

# TAGUNGEN & KONGRESSE

10. – 17. April 2010, Toronto

## Highlights vom Jahreskongress der American Academy of Neurology (AAN)

*Zerebrovaskuläre Erkrankungen und die Neuroimmunologie waren die großen Themen auf dem 62. Jahreskongress der American Academy of Neurology (AAN) Mitte April 2010 in Toronto, Ontario (Kanada). Dass sich beide Themengebiete auch überlappen, wurde deutlich in Sitzungen, die entzündliche Aspekte des Schlaganfalls beleuchteten. Bei der Multiplen Sklerose (MS) konnte eine Reihe von Untersuchungen Sicherheit in der Anwendung der etablierten immunmodulatorischen Therapien auch in der Schwangerschaft stiften. Große Aufmerksamkeit wurde ferner den kommenden oralen Therapieoptionen zuteil. Für Aufsehen sorgte zudem eine kürzlich aufgestellte Hypothese, nach der eine venöse Insuffizienz an der Pathogenese der MS beteiligt sein soll.*

### Schlaganfall

#### Inflammatorische Aspekte des akuten Schlaganfalls

Inflammatorische Vorgänge scheinen beim akuten ischämischen Insult eine große Rolle zu spielen. Detaillierte Angaben über die beteiligten Zytokine und Matrixmetalloproteinasen wurden jetzt vorgelegt.

#### *TNF-alpha, IL-1b und IL-6 als Marker für den Schweregrad eines Schlaganfalls*

Eine Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Neeraja Yerragonda, Rochester, New York (USA), hat die Zusammenhänge von Serumspiegeln proinflammatorischer Zytokine und den Schweregraden von Schlaganfällen direkt bei der Notaufnahme untersucht. In die prospektive Studie eingeschlossen wurden Patienten, deren Erstsymptomatik nicht länger als zwölf Stunden zurücklag und bei denen intrakranielle Blutungen

mittels Computertomographie ausgeschlossen werden konnten. Als Rationale für die Hypothese gab Yerragonda an, dass Hypoperfusion und Hypoxie infolge eines akuten ischämischen Ereignisses zu einer Hochregulierung proinflammatorischer Zytokine führt, was letztlich in eine vermehrte Apoptose von Hirnzellen münden sollte.

Je nach Einlieferungszeitpunkt nach Erstsymptomatik wurden die Serumspiegel von TNF-alpha, IL-1b und IL-6 mehr oder weniger häufig und bis zu sechsmal gemessen. Sie reichten von 0,95 bis 8,1 pg/ml für TNF-alpha, von 0,5 bis 2,4 pg/ml für IL-1b und von 0,5 bis 131 pg/ml für IL-6. Die Schweregrade der Schlaganfälle reichten gemessen am NIHSS von 1 bis 17. Für jedes einzelne der Zytokine ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen NIHSS-Wert und Serumspiegel. Je höher die gemessenen Zytokin-Konzentrationen waren, desto höher war auch der Schweregrad der Schlaganfälle.

#### *IL-6 auch mit funktionellem Zustand nach Apoplexie assoziiert*

Dieselbe Arbeitsgruppe hat jetzt auch im Speziellen den Zusammenhang von IL-6 und funktionellem Ergebnis nach Entlassung von Schlaganfallpatienten aus der Akutklinik untersucht. Der funktionelle Zustand wurde gemessen am modified Rankin Score (mRS). Als Hintergrund führte Prof. Dr. Anunaya Jain, Rochester, New York (USA), Beobachtungen an, nach denen IL-6 mit verschiedenen entzündlichen Zuständen, darunter Autoimmunerkrankungen, koronare Herzkrankheit und auch neurologische Erkrankungen, in Verbindung zu stehen scheint. Insbesondere wurde bereits über hohe IL-6-Spiegel bei ausgedehnt infarziertem Gewebe nach ischämischem Insult sowie bei klinischer Verschlechterung berichtet. Dies bestätigte sich nun in der vorliegenden Untersuchung. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen schlechtem funktionellen Zustand nach Apoplexie (mRS  $\geq 3$ ) und hohen IL-6-Spiegeln.

### MMP-9-Spiegel mit Inflammation und Apoplexie-Schweregrad assoziiert

Die Matrixmetalloproteinase-2 (MMP-2) sowie die MMP-9 vermitteln bei Patienten mit ischämischen Insult Gefäßschädigungen an der Basallamina und am Endothel. Dadurch können ischämische Ödeme und intrakranielle hämorrhagische Komplikationen gefördert werden. Vor diesem Hintergrund hat eine Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Lauren M. Nentwich, Boston, Massachusetts (USA), MMP-2- und MMP-9-Spiegel von Schlaganfallpatienten gemessen und die Zusammenhänge mit Entzündungsparametern und der Schwere der Symptomatik untersucht. Als Entzündungsmarker wurden die Leukozytenzahl sowie das C-reaktive Protein (CRP) erfasst und in Quartilen eingeteilt. Bei 83 der 231 Patienten wurde vor der Plasmauntersuchung eine tPA-Behandlung durchgeführt. Diese wiesen mit 372 vs. 236 ng/ml signifikant höhere MMP-9-Spiegel auf als Unbehandelte. Ferner war MMP-9 stets dann signifikant erhöht, wenn die Entzündungsmarker hohe Werte aufwiesen. Der Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Quartile ergab folgende MMP-9-Spiegel: für CRP 312 vs. 177 ng/ml und für die Leukozytenzahl 449 vs. 205 ng/ml. Außerdem stellte sich eine klare Korrelation von MMP-9-Spiegeln und dem Schweregrad der Schlaganfälle heraus. Bei NIHSS-Werten von 0 bis 6 waren es 241 ng/ml, von 7 bis 15 wurden 272 ng/ml gemessen und von 16 bis 40 waren es 435 ng/ml. Eine Assoziation mit dem Zustand nach 90 Tagen wurde aber nicht gesehen. Für die MMP-2-Spiegel ergaben sich keinerlei auffällige Korrelationen mit klinischen oder Laborparametern. Anscheinend, so resümierte Nentwich, regulieren inflammatorische Vorgänge die MMP-9-Spiegel hoch und beeinträchtigen somit möglicherweise den Erfolg einer tPA-Behandlung. Deshalb sollten die genaueren Zusammenhänge in dieser Hinsicht intensiver erforscht werden, um die Ergebnisse nach tPA-Behandlung noch weiter verbessern zu können.

### Pneumonie verschlechtert Langzeitprognose nach Apoplexie und erhöht die Mortalität

Lungenentzündungen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach akutem ischämischen Insult. Obwohl verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden konnten, blieb ihre Bewertung und Gewichtung bislang noch aus. Auch der Ein-

fluss von Pneumonien auf die Langzeitergebnisse nach Schlaganfall ist bis zuletzt noch nicht hinreichend untersucht worden. Eine Arbeitsgruppe um Dr. Olga Finlayson, Toronto, Ontario (Kanada) hat beides jetzt nachgeholt.

Sie wertete Register-Daten des Kanadischen Schlaganfall-Netzwerkes (RCSN) aus, die von Juli 2003 bis März 2007 erhoben wurden. Hier wurden radiographisch bestätigte Pneumonien erfasst, wenn sie innerhalb von 30 Tagen nach der Einlieferung in die Akutklinik aufgetreten waren. Als potentielle Risikofaktoren wurden im einzelnen ausgewertet: Alter, Geschlecht, Schlaganfallschweregrad, gemessen am Canadian Neurological Scale Score (CNS), Charlson-Index, Schlaganfallsubtyp, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Dysphagie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Krebs, Demenz und Unselbstständigkeit vor Klinikeinweisung. Die Langzeitergebnisse wurden gemessen anhand der Mortalität 7, 30 und 365 Tage nach dem Akutereignis sowie anhand der Dauer des Klinikaufenthaltes und des mRS-Wertes bei der Entlassung (Abb. 1).

In die retrospektive Studie wurden insgesamt 8.251 Patienten aufgenommen, von denen 587 (7,1%) eine Pneumonie erlitten. Als Risikofaktoren für eine statistisch signifikant erhöhte Pneumonie-Inzidenz stellten sich heraus: Alter über 80 Jahre, männliches Geschlecht, hoher Schweregrad des Schlaganfalls (CNS <4), Dysphagie, COPD, koronare Herzkrankheit und Hilfsbedürftigkeit vor Klinikeinweisung. Alle anderen untersuchten Faktoren erwiesen sich nicht wirklich als

Risikofaktoren. Der Einfluss der Lungenentzündungen auf die Mortalität war hoch. Es verstarben 19,9% der Betroffenen gegenüber 13,3% der Patienten ohne Pneumonie nach 30 Tagen und 36,5 vs. 23,9% nach einem Jahr. Auch bei den Überlebenden ergaben sich Konsequenzen aus der pneumologischen Komplikation. So dauerte der Klinikaufenthalt durchschnittlich 19 vs. 8 Tage. Es waren 93,5 vs. 60,8% der Patienten nach der Entlassung aus der Akutklinik hilfsbedürftig (mRS >3), und 16,4 vs. 9,1% mussten in eine Langzeitpflege-Einrichtung überwiesen werden.

### Primär- und Sekundärprävention

#### Körperliche Aktivität senkt Schlaganfallrisiko bei Männern und Frauen

Eine frühere Analyse der Framingham-Studie (Abb. 2) kam vor Jahren zu dem Ergebnis, dass moderate bis anspruchsvolle körperliche Aktivität das Schlaganfallrisiko zu senken vermag. Diese Beobachtung galt aber paradoxerweise nur für Männer. Eine neuerliche Auswertung der Originaldaten, die nun um weitere Daten von Nachkommen der ursprünglichen Kohorte ergänzt wurde, bestätigte die alten Studienergebnisse – jetzt aber auch für Frauen.

Zur Quantifizierung der körperlichen Aktivität wurde neuerdings ein Score namens PAI (physical activity index) geschaffen, in den nicht nur der Zeitaufwand der Tätigkeiten einfluss, sondern auch ihre Gewichtung je nach geschätztem Sauerstoffverbrauch. Die darauf basierenden Untersuchungsergebnisse hat Prof. Dr. Aleksandra Pikula, Boston, Massachusetts (USA) vorgestellt. Über ei-

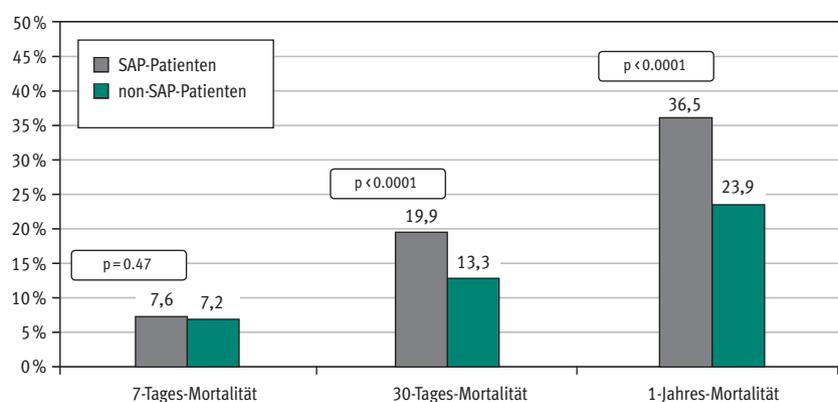


Abb. 1: 7-Tages-, 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit und ohne schlaganfallassoziierte Pneumonie (Standardraten bei Alter, Geschlecht, Schwere des Schlaganfalls und Charlson-Index)

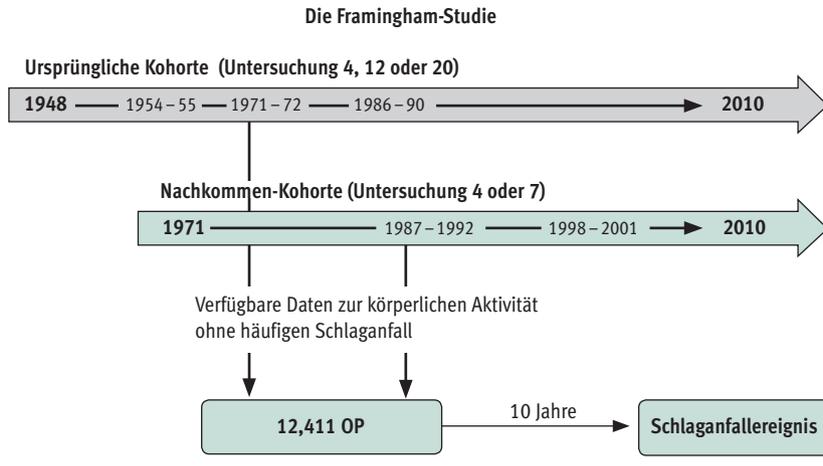


Abb. 2: Die Framingham-Studie

nen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren wurden demnach 509 Schlaganfälle in 103.296 Personenjahren gezählt. Das Schlaganfallrisiko in den beiden Tertilen mit moderater und anspruchsvoller körperlicher Aktivität war 36 und 37% geringer als in dem Drittel mit geringer Aktivität. Nach statistischer Adjustierung verringerte sich zwar der Vorteil der körperlich Aktiven bis unter das Signifikanzniveau. Bezogen auf den PAI-Score blieb aber der Zusammenhang körperlicher Anstrengung und verringertem Schlaganfallrisiko robust. Dies galt nun für Männer und Frauen gleichermaßen.

#### *Rauchen konterkariert Benefit moderaten Alkoholkonsums auf das Schlaganfallrisiko*

Für moderaten Alkoholkonsum haben zahlreiche Studien einen gefäßschützenden Effekt ausgemacht. Doch wie wirkt sich ein weiteres Laster aus, das erwiesenermaßen die Gefäße schädigt? Viele Menschen frönen schließlich nicht nur dem Wein, sondern zugleich auch dem Tabak. Dem Zusammenwirken beider Laster ist nun eine groß angelegte britische Studie nachgegangen.

Es wurden 22.524 Personen im Alter zwischen 39 und 79 Jahren auf ihre Rauch- und Trinkgewohnheiten beobachtet, sowie der Einfluss ihres Verhaltens auf das Schlaganfallrisiko ausgewertet. Während der zwölf Jahre dauernden Untersuchung traten 864 Schlaganfälle auf. Entsprechend den Ergebnissen bisheriger epidemiologischer Studien wurde ein positiver Effekt moderaten Alkoholkonsums ermittelt. Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, war gegenüber Abstinenz-

lern um 37% verringert. Dies galt aber nur für Nichtraucher. Bei Menschen, die sich dem Tabakgenuss hingaben, ging der Schutzeffekt des Alkohols komplett verloren. Als moderater Alkoholkonsum galt in dieser Studie ein Genuss von zwei bis drei Gläsern Rotwein pro Tag oder eines anderen alkoholischen Getränkes mit entsprechender Prozentzahl. Für höheren Alkoholkonsum wurde hingegen eher ein nachteiliger Effekt auf das Schlaganfallrisiko beobachtet, betonte Studienleiterin *Yangmei Li*, Cambridge (UK).

#### *Weniger zerebrale Blutungen unter Dabigatran als unter Warfarin*

Bei Vorhofflimmern (VF) wird zur Schlaganfallprophylaxe seit Jahren Warfarin erfolgreich eingesetzt. Die Gabe des Vitamin-K-Antagonisten ist aber nicht leicht zu steuern, führt zu einer Reihe von problematischen Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln und birgt ein erhöhtes Risiko zerebraler Blutungen. Der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran hat sich demgegenüber als überlegen erwiesen. Das geht aus einer aktuellen Analyse der RE-LY-Studie hervor, die *Prof. Dr. Hans-Christoph Diener*, Essen, vorgestellt hat.

In der RE-LY-Studie konnte zuvor bereits gezeigt werden, dass Dabigatran mindestens genauso wirksam ist wie Warfarin. Von den 18.113 Patienten mit VF erlitten jährlich unter hoher Dosierung des neuen Präparates (150 mg zweimal täglich) nur 1,11% und unter der niedrigen (110 mg zweimal täglich) 1,53% einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie, während es unter Warfarin 1,69% waren.

*Diener* stellte nun eine Analyse der RELY-Studie vor, mit der die Rate größerer Blutungen und intrakranieller Blutungen bei den beiden Behandlungsansätzen ermittelt wurde. Die jährliche Rate an größeren Blutungskomplikationen lag demnach unter Warfarin bei 3,36%. Unter der niedrigeren Dabigatran-Dosierung lag sie bei 2,71 und unter der höheren bei 3,11%. Das entsprach einer relativen Risikominde- rung um 20 und 7%, was im letzteren Fall aber nicht statistisch signifikant war. Symptomatische intrakranielle Blutungen (Intrazerebral-, Subdural- und Subarchnoidalblutungen) traten zu 0,74% pro Jahr unter Warfarin auf, aber nur zu 0,23 und 0,30% pro Jahr unter niedriger und hoher Dabigatrangabe. Bei Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall oder TIA lagen die entsprechenden Prozentzahlen pro Jahr für hämorrhagischen Schlaganfall bei 0,77% bzw. 0,08 und 0,20%. Insgesamt, so fasste *Diener* zusammen, erwies sich Dabigatran in der niedrigeren Dosierung hinsichtlich der Schlaganfall-Reduktion als nicht unterlegen gegenüber Warfarin mit einer geringeren Rate größerer Hämorrhagien einschließlich hämorrhagischer Schlaganfälle. Und für die höhere Dosierung zeigte sich eine Überlegenheit von Dabigatran mit einer geringeren Rate sowohl ischämischer als auch hämorrhagischer Schlaganfälle.

#### *Gesunder Lebensstil lohnt sich auch nach einem Schlaganfall*

Der positive Einfluss eines gesunden Lebensstils auf die kardiovaskuläre Mortalität und auf die Gesamtsterblichkeit ist in mehreren Studien hinlänglich untersucht und dokumentiert worden. Ungeklärt blieb bis zuletzt allerdings, welchen Benefit ein gesunder Lebensstil in der Sekundärprävention nach einem zerebrovaskulären Ereignis haben kann. Eine Arbeitsgruppe um *Dr. Amytis Towfighi*, Los Angeles, Kalifornien (USA) hat diese noch offene Frage nun detailliert beantwortet. Das wichtigste Ergebnis: je mehr Ratschläge für eine gesunde Lebensführung befolgt werden, desto besser. Aus einem repräsentativen Querschnitt der amerikanischen Bevölkerung (15.299 Personen) wurden speziell 406 Menschen mit Schlaganfall in der Vorgeschichte beobachtet. Diese waren durchschnittlich 67 Jahre alt und die Geschlechter waren mit 53% Frauen nahezu gleich verteilt. Nach einer Untersuchungszeit in den Jah-

ren 1988 bis 1994 wurden sie über weitere sechs Jahre nachverfolgt, um die Mortalität einschätzen zu können. In die Untersuchung eines gesunden Lebensstils gingen fünf Parameter ein:

- $\geq 5$  Portionen Obst und Gemüse pro Tag
- Regelmäßige Bewegung  $> 12$  x pro Monat
- Halten eines gesunden Körpergewichtes, was – sehr großzügig – mit einer BMI-Spanne von 18,5 bis 29,9 kg/qm angegeben wurde
- Moderater Alkoholkonsum (bis zu einem Drink pro Tag für Frauen und bis zu zwei Drinks pro Tag für Männer)
- Nicht Rauchen

Nach statistischer Berichtigung von Störgrößen ergaben sich für die einzelnen Parameter folgende signifikanten Risikominde- rungen hinsichtlich der Gesamtmortalität: 43% durch Rauchverzicht und 34% durch regelmäßige Bewegung. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde durch 1–4 Portionen Obst und Gemüse sowie durch mindestens 5 Portionen Obst und Gemüse pro Tag gleichermaßen um 70% reduziert. Am auffälligsten war die Risikominde- rung durch Kombination verschiedener Parameter gesunder Lebensführung. Gegenüber einer Beherrschung von keinem einzigen der genannten Parameter ging die Gesamtmortalität um 90% zurück, wenn alle fünf Kriterien berücksichtigt wurden. Bei vier von fünf Faktoren betrug die Reduktion 78 bis 89%, und bei drei von fünf Faktoren waren es immer noch 61 bis 84%.

## Multiple Sklerose

### Sicherheit von MS-Therapien während der Schwangerschaft

Die Multiple Sklerose (MS) wird überwiegend bei Frauen diagnostiziert. Die Gewichtung des weiblichen Geschlechts scheint neueren Daten zufolge eher noch zuzunehmen. Umso wichtiger erscheint eine sorgfältige Einschätzung der Sicherheit der bestehenden Therapieoptionen, die auch den Fall einer (unvorhergesehenen) Schwangerschaft berücksichtigt. Für etablierte immunmodulatorische Behandlungsregime wurden aktuelle Erhebungen hierzu vorgestellt.

### MS wird immer mehr zu einer weiblichen Erkrankung

Der Vergleich zweier Erhebungen im westlichen Teil des amerikanischen Bundesstaates Washington brachte zutage, dass sich der Frauenanteil bei Menschen mit einer MS-Diagnose in den letzten drei Dekaden erheblich ausgeweitet hat. Prof. Dr. George Kraft, Seattle, Washington (USA), wertete dazu epidemiologische Daten aus den Jahren 1979 und 2006 aus. Bei ähnlichen demographischen Gegebenheiten und prozentual gleicher MS-Prävalenz hat sich die Geschlechterverteilung deutlich verschoben. Das Verhältnis Frauen : Männer betrug 1979 noch 2,5 : 1 und lag 27 Jahre später bereits bei mehr als 4 : 1.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Dr. Theodora Panou, Heraklion (Griechenland). Sie verglich die jährlichen MS-Inzidenzraten auf Kreta aus den Jahren 1980 bis 1984 mit denen aus den Jahren 2006 bis 2008. Während dieses Zeitraumes kam es zu einem deutlichen Anstieg der Fälle von 1,51 auf 5,28/100.000. Dieser Anstieg fiel bei Frauen mit einem Zuwachs von 1,41 auf 7,25/100.000 wesentlich stärker aus als bei Männern (von 1,62 auf 3,37/100.000). Panou brachte diese Entwicklung mit der zunehmenden Verstärkung auf der griechischen Insel in Verbindung, zumal die MS-Häufigkeit in ländlichen Gebieten kaum angestiegen ist und die Erkrankung dort bei Frauen und Männern annähernd vergleichbare Zuwachsraten aufwies. Die Daten hielt sie insbesondere vor dem Hintergrund für robust, dass Zuwanderung als Störgröße weitestgehend ausgeschlossen werden könnte. Mit etwa 90% wurden nämlich fast alle MS-Erkrankungen bei Personen festgestellt, die auf beiden elterlichen Seiten seit drei Generationen kretischen Ursprungs sind.

### Keine vermehrten Schwangerschaftskomplikationen unter Therapie mit Interferonen

Frauen, die im gebärfähigen Alter an MS erkrankt sind, wird derzeit im Allgemeinen eine Kontrazeption empfohlen, wenn sie mit Interferon behandelt werden. Bei Kinderwunsch hingegen wird eher zu einer Therapiepause geraten. Welches Risiko für eine Schwangerschaft unter Interferonexposition besteht, ist vor diesem Hintergrund nach wie vor nicht geklärt. Die letzte Untersuchung hierzu stammt aus dem Jahre 2005. Die gepoolten Daten

aus acht Studien, die sowohl subkutanes als auch intramuskuläres Interferon beta-1a umfassten, legten rückblickend eine Quote von 91% für Schwangerschaften mit gesunden Kindern nahe. Die Autorin dieser Untersuchung Prof. Dr. Magnhild Sandberg-Wollheim, Lund (Schweden), legte jetzt die Ergebnisse einer prospektiven Auswertung für Interferon beta-1a s.c. (Rebif®) vor.

Als Ausgangsbasis fand sie 839 Schwangerschaften unter Interferon beta-1a s.c. der Jahre 1998 bis 2008 vor, die in der »Merck Serono Global Safety Database« erfasst wurden. Darunter waren 546 Schwangerschaften mit dokumentiertem Verlauf. Um einen Bias der Berichte auszuschließen, nahm sie nur prospektive Bewertungsdaten in ihre Auswertung auf. Das waren schließlich 322 Schwangerschaften, bei denen mit der Datensammlung noch vor der Entbindung begonnen wurde.

Bei 251 (78%) dieser Schwangerschaften wurde eine normale Lebendgeburt dokumentiert. Es kam zu 32 (9,9%) Spontanaborten, was mit der Quote in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. In nur einem Fall (0,3%) musste eine Geburtsanomalie festgestellt werden, was wiederum im Rahmen der allgemein zu erwartenden Epidemiologie lag. Diese Daten sollten berücksichtigt werden, wenn es zu einer unbeabsichtigten Schwangerschaft unter Interferon beta-1a s.c. kommt und eine Abtreibung in Erwägung gezogen wird, empfahl Sandberg-Wollheim.

Vergleichbare Sicherheitsdaten bei Anwendung in der Schwangerschaft wurden für Interferon beta-1a i.m. (Avonex®) vorgelegt. Dr. Pamela Foulds, Wellesley, Massachusetts (USA), stellte die Daten von 262 Schwangerschaften vor, die im »Avonex Pregnancy Exposure Registry« gesammelt worden waren. Dokumentiert wurden hier Schwangerschaften mit Exposition von Interferon beta-1a i.m. für etwa eine Woche oder während des ersten Trimesters. Die Daten wurden im vierten bis fünften Monaten erhoben sowie acht bis zwölf Wochen nach der Entbindung. Im Falle eines Geburtsfehlers wurde eine gezielte Nachuntersuchung durchgeführt.

Unter den 262 Schwangerschaften, die seit Oktober 2009 in die Untersuchung eingeschlossen wurden, kam es bislang zu 193 Lebendgeburten und 28 Spontanaborten sowie einer Totgeburt. Es wur-

den vier Abtreibungen vorgenommen und 30 Schwangerschaften stehen noch zur Dokumentation aus, während sechs aus der Untersuchung ausschieden. Unter den 193 Lebendgeburten waren 15 mit Defekten assoziiert. Die Rate an schweren Geburtsdefekten ging dabei nicht über die in der Allgemeinbevölkerung hinaus. Diese Daten sollten zur Beruhigung beitragen, wenn nachträglich eine Interferon-Exposition während der Schwangerschaft festgestellt wird, meinte *Foulds*.

Die Datenlage für Glatirameracetat (GA, Copaxone®) scheint allerdings wesentlich dünner zu sein als für Interferone. *Prof. Dr. Aaron E. Miller*, New York (USA), stellte einen Ansatz vor, mit diesem Problem in der Praxis umzugehen. Frauen, die eine Schwangerschaft in Erwägung zogen, wurden eingehend über die Vor- und Nachteile beraten, ihre bisherige Behandlung mit GA auch während einer Schwangerschaft fortzuführen. Dabei kamen vier Aspekte zum Tragen: Erstens der mangelnde Schutz vor der MS während einer Therapiepause, zweitens, dass eine Schwangerschaft mit einer niedrigeren Schubrate einhergeht, drittens der Anstieg der Schubfrequenz post partum und viertens, dass eine Wiederaufnahme der Medikation unmittelbar nach der Entbindung wahrscheinlich nicht hinreichend protektiv wirkt. Ferner wurden die Patientinnen davon in Kenntnis gesetzt, dass die Sicherheit einer Behandlung mit GA während der Schwangerschaft derzeit nicht hinlänglich abgeklärt ist.

Nach einer solchen Beratung von 35 Frauen entschieden sich lediglich acht für einen sofortigen Abbruch der Behandlung. Vier blieben bei der GA-Therapie, setzten sie aber ab, sobald sie schwanger wurden. Die 23 Frauen, die durchgängig bei der GA-Therapie blieben, hatten insgesamt 27 Schwangerschaften ausgetragen. Es kamen bislang 18 gesunde Kinder in dieser Untersuchung zur Welt. Bei dreien wartet man noch auf das Ergebnis. Einmal kam es zu einer Geburtsanomalie, die aber keine Intervention erforderlich machte. Zwei Schwangerschaften wurden wegen Trisomie 21 abgebrochen, was allerdings nicht im Zusammenhang mit der Medikation stehen dürfte. Ferner ergaben sich eine Eileiterschwangerschaft und drei Fehlgeburten, von denen zwei bei einer Patientin nach in-vitro-Fertilisation auftraten.

### *Erste Ergebnisse aus dem Natalizumab-Register*

In einer Erhebung in Deutschland wurden alle MS-Patientinnen erfasst, die während einer Natalizumab-Exposition schwanger wurden. Dazu zählte *Dr. Kerstin Hellwig*, Bochum, alle Frauen, die mindestens vier Wochen vor der letzten Regel noch in Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper waren. Insgesamt wurden bislang 24 Schwangerschaften ermittelt, bei denen eine Natalizumab-Exposition während des ersten Trimesters gegeben war. Zwei davon endeten in einem Spontanabort bereits im ersten Trimester. Eine Schwangerschaft wurde vorzeitig abgebrochen. 17 Kinder wurden gesund geboren, und bei vieren wartet man noch auf die Niederkunft. Die zusätzlich erfasste Reduktion der Schubraten von zuvor durchschnittlich 2,4 auf 0 blieb im ersten Trimester bei allen Patientinnen vollständig erhalten. Drei Patientinnen erlitten während des zweiten und zwei während des dritten Trimesters einen neuerlichen Schub. Gegenüber einer Gruppe von 19 nicht behandelten Patientinnen wurde somit eine signifikante Senkung der Schubrate im ersten Trimester beobachtet, nicht jedoch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft. Ein Rebound-Effekt nach Absetzen der Therapie wurde laut *Hellwig* somit aber auch nicht gesehen.

Zur weiteren Erfassung von Sicherheitsdaten von Natalizumab während einer Schwangerschaft wurde mittlerweile auch eine internationale Erhebung unter dem Namen »Tysabri Pregnancy Exposure Registry« eingerichtet. In diese Erhebung sollen sowohl prospektive Daten von Frauen einfließen, die innerhalb von drei Monaten vor der Empfängnis noch Natalizumab erhielten, als auch retrospektive Daten, die aber separat ausgewertet werden sollen. Bis zum August 2009 sind mittlerweile 185 Schwangerschaften registriert worden, darunter 155 prospektiv und 30 retrospektiv. 106 der prospektiven Berichte konnten bereits ausgewertet werden. Darunter befinden sich 80 gesunde Lebendgeburten, 20 Spontanaborte und sechs Abtreibungen.

### *Bringt Stillen nach der Schwangerschaft doch keine Beruhigung in das Autoimmungeschehen?*

Die im vergangenen Jahr anhand einer kleinen Studie aufgestellte Hypothese, dass Stillen die Schubfrequenz nach der

Schwangerschaft besser zu senken vermag als jede immunmodulatorische Therapie, ist jetzt von einer italienischen Arbeitsgruppe in Zweifel gezogen worden. *Dr. Emilio Portaccio*, Florenz (Italien), berichtete von einer Beobachtung aus 21 MS-Zentren in Italien aus den Jahren 2002 bis 2008. Demnach wurden 302 erfolgreiche Schwangerschaften von MS-Patientinnen über mindestens ein Jahr nachbeobachtet. Stillen erwies sich dabei nur marginal als ein Faktor für ein geringeres Risiko, post partum weitere Schübe zu erleiden. Als einzig signifikanter Prädiktor für die Schubrate nach der Entbindung hat sich laut *Portaccio* vielmehr die Schubrate vor der Schwangerschaft herausgestellt. Seiner Auffassung nach sollte die Assoziation genau anders herum interpretiert werden: Frauen mit niedrigerer Schubfrequenz und geringerer Krankheitsaktivität neigen eher dazu, ihr Kind zu stillen.

### *Wirkt Vitamin D prophylaktisch und therapeutisch bei MS?*

Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind in der Vergangenheit bereits hinlänglich als Risikofaktor für die Entstehung einer Multiplen Sklerose ausfindig gemacht worden. Neue Untersuchungen zeigen nun, dass das Risiko nicht nur schon vor der Geburt beginnt, sondern auch, dass der Verlauf einer MS-Erkrankung durch Vitamin-D-Mangel ungünstig beeinflusst wird.

### *Schutzeffekt bereits im Mutterleib*

Um den Zusammenhang von Vitamin D und der Entwicklung des Feten aufzudecken, bedienten sich *Dr. Fariba Mirzaei*, Boston, Massachusetts (USA), und Kollegen der Daten der Nurses' Mothers' Study. Diese Studie wurde bei 35.794 Krankenschwestern durchgeführt, die bereits an der Nurses' Health Study teilgenommen hatten und deren Mütter zusätzlich gesundheitsbezogene Auskünfte erteilten. Diese wurden im Speziellen über ihren Milchkonsum und ihre Vitamin-D-Aufnahme während der Schwangerschaft befragt.

Bei 199 Krankenschwestern wurde eine MS diagnostiziert. Nach Auswertung der Daten stellte sich heraus, dass das relative Risiko, an MS zu erkranken, um 56% vermindert war, wenn die Mutter in der Schwangerschaft mindestens vier Gläser Milch pro Tag getrunken hatte. Als Vergleich dienten Mütter mit einem Milch-

konsum von weniger als drei Gläsern pro Monat. Ähnliches ergab die nachträgliche Erhebung des Vitamin-D-Status, berichtete *Mirzaei*. So war das MS-Risiko 45 % niedriger bei Krankenschwestern mit Müttern aus der höchsten Quintile an Vitamin-D-Zufuhr verglichen mit denen aus der niedrigsten Quintile.

### Mehr Schübe bei Vitamin-D-Mangel

Dr. Ellen M. Mowry, San Francisco, Kalifornien (USA), untersuchte den Einfluss des Vitamin-D-Status auf den Krankheitsverlauf bei 110 Kindern mit MS im Alter von durchschnittlich 15 Jahren. Nur 16 dieser Patienten hatten normale Spiegel an hydroxyliertem Vitamin D3 (Calcidiol) mit Werten  $\geq 30$  ng/ml. Demnach waren 85 % aller Kinder unterversorgt. Nach rechnerischer Bereinigung einer ganzen Reihe von Störgrößen wie Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Krankheitsdauer und Therapie ergab sich, dass mit jedem Anstieg um 10 ng/ml das Risiko, weitere Schübe zu erleiden, um jeweils 34 % vermindert war. Obwohl die Assoziation niedriger Vitamin-D3-Spiegel und hoher Schubrate keinen ursächlichen Zusammenhang beweist, hielt die Studienautorin einen solchen doch für wahrscheinlich. Denn aufgrund der kurzen Krankheitsdauer sei es kaum möglich, dass die niedrigen Vitamin-D3-Spiegel nicht Ursache, sondern Folge einer krankheitsbedingten Behinderung sein könnten. Letzte Gewissheit in dieser Hinsicht könnte allerdings erst eine Interventionsstudie schaffen, in der untersucht wird, welchen Nutzen eine Vitamin-D-Substitution tatsächlich bringt.

### Neue Daten zu oralen Therapieoptionen bei MS

Mit großer Spannung wurden Daten erwartet, mit denen die neuen oralen Therapieformen bei MS Einzug in die Therapieoptionen halten könnten. Insbesondere bei Cladribin und bei Fingolimod rechnet man mit einer baldigen Zulassung. Mittlerweile liegen auch Versorgungsdaten vor, die einen Einsatz von Cladribin als gesundheitsökonomisch gerechtfertigt erscheinen lassen. Aber selbst hinsichtlich der Wirksamkeit ergeben sich neue Aspekte. Sogar Kombinationstherapien werden bereits angedacht.

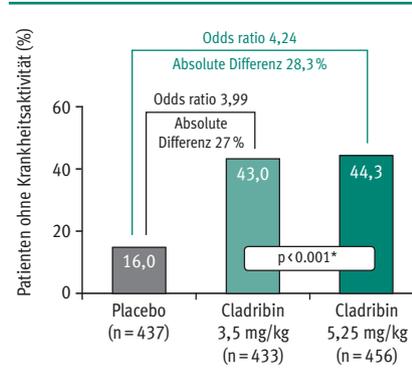


Abb. 3: CLARITY-Studie: keine Krankheitsaktivität über 96 Wochen (nach Giovannoni et al. 2009)

### Unter Cladribin-Tabletten sind viele Patienten frei von messbarer Krankheitsaktivität

In der CLARITY-Studie (CLADribine Tablets in treating MS orally) wurden Cladribin-Tabletten versus Placebo bei insgesamt 1.326 Patienten mit schubförmig verlaufender MS (RRMS nach McDonald-Kriterien; EDSS  $\leq 5,5$ ) getestet (Abb. 3). Prof. Dr. Gavin Giovannoni, London (UK), stellte jetzt eine aktuelle Post-hoc-Analyse der Studie vor. Über die Schubreduktion hinaus zeigt sich, dass ein großer Teil der Patienten unter Verum über den Behandlungszeitraum von zwei Jahren frei von messbarer Krankheitsaktivität ist.

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie wurden Cladribin-Tabletten in den kumulativen Dosierungen 5,25 und 3,5 mg/kg KG auf zwei der drei Studienarme verteilt. Die Tabletten wurden im ersten Behandlungsjahr in vier oder in zwei Zyklen über jeweils fünf Tage in jeweils der ersten Woche eines Monats gegeben. Im zweiten Behandlungsjahr erhielten alle Probanden aus den beiden Verumgruppen gleichermaßen zwei Therapiezyklen.

Für den Patienten relevanten Nutzen einer Freiheit von Krankheitsaktivität nannte *Giovannoni* vier entscheidende Aspekte: Schubfreiheit, Ausbleiben einer Behinderungsprogression sowie die Freiheit von subklinischer Krankheitsaktivität in zweierlei radiologisch messbarer Hinsicht. Hier nannte er zum einen Gadolinium anreichernde T1-Läsionen und zum anderen aktive T2-Läsionen im MRT. Die Einzelauswertung dieser Parameter ergab in der CLARITY-Studie Schubfreiheit für 79 und 80 % der Patienten unter Cladribin-Tabletten vs. 61 % unter Placebo. Für die beiden Verumgruppen wurde ferner eine Chance von 85 und 86 % ermittelt,

keine Behinderungsprogression zu erleiden (Placebo: 79 %). Als hochsignifikant erwiesen sich außerdem die Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, frei an subklinischer, radiologisch feststellbarer Krankheitsaktivität zu bleiben. Frei von Gadolinium anreichernden T1-Läsionen waren 91 und 87 % vs. 48 % unter Placebo, und frei von aktiven T2-Läsionen im MRT waren 63 und 62 % vs. 28 %. Insgesamt errechnete *Giovannoni* somit einen Anteil der Patienten ohne messbare Krankheitsaktivität von 44 und 43 % in den beiden Cladribin-Gruppen gegenüber 16 % in der Placebogruppe. Der rasche Wirkeintritt der Substanz, der sich mit hohen Quoten an Freiheit von messbarer Krankheitsaktivität bereits nach 24 Wochen Behandlung gezeigt hatte (70 und 67 % vs. 39 % unter Placebo), konnte somit für einen großen Teil der Patienten über die gesamte Studiendauer von 96 Wochen aufrecht erhalten werden.

### Verminderter Ressourcenverbrauch bei oraler Medikation

Der Einsatz von Cladribin-Tabletten entlastet nicht nur Patienten mit RRMS von ihrem Krankheitsdruck, sondern geht auch mit einer allgemeinen Entlastung der Gesundheitsaufwendungen einher. Das geht aus einer gesundheitsökonomischen Auswertung der CLARITY-Studie hervor, die Dr. Shehzad Ali, Oxford (UK), präsentiert hat. Demnach wurde während der Studiendauer von 96 Wochen die Anzahl der Klinikaufenthalte von 4,86 unter Placebo um durchschnittlich 0,78 (5,25 mg/kg-Gruppe) und 0,81 (3,5 mg/kg-Gruppe) gesenkt. Entsprechend reduzierte sich die mittlere Zahl der Krankenhaustage von 5,99 um 1,92 und 3,90. Auch Notfallaufnahmen gingen zurück. Ferner ging die Anzahl krankheitsbedingter Fehltag am Arbeitsplatz von 5,37 um 1,16 und 2,70 deutlich zurück.

Außerdem konnten die Aufwendungen zur Behandlung akuter Schübe drastisch gesenkt werden. Da etwa drei Viertel aller Schübe eine Steroid-Therapie erfordern, ging der Verbrauch an Glukokortikoiden entsprechend der Senkung der Schubraten zurück. So wurden vs. Placebo 61 und 66 % weniger Steroid-Therapien durchgeführt.

Die Kosteneinsparungen insgesamt betragen gegenüber Placebo 30 und 60 % und sind laut *Ali* überwiegend auf die Reduktion der Krankenhaustage zurückzuführen.

### Vorteile für Wechsel von Interferon beta-1a i. m. auf Fingolimod auch noch nach einem Jahr

Der Therapieeffekt von oralem Fingolimod (FTY720) bei RRMS bleibt auch über das zweite Behandlungsjahr erhalten. Die Unterlegenheit einer Therapie mit Interferon beta-1a i. m., wie sie sich im ersten Behandlungsjahr herausgestellt hatte, konnte auch durch einen späteren Wechsel auf Fingolimod zu Beginn des zweiten Behandlungsjahres nicht ganz aufgeholt werden. Zu diesem Ergebnis kam die Extensions-Phase der Zwölf-Monats-Studie TRANSFORMS (TRial Assessing injectable interfeRoN vS FTY720 Oral in RrMS), die *Dr. Bhupendra Khatri*, Milwaukee, Wisconsin (USA), vorgestellt hat.

Zur Erinnerung: In der dreiarmligen doppelblinden, randomisierten Vergleichsstudie mit Double-Dummy-Design an insgesamt 1.292 Patienten wurde Fingolimod in einmal täglichen Dosierungen von 0,5 und 1,25 mg mit Interferon beta-1a i. m. 30 µg einmal wöchentlich verglichen. Die Schubraten nach einem Jahr Behandlung wurden mit 0,33 für Interferon berechnet sowie mit 0,16 in niedriger und 0,20 in hoher Dosierung von FTY720. Gegenüber Interferon beta-1a i. m. ergab sich somit eine Reduktion der Schubraten um 52 und 38% bei den 1.153 Patienten, die bis zum Ende an der Studie teilnahmen.

Diesen Patienten wurde angeboten, an der Extensions-Phase der Studie über ein weiteres Jahr teilzunehmen. Mit 1.027 Patienten erklärten sich 89% damit einverstanden. Diejenigen, die zuvor Fingolimod erhielten, blieben bei ihrer Therapie in der bisherigen Dosierung. Die Interferon-Patienten hingegen wurden neu auf die beiden Fingolimod-Dosierungen randomisiert. Für die anscheinend wirksamere niedrigere Dosierung stellte sich nach dem zweiten Behandlungsjahr annähernd ein Erhalt der deutlich erniedrigten Schubrate heraus. Wie *Khatri* auf dem 62. Jahreskongress der American Academy of Neurology (AAN) Mitte April 2010 in Toronto, Ontario (Kanada), berichtet hat, lag sie am Ende durchschnittlich bei 0,18. In der Gruppe, die von Interferon auf Fingolimod 0,5 mg wechselte, wurde die Schubrate am Ende immerhin noch um 31% gesenkt. Sie lag damit aber immer noch höher als bei denjenigen Patienten, die von Anfang an mit Fingolimod behandelt worden waren.

### Kombinationstherapie aus Teriflunomid und Glatirameracetat

Erste Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit einer kombinierten Gabe von oralem Teriflunomid und Glatirameracetat (GA) bei RRMS hat *Prof. Dr. Mark Freedman*, Ottawa, Ontario (Kanada), vorgestellt.

Bei Teriflunomid handelt es sich um eine Substanz, welche die de novo-Synthese von Pyrimidin blockiert und damit die T- und B-Zell-Proliferation reduziert, ohne zytotoxisch zu wirken. Es ist der Hauptmetabolit von Leflunomid, das als Prodrug schon seit Jahren krankheitsmodifizierend bei Rheumatoider Arthritis eingesetzt wird. Als Monotherapie bei RRMS hat sich Teriflunomid in seinen beiden Dosierungen von 7 und 14 mg/d bereits als wirksam zur Senkung der MRT-Aktivität (>60%) und als gut verträglich erwiesen. Als Zusatztherapie zu Interferon beta ergab sich nach 24 Wochen eine dosisabhängige Reduktion Kontrastmittel anreichernder T1-Läsionen (7 mg: 56%; 14 mg: 81%). Darüber hinaus kam es unter 14 mg zu einer deutlichen Senkung der Schubrate. *Freedman* bewertete die Sicherheit und Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie als akzeptabel und sprach von einer synergistischen Wirkung beider Behandlungsansätze.

In der nun vorgelegten dreiarmligen Studie (Abb. 4) wurde Teriflunomid 7 bzw. 14 mg vs. Placebo bei RRMS-Patienten getestet, die seit mindestens 26 Wochen mit einer stabilen GA-Dosierung behandelt worden sind. Die 123 Studienteilnehmer im Durchschnittsalter von 41 Jahren hatten einen mittleren EDSS von 2,5, und

bei 41% wurde im vorangegangenen Jahr kein Schub festgestellt. Nach Randomisierung ergab sich allerdings für die mit 7 mg behandelten Patienten ein doppelt so hoher Anteil von Personen mit Gadolinium anreichernden Läsionen in der Voruntersuchung als in den beiden anderen Gruppen (28,6% vs. 12,8 und 14,6%). Darauf führte *Freedman* zumindest teilweise zurück, dass nach 24 Wochen der Anteil der Patienten, die frei von Kontrastmittel anreichernden Läsionen waren, in dieser Gruppe mit 61% geringer ausfiel als in der Placebogruppe (73,2%) und in der 14-mg-Gruppe (81,6%). So erklärte sich auch, dass die Läsions-Anzahl in der 7-mg-Gruppe signifikant gesenkt werden konnte, nicht aber in der 14-mg-Gruppe. Für die Abnahme des Läsionsvolumens ergab sich allerdings wieder eine dosisabhängige Beziehung, wobei in der 14-mg-Gruppe auch das Signifikanzniveau erreicht wurde.

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus Teriflunomid und GA bezeichnete *Freedman* als akzeptabel und vergleichbar mit der Kombinationstherapie aus Teriflunomid und Interferon beta. Als unerwünschte Ereignisse wurden unter Verum dosisabhängig insbesondere Hautprobleme gesehen. Mit jeweils drei Fällen kamen die meisten schweren Nebenwirkungen in der Placebogruppe und der 7-mg-Gruppe vor. Zum vorzeitigen Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse kam es in sieben Fällen (drei in der 7-mg- und vier in der 14-mg-Gruppe).

#### Studiendesign

Eine multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie

Schlüsselkriterien für Auswahl:

- Schubförmiger klinischer Verlauf, mit und ohne Progression
- Stabile GA-Dosierung für ≥ 26 Wochen vor Screening
- Klinisch stabil für 4 Wochen vor Randomisierung

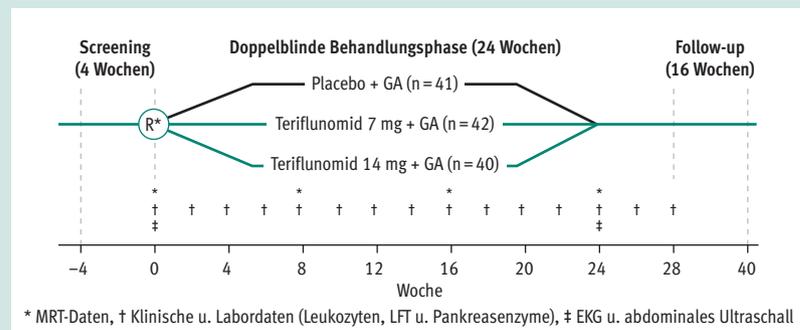


Abb. 4: Patienten, die die 24-wöchige Behandlungsphase erfolgreich abschlossen, waren für eine Langzeit-Anschlussstudie geeignet

## Venöse Störungen im Gehirn von MS-Patienten

Auf einen bisher noch nicht berücksichtigten Teil des Krankheitsbildes der Multiplen Sklerose (MS) hat eine Forschergruppe um Prof. Dr. Paolo Zamboni, Ferrara (Italien), und Prof. Dr. Robert Zivadinov, Buffalo, New York (USA), aufmerksam gemacht. Demnach weist sowohl das extra- wie auch das intrakranielle venöse System von Menschen mit MS erhebliche Veränderungen auf.

Die chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz (CCSVI), von der hier im Zusammenhang mit der MS gesprochen wird, umfasst mehrere Aspekte, die teilweise erst jetzt durch neuere bildgebende Verfahren sichtbar gemacht werden konnten. Die Beobachtungen sorgten auf dem amerikanischen Neurologenkongress für großes Aufsehen und wurden sehr kontrovers diskutiert. Ob die neuen Befunde tatsächlich pathologische Relevanz besitzen und womöglich sogar ursächlich am Entstehungsprozess einer MS beteiligt sind oder, ob es sich lediglich um Epiphänomene handelt, darüber konnte keine Einigkeit erzielt werden.

Grundsätzlich scheint zunächst einmal das Gesamtvolumen der intrakraniellen Venen deutlich vermindert zu sein. Darunter fallen insbesondere die kleinsten Venen mit einem vergleichsweise geringeren Durchmesser ins Gewicht. Zweitens wird vermutet, dass MS-Patienten eine chronisch venöse Abflussstörung haben, die durch Stenosen in den extrakraniellen Hauptvenen verursacht werden. Diese führt wohl wiederum zu einer verminderten Perfusion des Parenchyms des Gehirns. Drittens scheint die venöse Abflussstörung mit einem Reflux in den zerebralen Venen einherzugehen. Dies soll wiederum eine erhöhte Eisenablagerung im Gehirn zur Folge haben. Korrespondierend zu diesen venösen Fluss-Anomalien lassen weitere Untersuchungen ferner vermuten, dass auch der zerebrospinale Liquorfluss im Sylvius-Aquädukt gestört ist.

### Verminderte venöse Vaskularisierung im Gehirn von MS-Patienten

Um die venöse Vaskularisierung des Parenchyms erfassen und quantifizieren zu können, wurde ein neues bildgebendes Verfahren auf Basis der MRT-Technologie entwickelt. Das sogenannte Suscep-

tibility-Weighted Imaging (SWI) ist imstande, zerebrale Venen direkt darzustellen, indem die Sauerstoffanreicherung (Oxygenierung) des venösen Blutes ausgenutzt wird. Dr. Guy U. Poloni, Buffalo, New York (USA), stellte die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie vor, in der bei 62 MS-Patienten (44 mit RRMS und 18 mit SPMS) und 33 gesunden Probanden ein SWI mit einer Feldstärke von 3 Tesla durchgeführt wurde. Eine Subgruppe aus 50 MS-Patienten und sieben Probanden der Kontrollgruppe erhielt direkt im Anschluss zehn Minuten nach dem SWI eine Gadolinium-Sequenz und wurde nochmals mit SWI untersucht. Zusätzlich zur Ermittlung des Gesamtvolumens der venösen Vaskularisierung in Milliliter wurde der räumliche Anteil der venösen Masse an der Gesamthirnmasse (VIF = venous intracranial fraction) errechnet, um Kopfgröße und Hirnatrophie als Störgrößen auszuschalten.

Sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe wurde ein signifikant niedrigeres venöses Gesamtvolumen bei den MS-Patienten gemessen als bei den gesunden Kontrollpersonen. Vor Gadolinium-Applikation lag es bei 67,5 bzw. 82,7 ml und danach bei 70,4 bzw. 87,1 ml. Somit war das venöse Gesamtvolumen bei MS-Patienten vor Kontrastmittelgabe 18,3% geringer als bei Personen der Kontrollgruppe und nach Kontrastmittelgabe 19,1%. Diese Differenz wurde auch bei der Ermittlung der VIF-Werte als signifikant bestätigt. Nach Einteilung der Venen in vier Größenklassen (mittlerer Durchmesser <0,3 mm, 0,3–0,6 mm, 0,6–0,9 mm und >0,9 mm) ergab sich, dass die Venen der MS-Patienten insbesondere bei den kleinsten Durchmessern von denen der gesunden Kontrollpersonen abwichen.

Insgesamt, so fassen die Autoren zusammen, zeigen die Untersuchungsergebnisse erstmals ein verändertes Erscheinungsbild der venösen Vaskularisierung bei MS-Patienten. Diese Befunde legen ihrer Auffassung nach eine schwere Beeinträchtigung des venösen Systems im Gehirn von Menschen mit MS nahe.

### Hypoperfusion des Parenchyms als Folge einer CCSVI

Unter der Voraussetzung einer CCSVI, die durch Stenosen der extrakraniellen Hauptvenen hervorgerufen wird und mit einer Abflussstörung der zerebralen Venen einhergeht, kommt es zu einer Hypoperfusion des Parenchyms. Das Ausmaß

der Perfusionsminderung hängt dabei vom Schweregrad der CCSVI ab. Zu diesem Ergebnis kam Zamboni nach Auswertung einer kleinen Studie mit 16 RRMS-Patienten und acht gesunden Probanden. Die Diagnose einer CCSVI stellte der Angiologe auf Basis der venösen Hämodynamik (VH) in der Doppler-Sonographie, die er je nach Anzahl des Vorliegens vorab definierter Befunde mit einem Score von 0 bis 5 bewertete. Der Schweregrad der CCSVI wurde auf einer Skala von 0 bis 16 des VH insufficiency severity score (VHISS) angegeben. Zur Ermittlung der Perfusion des Parenchyms wurde eine spezielle MRT-Anwendung namens PWI (= perfusion-weighted imaging) mit einer Feldstärke von 3 Tesla unter Kontrastmittelgabe durchgeführt. Dabei wurde in verschiedenen Kompartimenten der zerebrale Blutfluss (CBF), das Blutvolumen (CBV), und die mittlere Durchlaufzeit (MTT) einzeln erfasst und ausgewertet.

Alle 16 RRMS-Patienten erfüllten die Diagnosekriterien einer CCSVI mit einem medianen VH-Wert von 4 und einem Schweregrad von 9 im VHISS. Aus der Kontrollgruppe erfüllte kein Proband diese Kriterien. Im Ergebnis stellte Zamboni eine signifikante Assoziation zwischen VH-Kriterien und VHISS einerseits und CBF, CBV und MTT als Perfusionsparameter andererseits fest. Diese Korrelation betraf alle Regionen des Parenchyms der MS-Patienten und war seinen Ausführungen zufolge besonders auffällig für geringeren Blutfluss (CBF) und höheren Schweregrad (VHISS) in der grauen und weißen Substanz, insbesondere im Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Hippocampus und Nucleus accumbens.

### CCSVI und zerebrale Eisenablagerung

Bei demselben kleinen Studienkollektiv wendete die Arbeitsgruppe mit dem SWI eine weitere MRT-Technologie an, um vermehrte Eisenablagerungen im Gehirn der MS-Patienten zu detektieren. Es wurde schließlich vermutet, dass ein erhöhter zerebral-venöser Rückfluss zu einem solchen Anstieg beitragen könnte.

Die Eisenkonzentrationen wurden wiederum in verschiedenen Hirnregionen sowie auch in T1- und T2-gewichteten Läsionen gemessen. Es stellte sich heraus, dass die Eisenbeladung dieser Läsionen mit der Einschränkung der venösen Hämodynamik bei den MS-Patienten korrelierte. Dr. Michael G. Dwyer, Buffalo,

## Weitere Highlights

### Keine gehäuften Fälle an Guillain-Barré-Syndrom nach Influenza-Impfungen

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und Influenza-Impfungen erscheint nach aktuellen epidemiologischen Daten als unwahrscheinlich. Das geht aus aktuellen Erhebungen aus den USA hervor, in denen GBS-Fälle statistisch ausgewertet wurden, die im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aufgetreten sind.

Im Rahmen des Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der Food and Drug Administration (FDA) wurden in den USA bis zuletzt insgesamt 62 GBS-Fälle nach Impfung gegen die neue Influenza (H1N1) registriert. Diese aktuelle Zahl gab Prof. Dr. Nizar Souayah, Newark, New Jersey (USA) bekannt. Auf zehn Millionen Geimpfte entfallen somit exakt 6,2 GBS-Erkrankungen. Der Erfassungszeitraum war dabei stets auf bis zu sechs Wochen nach der Impfung begrenzt. Ähnlich verhielt es sich mit Berichten über GBS nach Impfung gegen die übliche saisonale Influenza im Jahr 2009. Hier wurden im VAERS 51 GBS-Fälle gezählt. Auf zehn Millionen Impfungen anteilig berechnet gab es keinen nennenswerten Unterschied zur Impfung gegen die neue Influenza. Bezogen auf eine geschätzte Rate in der Allgemeinbevölkerung von einem bis vier GBS-Fällen pro 100.000 Menschen pro Jahr ergab sich somit kein Warnsignal für die Impfung gegen Influenza, weder für die saisonale, noch für die neue, stellte Souayah fest und betonte: »Auch wenn die Sicherheitsdaten für beide Impfungen exzellent sind, bleiben CDC, FDA und Neurologen weltweit dennoch wachsam, um kein Signal für eine Gefährdung durch die Impfung zu übersehen.«

Als auffällig bezeichnete Souayah das Verteilungsmuster der GBS-Fälle nach der Impfung. So gebe es in der zweiten Woche einen Gipfel, so dass bis zum Ende der zweiten Woche die Hälfte aller Fälle zu sehen sei. Dieses Phänomen ist seinen Beobachtungen zufolge auch bei anderen Impfungen zu konstatieren. Möglicherweise hänge es mit einer unspezifischen Aktivierung des Immunsystems zusammen. Das wäre konsistent mit der Beobachtung, dass GBS gehäuft nach Infektionen auftritt.

| Martin Wiehl |

New York (USA), brachte ferner höhere Eisenkonzentrationen in der grauen Substanz mit einem höheren Behinderungsgrad in Verbindung.

### Therapeutische Konsequenzen derzeit noch nicht erwiesen – Studien zur Klärung des Zusammenhanges von CCSVI und MS gefordert

Die American Academy of Neurology (AAN) hat den neuen Befunden hinsichtlich zerebrospinal venöser Auffälligkeiten bei MS-Patienten auf ihrer Jahrestagung in Toronto, Ontario (Kanada), große Aufmerksamkeit gewidmet und zusammen mit der National MS Society ein Live Web Forum für akkreditierte Journalisten vor Ort und interessierte Internet-Nutzer weltweit durchgeführt. Eine Aufzeichnung ist auf der Website der amerikanischen MS-Gesellschaft ([www.nationalMSSociety.org](http://www.nationalMSSociety.org)) zu finden. Prof. Dr. Aaron Miller, New York (USA), kommentierte in dem 90 Minuten dauernden Webinar: »Die ersten Befunde sind überraschend und faszinierend, es bleiben aber noch viele Fragen offen.« Er stellte aber auch fest, dass viele Menschen mit MS jetzt und sofort Antworten haben möchten. Ihnen gab er zu bedenken: »Es ist von entscheidender Wichtigkeit, eine Balance zu halten zwischen einem dringend nötigen raschen Fortschritt und einer gründlichen wissenschaftlichen Erforschung.« Zunächst einmal müsse festgestellt werden, ob sich die interessanten Befunde auch von anderen Arbeitsgruppen reproduzieren ließen und welche epidemiologische Bedeutung sie haben. Dann sollte auch geklärt werden, welche neurologische Bedeutung die beobachteten venösen Anomalien überhaupt haben und in welchem Zusammenhang sie mit den unstrittigen Autoimmunprozessen stehen.

Miller warnte in diesem Zusammenhang vor voreiligen Schlüssen und riet von chirurgischen Interventionen ab, die nicht im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie durchgeführt werden. Außerdem betonte er: »Es gibt keinerlei Gründe, die bewährten Basistherapien abubrechen und nun auf eine unerprobte Behandlungsstrategie zu setzen, die derzeit nur auf Hypothesen beruht.« Mit dieser Einschätzung fand er ungeteilte Zustimmung bei Zamboni und Zivadinov.

### Große Studie zur Überprüfung der Zamboni-Hypothesen angelaufen – erste Ergebnisse der CTEVD-Studie

Um die Befunde einer zerebrospinal venösen Insuffizienz bei MS-Patienten an einem großen Kollektiv zu verifizieren, wurde die CTEVD-Studie (Combined Transcranial and Extracranial Venous Doppler Evaluation in Multiple Sclerosis and Related Diseases) ins Leben gerufen. Studienleiter Zivadinov stellte den Ablaufplan sowie erste Ergebnisse der Phase I vor.

In die Studie, deren Rekrutierungsphase bereits im April 2009 begonnen hatte, sollen insgesamt 1.700 Probanden aufgenommen werden. Darunter befinden sich 1.000 erwachsene Patienten, überwiegend mit klinisch gesicherter MS (900 CDMS, darunter 500 RRMS, 300 SPMS, 50 PPMS, 50 NMO) oder mit möglicher MS, wie CIS (50) und RIS (50), und 50 pädiatrische MS-Patienten. Ferner werden 150 Patienten mit neurodegenerativen ZNS-Erkrankungen (Alzheimer, Parkinson und Epilepsie) aufgenommen sowie 150 Patienten mit vaskulären Autoimmunerkrankungen mit ZNS-Beteiligung wie Lupus Erythematodes. Die Kontrollgruppe besteht aus 300 gesunden Erwachsenen und 50 gesunden Kindern. Die Rekrutierung der ersten 500 Probanden konnte zum Jahreswechsel 2009/2010 abgeschlossen werden. Erste Ergebnisse dieser Phase I wurden präsentiert. Die CCSVI-Diagnose wurde gestellt, wenn mindestens zwei der VH-Kriterien vorlagen. Bei nur einem Kriterium wurde die untersuchte Person der CCSVI-Borderline-Gruppe zugeordnet. Eine erhöhte CCSVI-Prävalenz bei MS-Patienten wurde zwar bestätigt, fiel aber nicht so deutlich aus, wie in den zuvor von Zamboni veröffentlichten Pilotstudien.

| Martin Wiehl |