte im Tierversuch mit Mäusen gezeigt werden, die an einer der MS vergleichbaren Mäusekrankheit leiden. Wir konnten zeigen, daß viele MS-Patienten während des Krankheitsverlaufs in ihren Blutzellen vermehrt den Schutzfaktor TRAIL bilden.

Genau diese Patienten sind geeignete Kandidaten für eine Behandlung mit Interferon- beta, denn unter der Gabe dieser Substanz erhöht sich die Konzentration von TRAIL bei ihnen schnell und bleibt auch hoch.

Rem: Lässt die klinische Unterschiedlichkeit (Heterogenität) des Erkrankungsbildes und des Erkrankungsverlaufs der MS eine einheitliche Therapie zu?

Prof. Zipp: Sowohl die klinische Heterogenität als auch die unterschiedliche Effektivität der etablierten Therapien in verschiedenen Patienten lassen vermuten, dass individuell therapiert werden muss.

Es ist jedoch auch denkbar, dass die schwach wirksamen Medikamente nur wirken, wenn sie rechtzeitig gegeben werden, was oft nicht der Fall ist,

und dass eine ausreichend potente Therapie dieser Erkrankung für alle unterschiedlichen Verläufe angewendet werden könnte.

Rem: Ist die Erforschung des Zusammenhangs der Krankheitsaktivität mit den genetischen Faktoren (Genexpressionsmuster) hilfreich, um frühzeitig die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Therapie zu erkennen?

Prof. Zipp: Genetische Untersuchungen sind sicherlich absolut sinnvoll, um für die Pathogenese wichtige Faktoren zu entschlüsseln. Die Untersuchungen von Genexpressionsmustern, die mit Krankheitsaktivität und/oder Therapieansprechen assoziiert sind, haben bislang keine praxisrelevanten Ergebnisse erbracht.

Das liegt einerseits daran, dass es technisch nicht ganz einfach ist, solche Assoziationen herauszuarbeiten, weil man hierfür eine große Anzahl zunächst unbehandelter Patienten untersuchen und die Variabilität der Genexpressionen sowie der zur Verfügung stehenden Methoden mit einbeziehen muss.

Andererseits besteht noch nicht lange die Möglichkeit der Chiptechnologie für diese Fragestellungen und diese ist überdies sehr kostspielig. Ob es bei diesen Hindernissen zu verwertbaren Genexpressionsmustern für einzelne Therapien kommen wird, bleibt abzuwarten.

Rem: Welche Fortschritte haben Sie in der Entwicklung neuer Therapieansätze bei immunvermittelten, peripheren Neurophatien wie z.B. bei der häufig auftretenden CIDP gemacht?

Prof. Zipp: Insgesamt ist die CIDP, verglichen mit der MS, ja eher selten, weshalb mit den Erkrankten nicht viele

Therapiestudien durchgeführt wurden oder werden können.

Weiterhin ist die Erkrankung in vielen Fällen, wenn sie rechtzeitig erkannt wird, mit Cortison oder Immunglobulinen behandelbar. Wir führen hier also noch keine Studien mit neuen Therapieansätzen durch, sondern versuchen zunächst, die Erkrankung besser zu verstehen.

Rem: In jüngsten Veröffentlichungen über die Multiple Sklerose ist häufig von der Erforschung der Wirksamkeit von Statinen – Substanzen, die das Cholesterin senken – die Rede.

Bei Mäusen zeigten Impfungen erste Wirkungen: typische Symptome wie Lähmungen schwächten sich ab. Auch die Schübe wurden weniger.

Lassen sich diese Therapieformen auch auf Menschen übertragen?

Prof. Zipp: Statine sind Medikamente, die verbreitet bei Herz-Kreislaufkrankungen eingesetzt werden.

Zunächst nahm man an, dass die günstige Wirkung bei diesen Leiden auf der Senkung überhöhter Cholesterinwerte im Blut beruhe. In den letzten Jahren hat sich indessen gezeigt, dass die Wirksamkeit von Statinen hauptsächlich auf ihre entzündungshemmenden Eigenschaften zurückzuführen ist.

Genau diese Qualität lässt sie geeignet erscheinen für die Therapie von Patienten mit MS.

Aufgrund unserer bisherigen Ergebnisse führen wir derzeit eine Studie mit Atorvastatin durch, einer Substanz aus der Reihe der Statine.

Wir konnten zeigen, dass sich T-Lymphozyten, die eine besondere Rolle in der MS spielen, in Wachstum und Vermehrung durch „Atorvastatin“ eindämmen lassen.

Im Tier setzen die T-Zellen unter der Behandlung mit dem Statin gleichzeitig

weniger entzündungsfördernde und mehr entzündungshemmende Botenstoffe (Zytokine) frei.

Dadurch fallen die Entzündungen in Gehirn und Rückenmark geringer aus und die Krankheitssymptome sind leichter.

Bei den Tieren, die an einer der MS vergleichbaren Krankheit litten (der chronisch experimentellen Autoimmunenzephalitis), reduzierte Atorvastatin die Produktion der spezifischen T-Zellen in Abhängigkeit von der Dosierung des Mittels.

Entsprechend abgemildert wurde die Heftigkeit der Entzündung.

Unter einer Dauertherapie mit Atorvastatin konnte die Häufigkeit der Krankheitsschübe auf weniger als die Hälfte gegenüber unbehandelten Tieren gesenkt werden.

Die Tiere konnten so vor zunehmender Behinderung auf Grund neurologischer Ausfälle geschützt werden.

Somit bietet sich die Möglichkeit zur Prophylaxe. Erleichtert wurde der Beginn einer Studie dadurch, dass die Wirksubstanz als Tablette zur Verfügung steht und die Verträglichkeit der Substanz aus ihrem Einsatz bei Herzkreislauferkrankungen und Fettstoffwechselstörungen gut bekannt ist.

Rem: Auch ein monoklonaler Antikörper (Natalizumab), der sich an Rezeptoren bestimmter weißer Blutkörperchen binden kann und damit den selbstzerstörerischen Angriff auf das Immunsystem blockiert, wird in der jüngsten MS-Forschung als eine neue Hoffnung beschrieben.

Gibt es hier schon aussagekräftige Studien?

Prof. Zipp: Hier warten wir derzeit auf die Ergebnisse der Phase III-Studien, die evtl. bereits Ende dieses/Anfang nächsten Jahres zu erwarten sind.

Rem: Welche Fortschritte macht die Standardbehandlung der MS, die Gabe von verschiedenen Beta-Interferonen?

Prof. Zipp: Hier gibt es Ansätze, die Dosierung zu erhöhen. Studien dazu müssen abgewartet werden, um die Effektivität der Dosiserhöhung beurteilen zu können.

Der Versuch, eine orale Applikationsform zu entwickeln, ist leider nicht geglückt.

Rem: Arbeitet Ihr Institut in Kooperation mit anderen Forschungseinrichtungen, die schwerpunktmäßig mit MS befasst sind?

Prof. Zipp: Selbstverständlich! Wir arbeiten sowohl national als auch international mit Abteilungen zusammen, die sich entweder mit neuen therapeutischen Ansätzen oder mit genetischen/pathogenetischen Fragestellungen beschäftigen.

Dies ist wichtig, um einerseits kritisch diskutieren und Themen weiterentwickeln zu können und andererseits für viele Untersuchungen ausreichend große Zahlen zur Verfügung zu haben.

Rem: Vielen Dank für das aufschlussreiche Interview.